



Вклад полиморфных локусов генов в фармакорезистентность пациентов с шизофренией

Голубева Т. С.¹, Каминская Ю. М.¹, Голоенко И. М.¹, Сергеев Г. В.², Гребень Н. Ф.¹, Обьедков В. Г.³, Бокуть О. С.², Гайдукевич И. В.², Докукина Т. В.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

² ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

³ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Аннотация

Актуальность. Несмотря на то, что применение антипсихотических препаратов по-прежнему остаётся одним из наиболее эффективных методов лечения шизофрении, 20–30 % пациентов неадекватно реагируют на фармакотерапию. Эта неэффективность может быть обусловлена генетической изменчивостью, которая влияет на метаболизм лекарств, побочные реакции и эффективность лечения, а также на взаимодействие генов и окружающей среды.

Цель. Изучить связь ряда полиморфных локусов генов с фармакорезистентностью (ФР) пациентов с шизофренией, жителей Беларуси.

Материалы и методы. В исследование был включен 161 пациент с шизофренией. В основную группу вошло 104 пациента с отсутствием улучшения психического состояния на фоне приёма адекватных доз двух и более антипсихотиков (включая атипичные антипсихотики) на протяжении не менее 6–8 недель; в группу сравнения — 57 пациентов с положительной динамикой ответа на фармакологическое лечение шизофрении. Фармакогенетическое тестирование проводили с использованием стандартных методов выделения нуклеиновых кислот, ПЦР-анализа. Проводилось генотипирование по 19 полиморфным локусам 15 генов (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*; *MDR1*, *ANKK1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *HTR2C*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2*, *UGT1A1*). Статистическая обработка клинических данных и данных генотипирования проводилась с использованием программы SPSS Statistics 20.0. В качестве показателя связи между аллелями и генотипами с риском развития фармакорезистентности были использованы отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов в исследованных группах пациентов с шизофренией позволило выявить связь полиморфных генетических локусов с фармакорезистентностью у носителей генотипов *AG* (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=6,647$; $p=0,01$); *CC* (*HTR1A*, *rs6295*) ($\chi^2=5,522$; $p=0,019$) и аллелей *A* (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=4,124$; $p=0,042$), *G* (*COMT*, *rs4680*) ($\chi^2=9,006$; $p=0,003$). Дальнейший анализ обнаружил повышение показателей риска ФР при сочетании этих аллелей с другими локусами генов. Повышенный риск развития ФР имели пациенты с фармакогенетическими профилями: *A-/A-* (*CYP2D6**4 / *CYP1A2*), (ОШ 2,926; ДИ 1,206–7,102); *A-/A-/T-* (*CYP2D6**4 / *CYP1A2* / *MDR1*), (ОШ 4,833; ДИ 1,753–13,328); *G-/L-* (*COMT* / *SLC6A4*), (ОШ 3,172; ДИ 1,500–6,709); *G-/LL* (*COMT* / *SLC6A4*), (ОШ 6,923; ДИ 1,900–25,227); *G-/LL/T-* (*COMT* / *SLC6A4* / *MDR1*), (ОШ 11,143; ДИ 2,415–51,414); *CC/T-* (*HTR1A* / *MDR1*), (ОШ 2,564; ДИ 1,120–5,873).

Заключение. Исследование с использованием фармакогенетического тестирования жителей Беларуси, больных шизофренией, выявило значимую связь риска ФР с полиморфными локусами генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*). Повышенный риск ФР наблюдался при сочетании выявленных аллелей с полиморфными локусами генов *CYP1A2* (*rs762551*), *MDR1* (*rs1045642*), *SLC6A4* (*5-HTTLPR*). Описаны фармакогенетические профили риска развития ФР при терапии антипсихотиками у лиц, страдающих шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения; антипсихотики; фармакогенетическое тестирование; *CYP2D6*; *HTR1A*; *COMT*; генетические маркеры фармакорезистентности

Для цитирования: Голубева Т. С., Каминская Ю. М., Голоенко И. М., Сергеев Г. В., Гребень Н. Ф., Обьедков В. Г., Бокуть О. С., Гайдукевич И. В., Докукина Т. В. Вклад полиморфных локусов генов в фармакорезистентность пациентов с шизофренией. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(1):24–34. <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0004>. EDN: HVFULC.

Поступила: 09.10.2025. В доработанном виде: 05.05.2026. Принята к печати: 06.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

The contribution of polymorphic gene loci to the pharmaco-resistance of patients with schizophrenia

Tatyana S. Golubeva¹, Julia M. Kaminskaya¹, Inessa M. Halayenka¹, Gennady V. Sergeev², Natalia F. Hreben¹, Victor G. Obedkov³, Olga S. Bokut², Irina V. Haidukevich², Tatyana V. Dakukina²

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

² Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Relevance. Despite the use of antipsychotic drugs is still one of the most effective treatment methods of schizophrenia, the 20–30 % of patients do not respond adequately to pharmacotherapy. This inefficacy may stem from genetic variability, which influences drug metabolism, adverse reactions, and treatment response, alongside gene-environment interactions. This study aimed to investigate the association between polymorphic gene loci and pharmaco-resistant schizophrenia among Belarusian patients.

Objective. To study the relationship of a number of polymorphic gene loci with pharmaco-resistance (FR) in patients with schizophrenia, residents of Belarus.

Methods. The study included 161 people with schizophrenia. The main group included 104 patients with no improvement when treating with two or more antipsychotics (including an atypical antipsychotic) for 6 to 8 weeks; the comparison group included 57 patients with positive response to pharmacological treatment of schizophrenia. Pharmacogenetic testing was performed using standard methods of nucleic acid isolation and PCR analysis. 19 polymorphic loci in 15 genes (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*; *MDR1*, *ANKK1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *HTR2C*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2*, *UGT1A1*) were genotyped. Statistical processing of clinical and genotyping data was carried out using the SPSS Statistics 20.0 program. The odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI) were used as an indicator of the relationship between alleles and genotypes with the risk of developing PR.

Results. Comparison of the genotypes and alleles frequencies in the studied groups of patients with schizophrenia revealed an association of PR in carriers of alleles — *A* (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=4.124$; $p=0.042$), *G* (*COMT*, *rs4680*) ($\chi^2=9.006$; $p=0.003$); *AG* genotype (*CYP2D6*, *rs3892097*) ($\chi^2=6.647$; $p=0.01$), *CC* genotype (*HTR1A*, *rs6295*) ($\chi^2=5.522$; $p=0.019$). Further analysis revealed an increase in the risk of PR when these alleles were combined with other gene loci. Patients with pharmacogenetic profiles *A-/A-* (*CYP2D6* / *CYP1A2*), (OR 2.926; CI 1.206–7.102); *A-/B-/T-* (*CYP2D6* / *CYP1A2* / *MDR1*), (OR 4.833) had an increased risk of developing FR; CI 1,753–13,328); *G-/L-* (*COMT* / *SLC6A4*), (OR 3,172; CI 1,500–6,709); *G-/LL* (*COMT* / *SLC6A4*), (OR 6,923; CI 1,900–25,227); *G-/LL/T-* (*COMT* / *SLC6A4* / *MDR1*), (OR =11.143; CI 2.415–51.414); *CC/T-* (*HTR1A* / *MDR1*), (OR 2.564; CI 1.120–5.873).

Conclusion. A study using pharmacogenetic testing of residents of Belarus with schizophrenia revealed a significant association of the risk of PR with polymorphic loci of the genes *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*). An increased risk of PR was observed when the identified alleles were combined with polymorphic loci of the *CYP1A2* (*rs762551*), *MDR1* (*rs1045642*), and *SLC6A4* (*5-HTTLPR*) genes. Pharmacogenetic risk profiles for the development of PR during antipsychotic therapy in patients with schizophrenia are described.

Keywords: schizophrenia; antipsychotics; *CYP2D6*; *HTR1A*; *COMT*; pharmacogenetic testing; genetic markers of pharmaco-resistance

For citation: Golubeva TS, Kaminskaya JM, Halayenka IM, Sergeev GV, Hreben NF, Obedkov VG, Bokut OS, Haidukevich IV, Dakukina TV. The contribution of polymorphic gene loci to the pharmaco-resistance of patients with schizophrenia. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(1):24–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2686-8849-0004>. EDN: HVFULC.

Received: 09.10.2025. Revision received: 05.05.2026. Accepted: 06.05.2026. Published: 30.05.2026.

Введение / Introduction

Современная терапия шизофрении, основанная на применении антипсихотических препаратов, является эффективным методом лечения для многих пациентов. Однако по данным различных исследований, от 20 до 30 % пациентов с шизофренией не отвечают на лечение или имеют неудовлетворительный ответ на терапию [1].

Причиной неэффективности лечения шизофрении может быть генетическая изменчивость, которая наряду с другими факторами определяет

индивидуальные особенности ответа на лекарственную терапию шизофрении [2]. Установлено, что вклад в генетическую детерминацию ответа на лекарственную терапию вносят как распространённые, так и редкие варианты генов, ассоциированных с риском шизофрении, метаболизмом и транспортом антипсихотиков, нежелательными лекарственными реакциями, а также внешние факторы и этническая принадлежность [3, 4].

Фармакогенетическое тестирование помогает

принять решения при выборе тактики лечения пациентов в тех случаях, когда антипсихотическая терапия не приводит к достижению ожидаемого клинического эффекта и присутствует риск развития хронической и зачастую инвалидизирующей фармакорезистентной шизофрении [5, 6]. Для содействия внедрению фармакогенетики в клиническую практику разрабатываются руководства с научно обоснованными рекомендациями по оптимизации фармакотерапии с описанием генно-лекарственных взаимодействий между генами и антипсихотиками [7]. Ответ на лекарственную терапию относится к сложным признакам человека, когда величина терапевтического эффекта при внутри и межпопуляционной полигенной изменчивости зависит от совокупности малых эффектов взаимодействия ген-ген и ген-среда на пути формирования ответа [3, 4, 8–10]. Нейробиологические механизмы фармакорезистентной к терапии шизофрении пока малопонятны. Предпринимаются попытки исследований её полигенной архитектуры, идентификации надёжно ассоциированных конкретных вариантов генов, генетической связи патофизиологии шизофрении и механизмами действия антипсихотических препаратов [9, 11]. В настоящее время нет общепринятых специфических фармакогенетических тестов для принятия решений при проведении лечения фармакорезистентной шизофрении. Фармакогенетическими маркерами с доказанным влиянием на эффективность терапии шизофрении являются полиморфные локусы генов *CYP2D6* и *CYP2C19* [12, 13]. Их генетические варианты влияют на функционирование изоферментов цитохрома P-450, которые они детерминируют. В рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики в психиатрии на этих вариантах основаны предлагаемые алгоритмы антипсихотической терапии [6]. В связи с неоднозначностью ответа на антипсихотическую терапию шизофрении обсуждалась роль многих полиморфных вариантов генов *COMT*, *MAOA/B*, *CYP1A2*, *ABCBI*, *LINC01795*, *DDHD2*, *SBNO1*, *KCNQ2*, *SEMA7A*, *RUFY1* и других [6, 14, 15], в том числе на примере конкретных клинических случаев [6, 16]. В настоящее время многими исследователями разделяется мнение, что для каждой отдельной популяции и этнической выборки остаётся востребованным поиск тех значимых фармакогенов, полиморфные локусы которых могут выступать в качестве надёжных биомаркеров сложных эффектов взаимодействий между генами и окружающей средой в формировании общего ответа на антипсихотическую терапию.

Целью исследования (Objective) явилось изучение связи ряда полиморфных локусов генов с фармакорезистентностью пациентов с шизофренией среди жителей Беларуси.

Материалы и методы / Materials and methods

Участники и дизайн исследования. В настоящее проспективное сравнительное клиническое исследование методом направленного отбора пациентов был включён 161 человек с шизофренией (код по МКБ-10: F20), проходившие стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья. Критериями для отбора пациентов являлись: диагноз шизофрении (код по МКБ-10: F20), возраст 18–60 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие сопутствующих соматических заболеваний в фазе обострения, отсутствие острых инфекционных заболеваний.

В основную группу фармакорезистентных пациентов вошло 104 человека в возрасте от 18 до 60 лет ($38,0 \pm 1,0$ лет): 62 женщины, 42 мужчины; в группу сравнения были отобраны 57 человек с отсутствием фармакорезистентности в возрасте от 18 до 60 лет ($41,0 \pm 1,1$ лет): 27 женщин, 30 мужчин. Группы были однородны по возрасту, характеристикам основного заболевания, социальному статусу. Все пациенты получали лечение психотропными лекарственными средствами в соответствии с клиническим протоколом оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. К фармакорезистентным формам шизофрении относили случаи отсутствия улучшения психопатологических симптомов, несмотря на пероральный приём адекватных доз лекарственных средств на протяжении от 6 до 8 недель, если при этом было использовано два и более антипсихотика, причём один из них был атипичным [17].

Клинические методы. У каждого пациента учитывались социально-демографические данные (пол, возраст, возраст на момент начала заболевания), наследственная отягощённость психическими заболеваниями, количество госпитализаций за последние 10 лет, статус курения. Оценка состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра проводилась на основании шкал: общего клинического глобального впечатления — общего улучшения состояния (CGI); психометрической диагностики по шкалам для оценки негативных симптомов (SANS) и позитивных симптомов (SAPS); оценки дефекта функционирования пациентов в разных социальных сферах, оценки экстрапирамидных симптомов (ESRS-A).

Биологический материал для исследования. В качестве биологического материала для выделения геномной ДНК использовали слюну, которую собирали с использованием системы для забора слюны Oragene OG-500 (DNAgenotek, США); забор материала осуществлялся на базе клиничко-диагностической лаборатории и клинических отделений стационара Республиканского научно-практического центра психического здоровья.

Фармакогенетический анализ. У пациентов, включённых в исследование, проводилось генотипирование по полиморфным локусам генов изоферментов цитохрома P-450: *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17*, *CYP1A2*F*; локусу *C3435T* гена *MDR1* (кодирует транспортный белок Р-гликопротеин), а также полиморфным локусам генов молекул-мишеней лекарственных средств и функционально связанных с ними белков: ТаqI полиморфизм *ANKK1* гена анкирин-киназы 1, полиморфизм *C-1019G* гена серотонинового рецептора *HTR1A*, полиморфизм *1438G>A* гена серотонинового рецептора *HTR2A*, полиморфизм *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* серотонинового транспортера, полиморфизм *rs1414334* гена серотонинового рецептора *HTR2C*, полиморфизм *Val158Met* гена *COMT* — катехол-О-метилтрансферазы, полиморфизм *uVNTR* гена *MAOA* — моноаминоксидазы А, полиморфизм *Val66Met* гена *BDNF* — мозгового нейротрофического фактора, полиморфизм *C957T* гена дофаминового рецептора *DRD2*, полиморфизм *UGT1A1*28* гена фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы *UGT1A1*. Геномную ДНК из слюны выделяли с помощью набора «ДНК-ВК» (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь). Фармакогенетическое тестирование проводили на базе Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси с использованием набора диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармако-резистентности к психотропным лекарственным средствам «OLIGO-GENFARM» (Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь). ПЦР и ПЦР в режиме реального времени проводили на приборе CFX96 (BioRad, США). Для проведения анализа длин рестрикционных фрагментов использовали эндонуклеазы рестрикции производства NEB (Англия): *AvaII* (*CYP2C9*2 rs1799853*), *KpnI* (*CYP2C9*3 rs1057910*), *SmaI* (*CYP2C19*2 rs4244285*), *KpnI* (*CYP2C19*17 rs12248560*), *BstNI* (*CYP2D6*4 rs3892097*), *ApaI* (*CYP1A2*F rs762551*), *MboI* (*MDR1 rs1045642*), *BtsCI* (*HTR1A rs6295*) с последующим разделением продуктов рестрикции в агарозном/акриламидном геле согласно инструкции к набору «OLIGO-GENFARM». Маркеры ТаqI (*rs1800497*) гена *ANKK1*, *1438G>A* (*rs6311*) гена *HTR2A*, *rs1414334* гена *HTR2C*, *Val158Met* (*rs4680*) гена *COMT*, *Val66Met* (*rs6265*) гена *BDNF*, *C957T* (*rs6277*) гена *DRD2*, *UGT1A1*28* (*rs8175347*), *CYP2D6*3* (*rs35742686*) детектировали методом ПЦР в режиме реального времени согласно инструкции к набору «OLIGO-GENFARM». Полиморфизмы *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*, *30bp uVNTR* гена *MAOA* определяли методом анализа длин амплифицированных фрагментов с помощью

капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе AB3500 (AppliedBiosystems, США).

Статистический анализ. Для подготовки и анализа клинических данных и данных генотипирования использовалась компьютерная программа для статистической обработки данных SPSS Statistics 20.0. В качестве показателя связи между генотипами и риском развития определённого фенотипа были использованы отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты / Results

Для лечения пациентов с шизофренией наиболее частым в использовании антипсихотическим препаратом был атипичный антипсихотик клозапин (42,1 %), также часто применялось сочетание атипичных и типичных антипсихотиков (39,5 %) (табл. 1).

Таблица 1. Частота назначения лекарственных средств пациентам с шизофренией
Table 1. The frequency of prescribing medications to patients with schizophrenia

Лекарственное средство	Частота назначения %
Кветиапин	3,5
Клозапин	42,1
Оланзапин	5,3
Рisperидон	5,3
Галоперидол	1,8
Зуклопентиксол	1,8
Флуфеназин	0,9
Несколько антипсихотиков	39,5
Всего	N=161 (100,0)

Генотипирование проводилось по 19 полиморфным локусам в 15 генах. В табл. 2 для каждого полиморфного локуса исследуемых генов указаны предполагаемые аллели риска и включающие их генотипы, согласно литературным данным. В общей выборке пациентов нами был проведён анализ распределения частот аллелей для проверки соответствия закону равновесия Харди-Вайнберга. Равновесие Харди-Вайнберга соблюдалось для всех изучаемых локусов.

Для изучения связи полиморфных локусов генов с ФР проводили ассоциативный анализ в группах сравнения.

Таблица 2. Анализ ассоциации полиморфных локусов генов с фармакорезистентностью пациентов с шизофренией
Table 2. Analysis of the association of polymorphic gene loci with pharmacoresistance in patients with schizophrenia

Ген	Полиморфный локус	Генетический фактор риска аллель/генотип	Группы пациентов				χ^2 Пирсона	Уровень значимости P
			Фармако-резистентные		Контроль			
			N=104		N=57			
			n	%	n	%		
<i>CYP1A2</i>	rs762551	A (AA+AC)	92	88,5	53	93,0	0,841	0,359
<i>CYP2C9</i>	rs1799853	T (TT+TC)	18	17,5	13	23,6	1,605	0,447
	rs1057910	C (CC+CA)	17	16,5	11	20,0	0,300	0,584
<i>CYP2C19</i>	rs4244285	A (AA+AG)	25	24,0	16	28,1	0,315	0,574
	rs12248560	T (TT+TC)	46	44,7	25	43,9	0,01	0,922
<i>CYP2D6</i>	rs4986774 (n=149)	T (T/-)	3	3,2	0	0	1,791	0,181
	rs3892097	A (AA+AG)	38	36,5	12	21,4	4,124*	0,042
		AG	34	32,7	8	15,8	6,647*	0,01
	rs1065852 (n=139)	A (AA+AG)	26	29,9	11	21,2	2,409	0,121
<i>MDR1</i>	rs1045642 C3435T	T (TT+TC)	77	74,0	47	82,5	1,474	0,225
<i>SLC6A4</i>	5-HTTLPR	S (SS-SL)	67	65,0	35	63,6	0,031	0,860
<i>HTR1A</i>	rs6295	G (GG+GC)	72	69,2	49	86,0	5,522*	0,019
		CC	32	30,8	8	14,0		
<i>HTR2A</i>	rs6311 (n=135)	A (AA+AG)	56	66,7	33	65,3	0,146	0,702
<i>HTR2C</i>	rs1414334 (n=155)	C (CC+CG)	26	26,3	9	16,1	2,125	0,145
<i>MAOA</i>	uVNTR (30bp-VNTR)	3R/3R+ 3R/4R	55	52,9	26	45,6	0,779	0,378
<i>ANKK1</i>	rs1800497 (n=148)	A (AA+AG)	31	33,0	21	38,9	0,526	0,468
<i>DRD2</i>	rs6277 (n=155)	C (CC+CT)	80	80,0	40	74,0	1,074	0,300
<i>BDNF</i>	rs6265 (n=155)	A (AA+AG)	22	22,2	14	25,0	0,155	0,694
<i>COMT</i>	rs4680 (n=155)	G (GG+GA)	65	65,0	22	40,0	9,006*	0,003
		AA	35	35,0	33	60,0		
<i>UGT</i>	rs3064744 (*28) (n=154)	TA (7)/TA (7) + TA (6)/TA (7)	59	59,0	35	64,9	0,499	0,480

Анализ частот генотипов и аллелей обнаружил связь ФР с тремя полиморфными локусами генов *CYP2D6* (rs3892097), *HTR1A* (rs6295), *COMT* (rs4680) (табл. 2). С ФР ассоциированы аллель A (*CYP2D6**4) (rs3892097) гена *CYP2D6* ($\chi^2=4,124$, $p=0,042$), аллель G гена серотонинового рецептора *HTR1A* (rs6295) ($\chi^2=5,522$, $p=0,019$, табл. 2), аллель G гена *COMT* (rs4680) ($\chi^2=9,006$, $p=0,003$) (табл. 2).

Риск развития ФР выявлен при наличии аллеля A и генотипа AG по полиморфному локусу *4 (rs3892097) гена *CYP2D6* (ОШ 2,159; ДИ 1,018–4,578 и ОШ 2,975; ДИ 1,269–6,977 соответственно), генотипа CC (rs6295) гена *HTR1A* (ОШ 2,703; ДИ 1,151–6,348), аллеля G (rs4680) гена *COMT*

(ОШ 2,786; ДИ 1,414–5,489). Протективность к риску развития ФР обнаружена для генотипа GG (rs3892097) гена *CYP2D6* (ОШ 0,463; ДИ 0,218–0,928); аллеля G (rs6295) гена *HTR1A* (ОШ 0,367; ДИ 0,156–0,864); генотипа AA (Met/Met) (rs4680) гена *COMT* (ОШ 0,359; ДИ 0,182–0,707).

Для дальнейшего поиска связи риска ФР с сочетанием аллелей и генотипов других полиморфных локусов генов пациентов проводили анализ сравнения частот встречаемости полиморфных локусов генов *CYP2D6*, *HTR1A*, *COMT* в сочетании с полиморфными локусами других генов, включённых в исследование. Значимые по отношению к признаку ФР сочетания представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сравнение распределения частот значимых сочетаний аллелей и генотипов у пациентов с шизофренией
Table 3. Comparison of the frequency distribution of significant combinations of alleles and genotypes in patients with schizophrenia

Сочетание аллелей, генотипов полиморфных локусов в генетических профилях пациентов	Группы пациентов				ОШ, 95 % ДИ	χ^2 Пирсона, уровень значимости p
	Фармако-резистентные		Контроль			
	n	%	n	%		
<i>CYP2D6</i> *4 (AA+AG) <i>CYP1A2</i> *F (AA+AC)	31	38,8	8	17,8	ОШ 2,926 ДИ 1,206–7,102	5,901 p=0,015
<i>CYP2D6</i> *4 AG <i>CYP1A2</i> *F AA	21	43,8	2	7,4	ОШ 9,722 ДИ 2,065–45,763	10,734 p=0,001
<i>CYP2D6</i> *4 (AA+AG) <i>MDR1</i> (TT+CT)	36	46,8	10	21,3	ОШ 3,249 ДИ 1,417–7,448	8,118 p=0,004
<i>CYP2D6</i> *4 AG <i>MDR1</i> (TT+CT)	32	41,6	7	14,9	ОШ 4,063 ДИ 1,616–10,218	9,625 p=0,002
<i>MDR1</i> (TT+CT) <i>CYP1A2</i> *F (AA+AC) <i>CYP2D6</i> *4 (AA+AG)	29	42,2	6	16,7	ОШ 4,833 ДИ 1,753–13,328	10,140 p=0,001
<i>COMT</i> G (GG+GA) 5-HTTLPR L (LL+SL)	56	63,6	16	35,6	ОШ 3,172 ДИ 1,500–6,709	9,456 p=0,002
<i>COMT</i> G (GG+GA) 5-HTTLPRS (LL)	24	64,9	4	21,1	ОШ 6,923 ДИ 1,900–25,227	9,639 p=0,002
<i>COMT</i> (GG+GA) 5-HTTLPRS LL <i>MDR1</i> (TT+CT)	18	72,0	3	18,8	ОШ 11,143 ДИ 2,415–51,414	11,072 p=0,001
<i>HTR1A</i> (GG+GC) <i>MDR1</i> (TT+CT)	53	68,8	42	89,4	ОШ 0,263 ДИ 0,092–0,748	6,866 p=0,009
<i>HTR1A</i> (CC) <i>MDR1</i> (TT+CT)	24	31,2	5	10,6	ОШ 2,564 ДИ 1,120–5,873	6,866 p=0,009

Обнаружено, что некоторые сочетания аллелей либо генотипов по полиморфным локусам генов могут значительно повышать риск ФР. Рост показателей ОШ для риска ФР обнаружен при сочетании аллеля *A* гена *CYP2D6* с аллелем *A* гена *CYP1A2* (ОШ 2,926; ДИ 1,206–7,102); с аллелем *T* гена *MDR1* (ОШ 3,249; ДИ 1,417–7,448), с аллелями *A* (гена *CYP1A2*) и *T* (гена *MDR1*) (ОШ 4,833; ДИ 1,753–13,328). Для аллеля *G* (*Val*) гена *COMT* выявлено повышение риска ФР при сочетании с аллелем *L* гена *5-HTTLPR* (ОШ 3,172; ДИ 1,500–6,709) и генотипом *LL* гена *5-HTTLPR* (ОШ 6,923; ДИ 1,900–25,227), а также с аллелем *T* гена *MDR1* и генотипом *LL* гена *5-HTTLPR* (ОШ 11,143; ДИ 2,415–51,414). Сочетание генотипа *CC* гена *HTR1A* с аллелем *T* гена *MDR1* также увеличивало риск ФР (ОШ 2,564; ДИ 1,120–5,873).

Обсуждение / Discussion

Целью настоящей работы было выявление фармакогенетических профилей риска развития ФР среди пациентов с шизофренией. В перечень тестируемых потенциальных фармакогенетических

маркеров вошли 19 полиморфных локусов в 15 генах (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP1A2*; *MDR1*, *ANKK1*, *HTR1A*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *HTR2C*, *COMT*, *MAOA*, *BDNF*, *DRD2*, *UGT1A1*), которые, согласно литературным данным, оказывают эффект как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику антипсихотиков.

Нам не удалось обнаружить значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между группой фармакорезистентных пациентов и группой пациентов, ответивших на фармакотерапию антипсихотиками, по локусам: *CYP2C9* (*2 (*rs1799853*), *3 (*rs1057910*)), *CYP2C19* (*2 (*rs4244285*), *17 (*rs12248560*)), *CYP2D6* (*3 (*rs4986774*), *10 (*rs1065852*)), *ANKK1* (*rs1800497*), *HTR2A* (*rs6311*), *HTR2C* (*rs1414334*), *MAOA* (*uVNTR* (30bp-VNTR)), *BDNF* (*rs6265*), *DRD2* (*rs6277*), *UGT1A1* (*28 (*rs3064744*)).

Однако для полиморфных локусов генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*) нами обнаружена значимая связь с развитием ФР для пациентов с шизофренией. Данные полиморфные локусы ранее обсуждались

в литературе в связи с поиском генетических маркеров ФР при лечении антипсихотиками в выборках различных популяций [2, 4, 5]. Наши исследования подтвердили значимость данных локусов как фармакогенетических маркеров ФР для жителей Беларуси. В табл. 4 приведены установленные в исследованиях других авторов данные о взаимосвязи отдельных генетических локусов с риском развития

ФР (и нежелательных лекарственных реакций), для которых взаимосвязь с ФР подтвердилась в настоящем исследовании. Как видно, с риском ФР могут быть связаны как минорные, так и мажорные аллели. Чем чаще встречается в популяции фармакогенетический маркер, тем важнее его использовать в генетическом тестировании при выборе антипсихотической терапии.

Таблица 4. Характеристика полиморфных локусов генов Table 4. Characterization of polymorphic gene loci			
Ген / полиморфный локус, функция продукта	Аллель, ассоциированный с риском, функциональные изменения	Частота (%) встречаемости среди европейского населения (gnomAD Genome*)	Связь с риском
CYP1A2 *1F/rs762551 Фермент	A усиление функции ↑	71,18	низкой концентрации АП, неэффективности терапии АП поздней дискинезии [14, 18–20]
CYP2D6 *4/rs3892097 фермент	A отсутствие функции ↓	19,86	высокой концентрации АП, экстрапирамидных симптомов, частой госпитализацией, тяжёлого исхода [7, 19, 21–26]
COMT rs4680 фермент (катаболизм дофамина)	A снижение функции ↓	51,80	фармакорезистентности, экстрапирамидных симптомов, поздней дискинезии [14, 27–29]
	G активная функция	48,20	
MDR1 C3435T rs1045642 транспортер	T снижение функции ↓	53,12	изменения концентрации АП, побочных эффектов, тяжёлого исхода [2, 19, 24, 26]
	C активная функции	46,88	
SLC6A4 5-HTTLPR транспортер	S снижение функции ↓	44,3 [16]	неэффективности терапии АП [30, 31]
HTR1A rs6295 рецептор	C	49,97	неэффективностью терапии, изменением концентрации АП в крови [32]
	G снижение нейротрансмиссии	50,03	

Для полиморфного локуса *rs3892097* гена *CYP2D6* цитохрома P450 наши данные согласуются с ранее полученными. Показано, что вероятность развития ФР у пациентов-носителей данного аллеля *A* медленного метаболизма повышена [5, 12, 24]. Встречаемость данного минорного аллеля *A* у лиц европейского происхождения составляет 18,55 % согласно базе данных «GnomAD» (табл. 4). Нами показано, что повышение вероятности развития ФР у жителей Беларуси достоверно при сочетании аллеля *A* (*CYP2D6**4) с распространёнными аллелями *A* гена *CYP1A2* (*rs762551*) и *T* гена *MDR1* (*rs1045642*).

Частота встречаемости фармакорезистентных пациентов с генотипами *A-/A-* (*CYP2D6*/*CYP1A2*),

A-/T- (*CYP2D6* / *MDR1*) или *A-/A-/T-* (*CYP2D6* / *CYP1A2* / *MDR1*) достигает доли в 38,8 %, 46,8 %, 42,2 %, соответственно. А для носителей генотипов *AG/AA* (*CYP2D6* / *CYP1A2*) величина показателя отношения шансов достигает максимального значения (ОШ 9,143) (табл. 3), что говорит о наиболее вероятном развитии ФР у пациентов с данным сочетанием генотипов.

Частота аллеля *G* (*Val*) полиморфного локуса *rs4680* гена *COMT* фермента катехол-О-метилтрансферазы среди фармакорезистентных пациентов с шизофренией жителей Беларуси была значимо выше (65 %), чем в целом среди европейского населения (48,2 %) (табл. 4), и у пациентов, ответивших на терапию антипсихотиками (40 %), (табл. 2).

В литературе имеются данные, что аллель *G* (*Val*) ассоциирован с быстрым метаболизмом дофамина и риском ФР [14, 33]. Однако в других исследованиях показано, что риск ФР ассоциирован с аллелем *A* [34]. В нашем исследовании риск ФР связан с присутствием аллеля *G* полиморфного локуса rs4680 гена *COMT* (ОШ 2,786) и увеличивался в сочетании с аллелем *L* (*5-HTTLPR*) гена транспортера серотонина *SLC6A4* (ОШ 6,923). Самый высокий показатель риска ФР имели носители сочетания аллелей/генотипов *G-LL/T-* (*COMT / SLC6A4 / MDR1*) (ОШ 11,143) (табл. 3).

Для полиморфного локуса rs6295 гена рецептора серотонина *HTR1A* ранее установлено, что снижение серотонинергической нейротрансмиссии связано с аллелем *G*, также обнаружившим ассоциацию с риском ряда психических расстройств [35]. Однако, согласно данным, полученным в настоящем исследовании, фактором генетического риска ФР выступает генотип *CC* (ОШ 2,722). Среди европейского населения, согласно базе данных «GnomAD», аллели *G* и *C* встречаются с одинаковой частотой (табл. 4). В настоящем исследовании доля пациентов, носителей генотипа риска ФР *CC* в два раза превышает долю пациентов, ответивших на фармакотерапию антипсихотиками (30,8 и 14 % соответственно), что подтверждает недавно опубликованные данные исследований [32, 36, 37], указывающих на различную значимость аллелей

данного локуса в зависимости от пола и этнической принадлежности.

Выводы / Conclusion

Таким образом, проведенное исследование на пациентах с шизофренией, жителей Беларуси, показало значимую связь носительства полиморфных локусов генов *CYP2D6* (*rs3892097*), *HTR1A* (*rs6295*), *COMT* (*rs4680*) с увеличением риска ФР как отдельных генетических факторов, так и в сочетании их с полиморфными локусами других исследованных генов *CYP1A2* (*rs762551*), *MDR1* (*rs1045642*), *SLC6A4* (*5-HTTLPR*). Описаны фармакогенетические профили риска развития ФР при лечении антипсихотиками у лиц, страдающих шизофренией: самый высокий показатель риска ФР в нашем исследовании имели носители сочетания аллелей/генотипов *G-LL/T-* генов *COMT / SLC6A4 / MDR1* (ОШ 11,143), а также носители генотипов *AG/AA* (*CYP2D6 / CYP1A2*) (ОШ 9,143). Выявленные ассоциации носительства аллелей и генотипов полиморфных локусов генов с ответом на лечение антипсихотическими препаратами позволяют использовать их в качестве фармакогенетических маркеров при лечении антипсихотическими (типичными и атипичными) лекарственными препаратами пациентов с шизофренией, жителей Беларуси и лиц европейского происхождения. Однако полученные данные требуют подтверждения на более широкой выборке пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование

Исследование осуществлялось в рамках Государственной программы Республики Беларусь «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Голубева Татьяна Сергеевна — к. б. н., доцент, зав. отделом ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

e-mail: tatyana.gol2011@yandex.by

ORCID ID: 0009-0001-5159-3796

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors participated in the development of the concept and design of the study and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors.

Financing

The study was carried out within the framework of the State Program of the Republic of Belarus "National Health and Demographic Security" for 2021–2025.

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana S. Golubeva — Cand. Sci. (Bio), Associate professor, Head of the Department of Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: tatyana.gol2011@yandex.by

ORCID ID: 0009-0001-5159-3796

Каминская Юлия Михайловна — к. м. н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

e-mail: Yu.m.kaminskaya@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9972-2120

Голоенко Инесса Михайловна — к. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

Автор, ответственный за переписку
e-mail: halayenkai@mail.ru
ORCID ID: 0009-0004-7055-0451

Сергеев Геннадий Валерьевич — к. х. н., зав. лабораторией ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: gvserg@iboch.by
ORCID ID: 0009-0002-1588-3531

Гребень Наталия Федоровна — старший научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», Минск, Республика Беларусь

e-mail: grenat810@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4272-0108

Гайдукевич Ирина Викторовна — к. х. н., старший научный сотрудник ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: ihaidukevich@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4448-8098

Докукина Татьяна Васильевна — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: polak0208@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5147-8192

Бокуть Ольга Сергеевна — младший научный сотрудник ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Республика Беларусь

e-mail: volha.bokuts@gmail.com

Объедков Виктор Георгиевич — к. м. н., доцент кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и медицинской психологии с курсом повышения квалификации и переподготовки УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

e-mail: ObyedkovVG@gmail.com
ORCID ID: 0009-0007-0449-0974

Julia M. Kaminskaya — Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Director of the Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: Yu.m.kaminskaya@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-9972-2120

Inessa M. Halayenka — Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher of the Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

Corresponding author
e-mail: halayenkai@mail.ru
ORCID ID: 0009-0004-7055-0451

Gennady V. Sergeev — Cand. Sci. (Chemistry), Head of the laboratory, the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: gvserg@iboch.by
ORCID ID: 0009-0002-1588-3531

Natalia F. Hreben — Senior Researcher of the Department of Republican Research and Practice Center for Mental Health, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: grenat810@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-4272-0108

Irina V. Haidukevich — Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher of the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: ihaidukevich@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4448-8098

Tatyana V. Dakukina — Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Leading Researcher of the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: polak0208@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5147-8192

Olga S. Bokut — junior research assistant of the Institute of Bioorganic Chemistry of National Academy of Sciences, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: volha.bokuts@gmail.com

Victor G. Obedkov — Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy and Medical Psychology with advanced training and retraining course of the Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

e-mail: ObyedkovVG@gmail.com
ORCID ID: 0009-0007-0449-0974

Литература / References

1. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 Sep;30(3):511-33. doi: 10.1016/j.psc.2007.04.001.
2. Plaza O, Gałęcki P, Orzechowska A, et al. Pharmacogenetics and Schizophrenia-Can Genomics Improve the Treatment with Second-Generation Antipsychotics? *Biomedicines.* 2022 Dec 7;10(12):3165. doi: 10.3390/biomedicines10123165.
3. Harrison PJ. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol.* 2015 Feb;29(2):85-96. doi: 10.1177/0269881114553647.
4. Alchakee A, Ahmed M, Eldohaji L, et al. Pharmacogenomics in Psychiatry Practice: The Value and the Challenges. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022 Nov;23(21):13485. DOI: 10.3390/ijms232113485.
5. Pouget JG, Shams TA, Tiwari AK, Müller DJ. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014 Dec; 16(4):555-66. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/jpouget.
6. Belančić A, Pavešić Radonja A, Ganoci L, et al. Challenging pharmacotherapy management of a psychotic disorder due to a delicate pharmacogenetic profile and drug-drug interactions: a case report and literature review. *Croat Med J.* 2024 Aug 31;65(4):383-395. doi: 10.3325/cmj.2024.65.383.
7. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP2C19 and non-SSRI/non-TCA antidepressants. *Eur J Hum Genet.* 2024 Nov;32(11):1371-1377. doi: 10.1038/s41431-024-01648-1.
8. Patel RA, Musharoff SA, Spence JP, et al. Genetic interactions drive heterogeneity in causal variant effect sizes for gene expression and complex traits. *Am J Hum Genet.* 2022 Jul 7;109(7):1286-1297. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.05.014.
9. Pardiñas AF, Smart SE, Willcocks IR, et al; Genetics Workstream of the Schizophrenia Treatment Resistance and Therapeutic Advances (STRATA) Consortium and the Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (PGC); Ajnakina O, Alameda L, Barnes TRE, et al. Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association of Common Genetic Variants With Treatment Resistance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2022 Mar 1;79(3):260-269. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.3799.
10. Koch E, Kämpe A, Alver M, et al. Polygenic liability for antipsychotic dosage and polypharmacy - a real-world registry and biobank study. *Neuropsychopharmacology.* 2024 Jun;49(7):1113-1119. doi: 10.1038/s41386-023-01792-0.
11. Lenk HÇ, Koch E, O'Connell KS, et al. Genome-wide association analysis of treatment resistant schizophrenia for variant discovery and polygenic assessment. *Hum Genomics.* 2024 Sep 27;18(1):108. doi: 10.1186/s40246-024-00673-x.
12. Sandhu AK, Naderi E, Wijninga MJ, et al. Pharmacogenetics of Long-Term Outcomes of Schizophrenia Spectrum Disorders: The Functional Role of CYP2D6 and CYP2C19. *J Pers Med.* 2023 Sep 4;13(9):1354. doi: 10.3390/jpm13091354.
13. Голоенко И.М., Обьедков В.Г., Голубева Т.С., и др. Актуальность фармакогенетического тестирования при антипсихотической терапии шизофрении. *Молекулярная и прикладная генетика: сб. науч. тр.* 2023; 34: 121-132. [Goloenko I.M., Obedkov V.G., Golubeva T.S., et al. The relevance of pharmacogenetic testing in antipsychotic therapy of schizophrenia. *Molecular and Applied Genetics* 2023; 34: 121-132. (In Russ.)].
14. Taheri N, Pirboveiri R, Sayyah M, et al. Association of DRD2, DRD4 and COMT genes variants and their gene-gene interactions with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2023 Oct 25;23(1):781. doi: 10.1186/s12888-023-05292-9.
15. Guo LK, Su Y, Zhang YY, et al. Prediction of treatment response to antipsychotic drugs for precision medicine approach to schizophrenia: randomized trials and multiomics analysis. *Mil Med Res.* 2023 Jun 2;10(1):24. doi: 10.1186/s40779-023-00459-7.
16. Korošec Hudnik L, Blagus T, Redenšek Trampuž S, et al. Case report: Avoiding intolerance to antipsychotics through a personalized treatment approach based on pharmacogenetics. *Front Psychiatry.* 2024 Mar 19;15:1363051. doi: 10.3389/fpsy.2024.1363051.
17. Kane JM, Agid O, Baldwin ML, et al. Clinical Guidance on the Identification and Management of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2019 Mar 5;80(2):18com12123. doi: 10.4088/JCP.18com12123.
18. Fekete F, Menus Á, Tóth K, et al. CYP1A2 expression rather than genotype is associated with olanzapine concentration in psychiatric patients. *Sci Rep.* 2023 Oct 28;13(1):18507. doi: 10.1038/s41598-023-45752-6.
19. Tsermpini EE, Redenšek S, Dolžan V. Genetic Factors Associated With Tardive Dyskinesia: From Pre-clinical Models to Clinical Studies. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 24;12:834129. doi: 10.3389/fphar.2021.834129.
20. Laika B, Leucht S, Heres S, et al. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence ther-

- apeutic outcome. *Pharmacogenomics J.* 2010 Feb;10(1):20-9. doi: 10.1038/tpj.2009.32.
21. Cojocaru A, Braha A, Jeleriu R, et al. The Implications of Cytochrome P450 2D6/CYP2D6 Polymorphism in the Therapeutic Response of Atypical Antipsychotics in Adolescents with Psychosis-A Prospective Study. *Biomedicines.* 2024 Feb 22;12(3):494. doi: 10.3390/biomedicines12030494.
 22. Stephan PL, Jaquenoud Sirot E, Mueller B, et al. Adverse drug reactions following nonresponse in a depressed patient with CYP2D6 deficiency and low CYP 3A4/5 activity. *Pharmacopsychiatry.* 2006 Jul;39(4):150-2. doi: 10.1055/s-2006-946705.
 23. Crescenti A, Mas S, Gassó P, et al. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Jul;35(7):807-11. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04918.x.
 24. Обьедков В., Голоенко И., Бокуть О., и др. Генетические маркеры фармакокинетических особенностей у пациентов с тяжелым исходом шизофрении, резистентных к терапии антипсихотиками. *Наука и инновации.* 2023;7:78–83. [Obiedkov V., Halayenka I., Bokut O., et al. Genetic markers of pharmacokinetic features in patients with a severe outcome of schizophrenia, resistant to antipsychotic therapy *Sci. Innov.* 2023;7:78-83. (In Russ.)] doi: org/10.29235/1818-9857-2023-07-78-83.
 25. Golubeva T, Obyedkov V, Dokukina T, et al. Possible association of polymorphism cyp2d6 * 4 with frequent hospital stay of patients with schizophrenia. *Polish Journal Of Applied Sciences.* 2021;6(2):29-33. doi:10.34668/PJAS.2020.6.2.04.
 26. Голоенко И.М., Обьедков В.Г., Горгун О.В., и др. Анализ количественного распределения генотипов риска лекарственно-индуцированных экстрапирамидных осложнений у больных шизофренией. *Медицинская генетика.* 2020;19(4):22-23. [Halayenka I.M., Obiedkov V.G., Gorgun O.V., et al. Quantitative distribution of risk genotypes for schizophrenia patients with antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in Belarusian population *Medical Genetics.* 2020;19(4):22-23. (In Russ.)] doi: org/10.25557/2073-7998.2020.04.22-23.
 27. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry.* 2008 May; 13(5):544-56. doi: 10.1038/sj.mp.4002142.
 28. Zivković M, Mihaljević-Peles A, Bozina N, et al. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2013 Oct;33(5):593-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829abec9.
 29. Rajagopal VM, Rajkumar AP, Jacob KS, Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2018 Jan;28(1):31-35. doi: 10.1097/FPC.0000000000000314.
 30. Llerena A, Berecz R, Peñas-Lledó E, et al. Pharmacogenetics of clinical response to risperidone. *Pharmacogenomics.* 2013 Jan;14(2):177-94. doi: 10.2217/pgs.12.201.
 31. Spiros A, Geerts H. Toward Predicting Impact of Common Genetic Variants on Schizophrenia Clinical Responses With Antipsychotics: A Quantitative System Pharmacology Study. *Front Neurosci.* 2021 Sep 29;15:738903. doi: 10.3389/fnins.2021.738903.
 32. Qin Y, Zhao J, Yang Y, et al. Association of HTR1A Gene Polymorphisms with Efficacy and Plasma Concentrations of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Male Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2024 Jan 30;20:185-193. doi: 10.2147/NDT.S449096.
 33. Huang E, Zai CC, Lisoway A, et al. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 29;19(5):pyv132. doi: 10.1093/ijnp/pyv132.
 34. Sagud M, Tudor L, Uzun S, et al. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia. *Front Pharmacol.* 2018 Jul 3;9:705. doi: 10.3389/fphar.2018.00705.
 35. Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;7(4):441-51. doi: 10.1017/S1461145704004663.
 36. Takekita Y, Fabbri C, Kato M, et al. HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Apr 29;19(5):pyv125. doi: 10.1093/ijnp/pyv125.
 37. Yoshikawa A, Li J, Meltzer HY. A functional HTR1A polymorphism, rs6295, predicts short-term response to lurasidone: confirmation with meta-analysis of other antipsychotic drugs. *Pharmacogenomics J.* 2020 Apr;20(2):260-270. doi: 10.1038/s41397-019-0101-5.