



Омиксные биомаркеры эффективности и безопасности антипсихотиков: фокус на луразидон

Гареева А. Э.^{1,2}, Бородина Л. С.³, Михайлова Е. Г.³, Гиндуллина П. А.², Валинуров Р. Г.²,
Тимербулатов И. Ф.^{2,4,5,6}

¹ ФГБНУ «Институт биохимии и генетики Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук», Уфа, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер № 1 Минздрава Республики Башкортостан», Уфа, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Луразидон — атипичный антипсихотик с высоким сродством к 5-HT_{2A}-, 5-HT₇- и DRD2-рецепторам, однако его применение ограничено межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетики и дозозависимыми нежелательными явлениями. Мультиомиксные подходы открывают возможности для персонализированного дозирования.

Цель. Систематизировать данные о геномных, транскриптомных и эпигеномных биомаркерах, ассоциированных с эффективностью и безопасностью луразидона.

Методы. Проведён поиск в PubMed, Scopus и РИНЦ (2010–2026 гг.) по ключевым словам: lurasidone, pharmacogenomics, *CYP3A4*, *HTR1A*, microRNA, therapeutic drug monitoring. Из 187 идентифицированных публикаций после скрининга было отобрано 83 источника.

Результаты. Полиморфизм rs6295 гена *HTR1A* ассоциирован с эффективностью луразидона у европейцев с шизофренией. *CYP3A4* — основной фермент метаболизма: *CYP3A4*1G* (rs2242480) значимо влияет на клиренс (CL/F: C/C — 330 л/ч, T/T — 441 л/ч); *CYP3A4*15* требует коррекции дозы до 240 мг/сут у носителей. При печёночной недостаточности рекомендовано снижение до 20–40 мг/сут. Транскриптомные исследования выявили 1907 дифференциально экспрессирующихся генов, включая модуляцию *PER1* и *BMAL1*, а также дисбаланс нейротрансмиттеров. МикроРНК (miR-181b, miR-21, miR-122) рассматриваются как перспективные биомаркеры ответа и активности CYP. Эффективность монотерапии при биполярной депрессии II типа не превышает 41,3 %.

Заключение. Наиболее клинически значимыми маркерами являются полиморфизмы *CYP3A4* (rs2242480, *CYP3A4*15*) и *HTR1A* (rs6295), а также микроРНК. Требуются проспективные исследования для валидации мультиомиксных панелей в клинической практике.

Ключевые слова: луразидон; антипсихотики; фармакогеномика; *CYP3A4*; *HTR1A*; терапевтический лекарственный мониторинг; персонализированная медицина; микроРНК

Для цитирования: Гареева А. Э., Бородина Л. С., Михайлова Е. Г., Гиндуллина П. А., Валинуров Р. Г., Тимербулатов И. Ф. Омиксные биомаркеры эффективности и безопасности антипсихотиков: фокус на луразидон. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2026;(2):82–94. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0013>. EDN: PDKCVI.

Поступила: 10.06.2026. **В доработанном виде:** 14.07.2026. **Принята к печати:** 22.07.2026. **Опубликована:** 30.07.2026.

Omics biomarkers of antipsychotic efficacy and safety: focus on lurasidone

Anna E. Gareeva^{1,2}, Lirida S. Borodina³, Elena G. Mikhailova³, Polina A. Gindullina², Rinat G. Valinurov², Ilgiz F. Timerbulatov^{2,4,5,6}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Republican Narcology Dispensary No. 1, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

⁶ Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Lurasidone is an atypical antipsychotic with high affinity for 5-HT_{2A}, 5-HT₇, and *DRD2* receptors; however, its use is limited by interindividual pharmacokinetic variability and dose-dependent adverse effects. Multi-omics approaches offer opportunities for personalized dosing.

Objective. To systematically review evidence on genomic, transcriptomic, and epigenomic biomarkers associated with lurasidone efficacy and safety.

Methods. A literature search was conducted in PubMed, Scopus, and RSCI (2010–2026) using keywords: lurasidone, pharmacogenomics, *CYP3A4*, *HTR1A*, microRNA, therapeutic drug monitoring. Of 187 initially identified publications, 83 sources were selected after screening.

Results. The rs6295 polymorphism of the *HTR1A* gene is associated with lurasidone efficacy in European schizophrenia patients. *CYP3A4* is the main metabolizing enzyme: *CYP3A4*1G* (rs2242480) significantly affects clearance (CL/F: C/C — 330 L/h, T/T — 441 L/h); *CYP3A4*15* requires dose adjustment up to 240 mg/day in carriers. In hepatic impairment, dose reduction to 20–40 mg/day is recommended. Transcriptomic studies identified 1907 differentially expressed genes, including modulation of *PER1* and *BMAL1*, as well as neurotransmitter imbalance. MicroRNAs (miR-181b, miR-21, miR-122) are promising biomarkers for response prediction and CYP activity monitoring. Lurasidone monotherapy efficacy in bipolar II depression does not exceed 41.3 %.

Conclusion. The most clinically relevant markers are *CYP3A4* (rs2242480, *CYP3A4*15*) and *HTR1A* (rs6295) polymorphisms, as well as microRNAs. Prospective studies are required to validate multi-omics panels in clinical practice.

Keywords: lurasidone; antipsychotics; pharmacogenomics; *CYP3A4*; *HTR1A*; therapeutic drug monitoring; personalized medicine; microRNA

For citation: Gareeva AE, Borodina LS, Mikhailova EG, Gindullina PA, Valinurov RG, Timerbulatov IF. Omics biomarkers of antipsychotic efficacy and safety: focus on lurasidone. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2026;(2):82–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-0013>. EDN: PDKCVI.

Received: 10.06.2026. Revision received: 14.07.2026. Accepted: 22.07.2026. Published: 30.07.2026.

Введение / Introduction

Применение атипичного антипсихотика луразидона из группы бензизотиазолов, приобретает всё большее клиническое значение в терапии основных психических расстройств, включая шизофрению и биполярное расстройство [1–3]. Хотя механизм действия луразидона до конца не изучен, считается, что он воздействует как на дофаминовые, так и на серотониновые рецепторы [4]. Луразидон действует как полный антагонист D₂-рецепторов дофамина и 5-HT_{2A} и 5-HT₇ серотониновых рецепторов [5, 6]. Особого внимания заслуживает то, что луразидон обладает относительно высоким сродством к рецептору HTR1A, частичным агонистом которого он является (K_i = 6,75 нМ), что предположительно лежит в основе его анксиолитического и антидепрессивного действия [6]. Кроме того, луразидон характеризуется низким сродством к мускариновым M₁-, гистаминовым H₁-рецепторам и α-1 и α-2A

адренергическим рецепторам [6, 7]. Такой рецепторный профиль, как правило, минимизирует риск ортостатической гипотензии, седативного эффекта, увеличения массы тела и когнитивных нарушений, которые нередко встречаются при применении других антипсихотиков [6, 7]. По сравнению с другими атипичными антипсихотиками, луразидон обладает наибольшей аффинностью связывания с рецептором серотонина 5-HT₇. Кроме того, антагонизм рецептора 5-HT₇ обуславливает антидепрессантные свойства луразидона [8]. Блокирование D₂-рецепторов дофамина и 2A-рецепторов серотонина обеспечивает ему относительно благоприятный профиль переносимости и менее выраженное негативное влияние на когнитивные функции по сравнению с другими антипсихотиками [9–11]. Предполагается, что его клиническая активность обусловлена не одним, а совокупностью механизмов, связанных

с комплексным влиянием на серотонинергические, дофаминергические и другие нейромедиаторные системы [12]. Согласно ряду исследований, приём луразидона реже сопровождается метаболическими осложнениями по сравнению с рисперидоном, кветиапином и оланзапином. Речь идёт о более низкой вероятности развития нарушений липидного и углеводного обмена, включая гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, гипергликемию и меньшую склонность к набору массы тела [2, 7, 13–16]. Луразидон наиболее значим для групп пациентов, у которых приоритетом является минимизация нежелательных эффектов, в частности метаболических нарушений и увеличения массы тела [16].

Однако в некоторых краткосрочных клинических работах отмечались случаи значительного повышения концентрации пролактина у пациентов, получавших луразидон. Это наблюдение требует внимания при мониторинге побочных эффектов и выборе тактики лечения, особенно у лиц с факторами риска, связанными с гиперпролактинемией [2, 14, 17].

Луразидон является перспективным препаратом, потенциально применимым в широком возрастном диапазоне и на различных стадиях заболевания. Эти особенности обусловили его всё более широкое использование в фармакотерапевтических стратегиях, ориентированных на длительное лечение и профилактику рецидивов психических расстройств [18–20].

Изучение фармакокинетических факторов / Study of pharmacokinetic factors

Фармакогенетические данные свидетельствуют, что функциональные полиморфные варианты генов ферментов CYP P450 и транспортеров существенно влияют на терапию, на проникновение лекарственных средств в ЦНС, имеют существенное значение для терапии психических заболеваний. Эти генетические особенности во многом определяют вариabельность клинического ответа на лечение [21–24].

Изоферменты семейства CYP3A, которые кодируются одноименными генами [25], локализованы в хромосомной области 7q21.1, входящей в кластер генов цитохрома P450 [26]. Данное подсемейство относится к числу наиболее значимых, поскольку его представители принимают участие в биотрансформации разнообразных ксенобиотиков. При этом активность CYP3A отличается высокой изменчивостью: межиндивидуальные различия могут достигать сотен раз и более [27, 28]. Такая вариabельность, в свою очередь, способна существенно влиять на скорость метаболизма и выведения субстратов этих ферментов, включая луразидон.

Основной путь метаболизма луразидона связывают именно с ферментом CYP3A4, относящимся к системе цитохрома P450, несмотря на

принадлежность CYP3A4 и CYP3A5 к одному семейству CYP3A [29].

Установлено, что при сочетанном применении луразидона с умеренными ингибиторами CYP3A4 рекомендуется снижать его дозу вдвое, начиная с 20 мг (не превышая 80 мг в сутки). Аналогичный принцип применяется и при использовании умеренных индукторов CYP3A4: при необходимости дозировку луразидона можно увеличивать в соответствии с клинической ситуацией [2, 14].

В терапии шизофрении стартовая доза чаще всего составляет около 40 мг в сутки с возможным нарастанием до 160 мг в сутки в зависимости от тяжести клинической картины, реакции пациента и переносимости [1, 30]. При биполярной депрессии диапазон доз обычно лежит в пределах 20–120 мг в сутки; при этом клиническое использование у подростков и детей также постепенно расширяется [31, 32]. Вместе с тем луразидон характеризуется выраженной межиндивидуальной фармакокинетической (ФК) вариabельностью биодоступности и концентрации в организме, которая может служить важным фактором при прогнозировании клинической эффективности и риска развития нежелательных реакций [1, 33]. Основными причинами такой межиндивидуальной ФК-изменчивости являются особенности питания, функциональное состояние печени и генетические полиморфизмы ферментов системы цитохрома P450, главным образом CYP3A4, играющим центральную роль в метаболизме препарата [1, 34, 35]. Таким образом, количественная оценка влияния генотипа и функции печени необходима для прогнозирования экспозиции и безопасности терапии.

Авторы исследования системно проанализировали сочетанное влияние генетических факторов и печёночной дисфункции на фармакокинетику луразидона и предложили подход к индивидуализации дозирования, ориентированный на обеспечение оптимальной эффективности и минимизацию рисков для пациента [16].

Предложенная физиологически обоснованная фармакокинетическая модель обеспечивает количественную платформу для адаптации дозы с учётом генотипа CYP3A4 и степени нарушения функции печени. Этот инструмент позволяет более точно адаптировать терапевтическую стратегию под профиль пациента, что имеет особую значимость для уязвимых групп [16].

В рамках работы были проанализированы 24 полиморфных варианта гена *CYP3A4*, включая *15, *19, *29 и другие и показаны различия в активности этого фермента по сравнению с носителями аллеля дикого типа. Однако только аллель *CYP3A4**15 встречался с клинически релевантной частотой (приблизительно 3 % в популяции); большинство

иных вариантов имели чрезвычайно низкую распространенность (<0,01 %) они, как правило, рассматриваются преимущественно в исследовательских целях [27, 36]. Исходя из практической значимости и потенциального клинического влияния, в модель был включен именно аллель *CYP3A4*15* [16].

Для валидации модели исследователями были сопоставлены прогнозы моделирования с результатами независимых клинических исследований. Были выполнены симуляции при одноразовом и повторном приёме, учтены генотипы (дикий тип *CYP3A4*1* против *CYP3A4*15*) и степени печёночной недостаточности по шкале Child-Pugh (CPA, CPB, CPC). Для оценки необходимости коррекции дозы, прогнозируемую экспозицию сопоставляли с референтной популяцией (гомозиготный генотип по аллелю дикого типа, нормальной функцией печени и дозой 80 мг/сут). Моделирование продемонстрировало рост экспозиции при ухудшении функции печени и снижение экспозиции у носителей аллеля *CYP3A4*15*, что вероятно объясняется изменением скорости метаболизма. На основании полученных результатов для пациентов с гомозиготным генотипом по аллелю дикого типа *CYP3A4*1* и нарушенной функцией печени были предложены пониженные дозы (примерно 20–40 мг/сут), тогда как для носителей аллеля *CYP3A4*15* при сохранённой печёночной функции моделирование показало необходимость более высоких доз — вплоть до 240 мг/сут. Коррекция режима дозирования позволила сохранить устойчивый терапевтический эффект во всех анализируемых группах [16].

Увеличение концентрации луразидона в плазме крови по мере нарастания тяжести печеночной недостаточности, по-видимому, было обусловлено снижением экспрессии *CYP3A4* в печени и уменьшением интенсивности метаболизма на фоне ослабления печеночного кровотока [37, 38]. При сочетании генотипа *CYP3A4*15* с печёночной дисфункцией наблюдалось формирование противоположно направленных влияний, и эта сложная взаимосвязь была подтверждена в ходе моделирования. Так, в группе *CYP3A4*15* + CPC, несмотря на замедление метаболических процессов, связанное с заболеванием печени, суммарная экспозиция препарата оказалась сопоставимой с контрольной или даже несколько ниже её уровня [16]. Это вероятно может объясняться повышенной функциональной активностью *CYP3A4*, что указывает на нелинейный характер ответа. Следовательно, влияние сочетания сложных ковариат на фармакокинетику не может быть сведено к простому взаимодействию.

Основное внимание в исследовании Jeong *et al.* было сосредоточено на печеночном метаболизме, опосредованном *CYP3A4*, и его роли в фармакокинетике луразидона, поскольку ранее было

показано, что вклад почечной экскреции составляет менее 9 %, а в клиническом отношении такой уровень рассматривается как минимально значимый [1, 16, 35].

Разработанная физиологически обоснованная фармакокинетическая модель позволила количественно описать совместное влияние генетических полиморфизмов гена *CYP3A4* и степени выраженности заболевания печени. Это подчеркивает её потенциал как прикладного инструмента для персонализации дозирования лекарственных средств в различных клинических группах [39, 40].

Отдельные исследования показали, что ОНП генов *ABCB1* и *ABCC1* связаны со значимым увеличением массы тела после терапии клозапином, причём этот эффект особенно выражен у мужчин. Кроме того, имеются данные об ассоциации полиморфного варианта rs10808071 гена *ABCB1* с удлинением интервала QT на фоне терапии антипсихотиками [23]. Наблюдалась и тенденция к связи между данным полиморфизмом гена *ABCB1* и развитием клозапин-индуцированного агранулоцитоза. Следовательно, генетические варианты генов, влияющих на доступность препарата, тесно сопряжены как с эффективностью, так и с переносимостью антипсихотиков.

Важно отметить, что ассоциации генетических маркеров с нежелательными эффектами антипсихотической терапии, как правило, оказываются более выраженными, чем связи с терапевтическим ответом. Это придаёт им более высокую практическую значимость как потенциальным предикторам побочных реакций. Кроме того, ряд клинических наблюдений подтверждает, что использование фармакогенетической информации, включая данные по генам системы цитохром CYP P450 и другим звеньям фармакокинетических процессов, может способствовать повышению эффективности антипсихотической терапии [41].

Терапевтический лекарственный мониторинг включён в рекомендации экспертных руководств [42, 43] и рассматривается сегодня как один из ключевых инструментов персонализированной медицины. Всё больше данных подтверждает его практическую ценность при рутинном применении у пациентов, получающих различные психотропные препараты, воздействующие на молекулярные мишени ЦНС [44, 45].

Индивидуальные различия в плазменных концентрациях лекарственных средств в значительной степени обусловлены генетическими полиморфизмами генов семейства цитохрома CYP P450, которые определяют различную активность соответствующих ферментов CYP [24, 44]. *CYP3A4* является основным ферментом, участвующим в метаболизме луразидона. При этом активность *CYP3A4*

может различаться у разных индивидов до 60 раз, что может приводить к неэффективности терапии и развитию непредсказуемых токсических эффектов [45].

Генетические варианты широко рассматриваются как важные детерминанты активности ферментов CYP P450. В исследовании *in vitro* и на животных моделях, посвящённом влиянию генетических полиморфизмов гена *CYP3A4* на метаболизм луразидона, было показано, что каталитическая активность 8 вариантов (*CYP3A*15*, **19*, **23*, **24*, **29*, **32* и **33*) была значительно выше, чем у *CYP3A4*1* (в качестве контроля), а значения константы Михаэлиса (K_m) для луразидона были существенно ниже, чем у фермента дикого типа. Кроме того, активность *CYP3A4*12* оказалась значительно ниже, чем у *CYP3A4*1* [46].

У китайцев наиболее распространённым является аллель rs2242480*A полиморфного варианта *CYP3A4*1G* (g. 20230G>A, rs2242480), расположенного в 10 интроне гена *CYP3A4*. Его частота составляет 0,240 [47]. Ряд исследований показал, что аллель rs2242480*A ассоциирован со значимым снижением плазменной концентрации карбамазепина у пациентов с эпилепсией [48–50].

Некоторые исследования показывают, что фармакокинетика луразидона в значительной степени определяется массой тела и генотипом по полиморфному варианту rs2242480 гена *CYP3A4* у пациентов с биполярной депрессией [51]. Было показано выраженное влияние генотипа на кажущийся общий клиренс — параметр, отражающий способность организма элиминировать вещество из организма и выражающийся в единицах объёма (CL/F): у носителей генотипа rs2242480*C/C CL/F составил 330 л/ч; у носителей rs2242480*T/C — 385 л/ч, что на 16,6 % выше, чем у носителей rs2242480*C/C; у носителей rs2242480*T/T — 441 л/ч, что на 33,6 % выше, чем у носителей rs2242480*C/C [51].

Аналогичные закономерности отмечались и в других популяционных исследованиях. Например, у китайских пациентов с ишемической болезнью сердца, носителей нормального аллеля (*CYP3A4*1*) показатель CL/F был на 13,5 л/ч ниже, чем у носителей аллеля *CYP3A4*1G*, что согласуется с результатами Dai [51, 52].

Однако в литературе встречаются и противоположные данные. В работе Ma *et al.*, проведённой в Китае при терапии карбамазепином у больных эпилепсией, оказалось, что носители гомозиготного генотипа rs2242480*T/T по мутантному аллелю имели более низкий показатель CL/F по сравнению как с гомозиготным генотипом по аллелю дикого типа rs2242480*C/C, так и с гетерозиготами по генотипу rs2242480*T/C [49].

Ещё одно исследование, выполненное Williams *et al.*, не выявило статистически значимой связи между полиморфизмом rs2242480 гена *CYP3A4* и показателем CL/F при приёме фентанила у детей [53]. Такие противоречивые результаты, по-видимому, обусловлены межпопуляционными генетическими различиями и спецификой фармакологических механизмов различных препаратов.

Полученные данные указывают на важную роль генетики в формировании фармакокинетики, но также подчёркивает необходимость учитывать популяционные особенности и конкретный механизм действия лекарственного средства при интерпретации результатов.

Эффективность монотерапии луразидоном у пациентов с биполярной депрессией II типа была проанализирована в одном из исследований [54]. Ответ на четырёхнедельную терапию был выявлен у 33 пациентов, что составило 41,3 % выборки (33 из 80). При этом средняя суточная доза препарата достигала $44,85 \pm 1,903$ мг, а средняя концентрация луразидона в сыворотке крови — $6,25 \pm 0,892$ нг/мл [54]. Однако, статистически значимой положительной корреляции между уровнем препарата в крови и выраженностью клинического эффекта данной исследовательской группой не обнаружено [54]. Данные ряда исследований свидетельствуют о том, что на монотерапию луразидоном отвечает 41,3 % больных с биполярной депрессией. Таким образом, имеющиеся сведения позволяют предположить, что данная стратегия обладает ограниченной клинической эффективностью при депрессивных эпизодах в структуре биполярного расстройства. В связи с этим поиск подходов, обеспечивающих достижения оптимального клинического ответа, остаётся актуальной задачей и требует дальнейшего изучения [51, 55].

Фармакогенетические исследования. Изучение фармакодинамических факторов / Pharmacogenetic studies. Study of pharmacodynamic factors

Число фармакогенетических работ, посвящённых оценке эффективности и безопасности луразидона, по-прежнему невелико [56–58].

Ген рецептора *HTR1A* относится к числу широко изучаемых генов-кандидатов, включённых в фармакогенетические исследования антипсихотиков [56–58]. Было показано, что генотип rs6295*C/C гена *HTR1A* связан с более высокой эффективностью луразидона у европеоидов, страдающих шизофренией [57], однако, работ, посвящённых его влиянию на эффективность лечения в остром периоде заболевания, пока недостаточно.

Дополнительные данные были получены в недавнем метаанализе, в котором изучалась связь

между полиморфизмами гена *HTR1A* и ответом на лечение луразидоном. Результаты подтвердили, что ОНП rs6295 может рассматриваться в качестве этноспецифического предиктора эффективности терапии у европеоидов с шизофренией, у пациентов африканского происхождения подобная закономерность не была воспроизведена [57]. Остаётся неясным, существует ли аналогичная связь у азиатских пациентов с биполярным расстройством, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований для повышения точности терапии этого расстройства.

Было проведено первое полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) раннего ответа на луразидон у пациентов с шизофренией европейского происхождения в ходе которого наблюдались генетические сигналы, представляющие потенциальную взаимосвязь с ранним ответом на луразидон с уровнем значимости $p < 10^{-5}$ [58], порогом, часто используемым для обнаружения предварительных ассоциаций, представляющих интерес для ответа на антипсихотические препараты [59]. Было выявлено, что предполагаемые биологические маркеры раннего ответа на луразидон могут быть связаны с такими процессами, как иницирование нейрональной дифференцировки и нейрогенеза, внесинаптическая передача сигналов через рецепторы ГАБАА, модуляция активности нейромедиаторов и кальмодулина. Анализ сигнальных путей дополнительно подтвердил возможное участие нейрональной дифференцировки и нейрогенеза в антипсихотическом действии на самой ранней стадии ответа. Анализ обогащения тканей показал, что передняя поясная кора может быть релевантной областью головного мозга для раннего антипсихотического действия луразидона. Это исследование дополняет исследование о потенциальных генетических биомаркерах, которые могут быть связаны с ответом на лечение через шесть недель у пациентов европейского происхождения с острым психозом и шизофренией [60].

Транскриптомные исследования / Transcriptomic studies

Исследования омиксных маркеров, для прогнозирования ответа на антипсихотическую терапию развиваются по нескольким направлениям. В последние годы особенно заметен рост работ в областях транскриптомики и протеомики, которые могут выявлять перспективные биомаркеры и проливать свет на молекулярные механизмы действия лекарств [44, 61, 62].

При этом количество транскриптомных исследований у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, остаётся относительно небольшим, несмотря на обширные данные,

полученные в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Хотя транскриптомные исследования клеток периферической крови не позволяют с высокой точностью отражать экспрессию в головном мозге, в ходе одного перспективного исследования было показано, что базальная экспрессия четырёх генов (*HMOX1*, *SLC9A3*, *SLC22A16* и *LOC284581*) может использоваться для прогнозирования ответа на нейролептики [61]. Кроме того, у пациентов, отвечающих на терапию антипсихотиками, наблюдалось подавление экспрессии гена *ADAMTS*, напрямую связанного с дофаминергическим сигнальным путём [62].

Многие психотропные препараты способны модулировать уровень транскрипции и, следовательно, синтез белков, что приводит к изменению их функциональной активности. В этом контексте эпигенетические исследования дают важные сведения о путях, лежащих в основе ответа на фармакотерапию. Например, клозапин ассоциируется с усилением метилирования гистона H3K4 в промоторной области гена *GAD64*, что способствует повышению ГАМКергической передачи [63]. В исследовании на моделях крыс было выявлено, что оланзапин вызывал изменения профиля метилирования ряда генов дофаминергической системы, включая *DRD1*, *DRD2*, *DRD5*, *COMT*; большинство из этих изменений представляли собой усиление метилирования в промоторных участках, что может подавлять их транскрипцию [64].

Наконец, разные антипсихотики демонстрируют неодинаковое влияние на метилирование ДНК. В одном эксперименте было отмечено, что клозапин и сульпирид индуцировали деметилирование промоторных областей генов рилина *RELN* и гена, кодирующего глутаматдекарбоксилазу *67 GAD67* в кортикальных и стриатных зонах головного мозга у мышей, тогда как галоперидол и оланзапин такой эффект не вызывали. В совокупности эти данные дают основания считать, что эпигенетические механизмы, включая модификации ДНК и гистонов, играют значимую роль в действии антипсихотических препаратов.

Исследования на моделях грызунов, в частности на крысах, подвергнутых хроническому лёгкому стрессу (ХЛС), показали, что луразидон может выступать как модулятор множественных рецепторов и существенно влияет на экспрессию генов, ассоциированных с циркадным ритмом, включая *PER1* и *BMAL1* [66, 67]. Экспозиция к хроническому стрессу вызывает поведенческие проявления, сходные с депрессивными, сопровождающиеся снижением уровней белков *BMAL1* и *CLOCK* в префронтальной коре, а также снижение уровня экспрессии ряда генов циркадного цикла — *PER1*, *PER2*, *CRY1*, *CRY2* и других. Эти наблюдения

согласуются с результатами *Li et al.*, которые указывают на повышение *PER1A* и дезорганизацию циркадных путей у *Danio rerio* [68]. Наконец, клинические данные демонстрируют, что полиморфизмы в гене *FKBP5* могут служить предикторами раннего ответа на антипсихотическую терапию, что имеет значение для персонализированного подхода к терапии [70, 73].

В настоящее время для персонализации терапии шизофрении изучаются микроРНК, способные регулировать экспрессию большого числа генов в организме [71, 72]. Так, в одном из исследований было показано влияние miR-27a на экспрессию генов *ABCB1* и *CYP3A4* при приеме антипсихотиков [72].

Ряд исследований показывает, что уровень экспрессии микроРНК может служить предиктором эффективности и безопасности антипсихотической терапии [73, 74]. В частности, одно исследование продемонстрировало, что ингибирование микроРНК miR-31, miR-337-5p и miR-1198, которые, в свою очередь, регулируют экспрессию генов *HTR2A* и *HTR1A*, ассоциированных с метаболическими побочными эффектами при приеме антипсихотиков, приводило к снижению массы тела у грызунов на фоне антипсихотической терапии [75]. Доклинические данные свидетельствуют о выраженной взаимосвязи между снижением уровня экспрессии ряда микроРНК и антипсихотической терапией, что позволяет предположить участие стабилизации дисрегуляции микроРНК в механизме действия антипсихотиков [72, 73].

По данным группы исследователей, повышение плазменного уровня ряда микроРНК сопровождается снижением экспрессии определенных рецепторов в ЦНС и, как следствие, нарушением механизма действия антипсихотиков [76]. Было показано, что концентрация микроРНК изменяется при приеме антипсихотиков [74]. Установлена ассоциация между степенью редукции психотической симптоматики у больных шизофренией и снижением уровня микроРНК miR-181b после курса антипсихотической терапии [77]. Аналогичные ассоциации для микроРНК miR-21 были выявлены и в другом исследовании, в ходе которого также удалось установить значимые различия плазменных уровней ряда специфических микроРНК у больных шизофренией и у здорового контроля [78]. Ещё одним важным аспектом изучения микроРНК является их связь с экспрессией генов некоторых фармакокинетических факторов. В частности, антипсихотик клозапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, активность которого в меньшей степени зависит от генетических полиморфизмов [79].

В этой связи взаимосвязь уровня специфических микроРНК с активностью CYP1A2 может рассматриваться как независимый маркер его активности в организме. В доклинических и клинических исследованиях такая связь была продемонстрирована для микроРНК miR-122 [80]. Повышение плазменного уровня miR-122 коррелировало со снижением активности CYP1A2 и CYP3A4 [81]. Кроме того, с уровнем экспрессии изофермента CYP3A4 связана и микроРНК miR-142 [82].

Сообщается, что длительное применение азепамина, илоперидона или луразидона оказывает влияние на экспрессию транскрипционных факторов, регулирующих ферменты CYP, участвующие в метаболизме лекарственных средств [82]. Изменения экспрессии AhR, CAR и PXR в целом согласуются с изменениями экспрессии и активности соответствующих ферментов CYP, выявленными в предыдущих исследованиях *Danek et al.* [83–85]. Поскольку указанные транскрипционные факторы также вовлечены в регуляцию экспрессии ферментов II фазы метаболизма лекарственных препаратов и транспортных белков, их изменения могут отражаться как на метаболизме эндогенных субстратов, так и на фармакокинетике одновременно принимаемых препаратов [86].

Заключение / Conclusion

Фармакогенетика луразидона находится на этапе накопления данных и поэтому говорить о полномасштабном внедрении генотипирования перед назначением преждевременно. Тем не менее совокупность полученных знаний указывает на возможность создания практической основы для внедрения прецизионного, то есть персонализированного, подхода к дозированию луразидона. Уже сегодня в клинической практике можно учитывать исходный клинический профиль пациента — возраст, массу тела, динамику ответ на терапию и переносимость препарата; функцию печени, сопутствующую терапию, способную изменять активность фермента CYP3A4, а при наличии возможности дополнительную информацию может дать терапевтический лекарственный мониторинг. Наибольшее значение на сегодняшний день имеет изучение путей, связанных с метаболизмом препарата, прежде всего CYP3A4, а также транспортных и рецепторных систем, которые могут влиять на проникновение луразидона в ЦНС, его эффективность и переносимость. Наиболее перспективными направлениями будущих исследований остаются мультиомиксные подходы, интегрирующие данные геномики, транскриптомики, метаболомики и клинических фенотипов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Гареева А. Э. — концепция обзора, критическое редактирование, окончательное утверждение рукописи; Бородина Л. С. — сбор и систематизация данных; Михайлова Е. Г. — сбор и систематизация данных; Гиндуллина П. А. — сбор данных; Валинуров Р. Г. — сбор и анализ литературы, редактирование; Тимербулатов И. Ф. — сбор и анализ литературы, редактирование.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ № 125012900944–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гареева Анна Эмировна — к. м. н., д. б. н., доцент, в. н. с. лаборатории молекулярной генетики человека Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, Российская Федерация; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: annagareeva@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-0254-3917

РИНЦ SPIN-код: 3336-9953

Бородина Лирида Сагитовна — врач-психиатр-нарколог ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер №1 Минздрава Республики Башкортостан», Уфа, Российская Федерация

e-mail: slice92@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-5116-0790

РИНЦ SPIN-код: 5535-4173

Михайлова Елена Геннадиевна — зав. отделением ГБУЗ «Республиканский наркологический диспансер №1 Минздрава Республики Башкортостан», Уфа, Российская Федерация

e-mail: mih_elena75@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-2136-2931

РИНЦ SPIN-код: 5017-0200

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

Gareeva A. E. — review concept, critical editing, final approval of the manuscript; Borodina L. S. — data collection and systematization; Mikhailova E. G. — data collection and systematization; Gindullina P. A. — data collection; Valinurov R. G. — literature collection and analysis, editing; Timerbulatov I. F. — literature collection and analysis, editing.

Financing

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 125012900944–7.

ABOUT THE AUTHORS

Anna E. Gareeva — Cand. Sci. (Med.), Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation; Professor, Department of Psychiatry, Narcology, and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: annagareeva@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-0254-3917

RSCI SPIN-code: 3336-9953

Lirida S. Borodina — Psychiatrist and Addiction Specialist, Republican Addiction Dispensary No. 1 of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

e-mail: slice92@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-5116-0790

RSCI SPIN-code: 5535-4173

Elena G. Mikhailova — Head of Department, Republican Narcological Dispensary No. 1 of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

e-mail: mih_elena75@mail.ru

ORCID ID: 0009-0007-2136-2931

RSCI SPIN-code: 5017-0200

Гиндуллина Полина Альбертовна — студент
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный меди-
цинский университет», Уфа, Российская Федерация
e-mail: polinagindullina@gmail.com
ORCID ID: 0009-0003-8262-9311
РИНЦ SPIN-код: 3340-8444

Валинуров Ринат Гаянович — д. м. н., про-
фессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии
и психотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский госу-
дарственный медицинский университет», Уфа,
Российская Федерация
e-mail: rinat.valinurov2020@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7284-0530
РИНЦ SPIN-код: 5465-7587

Тимербулатов Ильгиз Фаритович — д. м. н.,
доцент, зав. кафедрой наркологии, профессор кафе-
дры психотерапии ФГБОУ ДПО «Российская меди-
цинская академия непрерывного профессионально-
го образования»; профессор кафедры психиатрии,
наркологии и психотерапии лечебного факультета
НОИ клинической медицины им. Н. А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медици-
ны»; профессор кафедры психиатрии, наркологии
и психотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский госу-
дарственный медицинский университет»; профессор
кафедры психиатрии ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия» Управ-
ления делами Президента Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация
e-mail: iftdoc@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5241-6073
РИНЦ SPIN-код: 4176-5922

Polina A. Gindullina — student at the Bashkir
State Medical University, Ufa, Russian Federation
e-mail: polinagindullina@gmail.com
ORCID ID: 0009-0003-8262-9311
RSCI SPIN-code: 3340-8444

Rinat G. Valinurov — Dr. Sci. (Med.), Profes-
sor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology,
and Psychotherapy, Bashkir State Medical University,
Ufa, Russian Federation
e-mail: rinat.valinurov2020@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-7284-0530
RSCI SPIN-code: 5465-7587

Ilgiz F. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Associ-
ate Professor, Head of the Department of Narcology,
Professor of the Department of Psychotherapy at the
Russian Medical Academy of Continuous Profession-
al Education; Professor of the Department of Psychi-
atry, Narcology, and Psychotherapy at the Faculty of
Medicine at the N. A. Semashko Institute of Clinical
Medicine at the Russian University of Medicine;
Professor of the Department of Psychiatry, Narcology,
and Psychotherapy at the Bashkir State Medical
University; Professor of the Department of Psychiatry
at the Central State Medical Academy of the Admin-
istrative Department of the President of the Russian
Federation, Moscow, Russian Federation
e-mail: iftdoc@mail.ru
ORCID ID: 0000-0001-5241-6073
RSCI SPIN-code: 4176-5922

Литература / References

1. Greenberg WM, Citrome L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lurasidone Hydrochloride, a Second-Generation Antipsychotic: A Systematic Review of the Published Literature. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(5):493-503. doi:10.1007/s40262-016-0465-5.
2. Riva MA, Albert U, de Filippis S, et al. Identification of clinical phenotypes in schizophrenia: the role of lurasidone. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211012250. doi:10.1177/20451253211012250.
3. Risbood V, Lee JR, Roche-Desilets J, Fuller MA. Lurasidone: an atypical antipsychotic for schizophrenia. *Ann Pharmacother.* 2012;46(7-8):1033-1046. doi:10.1345/aph.1M721.
4. Lochmann van Bennekom MW, Gijsman HJ, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders: a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J Psychopharmacol.* 2013;27(4):327-336. doi:10.1177/0269881113477709.
5. Meltzer HY, Massey BW. The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2011;11(1):59-67. doi:10.1016/j.coph.2011.02.007.
6. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):171-181. doi:10.1124/jpet.110.167346.
7. Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract.* 2011;65(2):189-210. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02587.x.
8. Fukuyama K, Motomura E, Okada M. Therapeutic Potential and Limitation of Serotonin Type 7

- Receptor Modulation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2070. doi:10.3390/ijms24032070.
9. Nakazawa S, Yokoyama C, Nishimura N, et al. Evaluation of dopamine D₂/D₃ and serotonin 5-HT_{2A} receptor occupancy for a novel antipsychotic, lurasidone, in conscious common marmosets using small-animal positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 225(2):329-339. doi:10.1007/s00213-012-2815-9.
 10. Kantrowitz JT. Targeting Serotonin 5-HT_{2A} Receptors to Better Treat Schizophrenia: Rationale and Current Approaches. *CNS Drugs.* 2020;34(9):947-959. doi:10.1007/s40263-020-00752-2.
 11. Olivola M, Bassetti N, Parente S, et al. Cognitive Effects of Lurasidone and Cariprazine: A Mini Systematic Review. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2023; 21(12):2431-2446. doi:10.2174/1570159X21666230727140843.
 12. Fountoulakis KN, Gazouli M, Kelsoe J, Akiskal H. The pharmacodynamic properties of lurasidone and their role in its antidepressant efficacy in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(3):335-342. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.11.010.
 13. Wang YH, Liu CY, Her YN, et al. Lurasidone Successfully Reversed Clozapine-Induced Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertriglyceridemia in a Patient With Schizophrenia. *Am J Ther.* 2023;30(5):e490-e491. doi:10.1097/MJT.0000000000001566.
 14. Patel S, Abramowitz J. Hyperprolactinemia in a transgender male. *AACE Clin Case Rep.* 2020;6(1):e5-e8. doi:10.4158/ACCR-2019-0272.
 15. Abavana V, Sadiq S. Association of Atypical Antipsychotics With Lipid Abnormalities in Adult Patients With Schizophrenia: A Scoping Review. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025;45(4):e70042. doi:10.1002/npr2.70042.
 16. Jeong SH, Noh Y, Jang JH. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Lurasidone, an Antipsychotic Drug: Impact of CYP3A4 Polymorphisms and Hepatic Impairment on Exposure and Dose Optimization. *J Clin Pharmacol.* 2026;66(2):e70164. doi:10.1002/jcph.70164.
 17. Caccia S, Pasina L, Nobili A. Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:155-168. doi:10.2147/NDT.S18059.
 18. Escudero MAG, Gutiérrez-Rojas L, Lahera G. Second Generation Antipsychotics Monotherapy as Maintenance Treatment for Bipolar Disorder: a Systematic Review of Long-Term Studies. *Psychiatr Q.* 2020;91(4):1047-1060. doi:10.1007/s11126-020-09753-2.
 19. Miura I, Horikoshi S, Ichinose M, et al. Lurasidone for the Treatment of Schizophrenia: Design, Development, and Place in Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:3023-3031. doi:10.2147/DDDT.S366769.
 20. Bruijnzeel D, Yazdanpanah M, Suryadevara U, Tandon R. Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a critical evaluation. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(10):1559-1565. doi:10.1517/14656566.2015.1058780.
 21. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. CYP1A2*1D and *1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther Drug Monit.* 2015;37(2):152-160. doi:10.1097/FTD.0000000000000119.
 22. Ivanova SA, Filipenko ML, Vyalova NM, et al. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(5):687-690. doi:10.1007/s10517-016-3250-4 I.
 23. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, et al. CYP2C19*17 protects against metabolic complications of clozapine treatment. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(7):521-527. doi:10.1080/15622975.2017.1347712.
 24. Гареева А.Э., Насибуллин Т.Р., Поздняков С.А., и соавт. Персонализированная фармакотерапия сертралином тревожно-депрессивных расстройств на основе омических биомаркеров: пилотное исследование. *Молекулярная биология.* 2025; 59(6):928-937. doi:10.7868/S3034555325060041. [Gareeva AE, Nasibullin TR, Pozdnyakov SA, et al. Personalized Pharmacotherapy with Sertraline in Patients with Anxiety-Depressive Disorder Based on Omics Biomarkers. *Mol Biol (Mosk).* 2025;59(6):928-937. doi:10.7868/S303455532506004110.1134/S0026893325700384 (In Russ.).]
 25. Hashimoto H, Toide K, Kitamura R, et al. Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *Eur J Biochem.* 1993;218(2):585-595. doi:10.1111/j.1432-1033.1993.tb18412.x.
 26. Inoue T, Masuda T, Sano F, Maruyama H. Lurasidone for bipolar I depression with comorbid anxiety symptoms: Post-hoc-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Affect Disord.* 2025;385:119348. doi:10.1016/j.jad.2025.05.008.
 27. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics.* 2002;12(2):121-132. doi:10.1097/00008571-200203000-00006.
 28. Westlind-Johnsson A, Malmebo S, Johansson A, et al. Comparative analysis of CYP3A expression in human liver suggests only a minor role for CYP3A5 in drug metabolism. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(6):755-761. doi:10.1124/dmd.31.6.755.

29. Li Q, Wang J, Wang ZL, et al. The impacts of *CYP3A4* genetic polymorphism and drug interactions on the metabolism of lurasidone. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115833. doi:10.1016/j.biopha.2023.115833.
30. Citrome L. Lurasidone in schizophrenia: new information about dosage and place in therapy. *Adv Ther.* 2012;29(10):815-825. doi:10.1007/s12325-012-0052-6.
31. Findling RL, Goldman R, Chiu YY, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Lurasidone in Children and Adolescents With Psychiatric Disorders. *Clin Ther.* 2015;37(12):2788-2797. doi:10.1016/j.clinthera.2015.11.001.
32. Kato T, Ishigooka J, Miyajima M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;74(12):635-644. doi:10.1111/pcn.13137.
33. Lu M-L, Lane H-Y. Clinically significant interactions with antipsychotics. In: Jann MW, Penzak SR, Cohen LJ editors. *Applied Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychopharmacological Agents*. Springer International Publishing; 2016:p.397-421.
34. Preskorn S, Ereshefsky L, Chiu YY, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(5):495-505. doi:10.1002/hup.2338.
35. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, et al. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1493-1528. doi:10.1007/s40262-018-0664-3.
36. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of *CYP3A4*. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340-348. doi:10.1038/clpt.2014.129.
37. Gunther M, Dopheide JA. Antipsychotic Safety in Liver Disease: A Narrative Review and Practical Guide for the Clinician. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2023;64(1):73-82. doi:10.1016/j.jaclp.2022.09.006.
38. Wischneski I, Barreto PAMP, Tardelli VS, Roza TH. Kidney and Liver Impairment. In: Passos IC, Berk M, Kapczinski F eds. *Bipolar Disorder: An Evidence-Based Clinical Guide*. Springer Nature; 2025:733-759.
39. Freriksen JJM, van der Heijden JEM, de Hoop-Sommen MA, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model-Informed Dosing Guidelines for Pediatric Clinical Care: A Pragmatic Approach for a Special Population. *Paediatr Drugs.* 2023;25(1):5-11. doi:10.1007/s40272-022-00535-w.
40. Marques L, Costa B, Pereira M, et al. Advancing Precision Medicine: A Review of Innovative In Silico Approaches for Drug Development, Clinical Pharmacology and Personalized Healthcare. *Pharmaceutics.* 2024;16(3):332. doi:10.3390/pharmaceutics16030332.
41. Arranz MJ, Salazar J, Hernández MH. Pharmacogenetics of antipsychotics: Clinical utility and implementation. *Behav Brain Res.* 2021;401:113058. doi:10.1016/j.bbr.2020.113058.
42. Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258 Suppl 1:21-27. doi:10.1007/s00406-007-1005-y.
43. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):e1. doi:10.1055/s-0037-1600991.
44. Гареева А.Э., Бородин Л.С., Поздняков С.А., Тимербулатов И.Ф. Фармакогеномные и фармакометаболические биомаркеры эффективности и безопасности антидепрессантов: фокус на селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(6):26-35. doi: 10.17116/jnevro202412406126. [Gareeva A.E., Borodina L.S., Pozdnyakov S.A., Timerbulatov I.F. Pharmacogenomic and Pharmacometabolic Biomarkers of the Efficacy and Safety of Antidepressants: Focus on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2024;54(8):1205-1214. doi:10.1007/s11055-024-01716-5. (In Russ.)].
45. Schoretsanis G, Paulzen M, Unterecker S, et al. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(3):162-174. doi:10.1080/15622975.2018.1439595.
46. Li Q, Wang J, Wang ZL, et al. The impacts of *CYP3A4* genetic polymorphism and drug interactions on the metabolism of lurasidone. *Biomed Pharmacother.* 2023;168:115833. doi:10.1016/j.biopha.2023.115833.
47. Hu GX, Dai DP, Wang H, et al. Systematic screening for *CYP3A4* genetic polymorphisms in a Han Chinese population. *Pharmacogenomics.* 2017;18(4):369-379. doi:10.2217/pgs-2016-0179.
48. Zhu X, Yun W, Sun X, et al. Effects of major transporter and metabolizing enzyme gene polymorphisms on carbamazepine metabolism in Chinese patients with epilepsy. *Pharmacogenomics.* 2014;15(15):1867-1879. doi:10.2217/pgs.14.142.
49. Ma CL, Jiao Z, Wu XY, et al. Association between PK/PD-involved gene polymorphisms and carbamazepine-individualized therapy. *Pharmacog-*

- enomics. 2015;16(13):1499-1512. doi:10.2217/pgs.15.94.
50. Zhao GX, Zhang Z, Cai WK, et al. Associations between *CYP3A4*, *CYP3A5* and *SCN1A* polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2021;173:106615. doi:10.1016/j.eplepsyres.2021.106615.
 51. Dai C, Lin M, Xu N, et al. The impact of *CYP3A4* rs2242480 on oral lurasidone: A population pharmacokinetic model and exposure-efficacy analysis in Chinese bipolar depression patients. *J Affect Disord.* 2026;394(Pt B):120588. doi:10.1016/j.jad.2025.120588.
 52. He BX, Shi L, Qiu J, et al. The effect of *CYP3A4**1G allele on the pharmacokinetics of atorvastatin in Chinese Han patients with coronary heart disease. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(4):462-467. doi:10.1002/jcph.229.
 53. Williams ML, Kannankeril PJ, Breeyear JH, et al. Effect of *CYP3A5* and *CYP3A4* Genetic Variants on Fentanyl Pharmacokinetics in a Pediatric Population. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(4):896-908. doi:10.1002/cpt.2506.
 54. Dai C, Fu Y, Li X, et al. Clinical efficacy and safety of vortioxetine as an adjuvant drug for patients with bipolar depression. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2025;26(1):26-38. doi:10.1631/jzus.B2400470.
 55. Takaesu Y, Takeshima M, Watanabe K. Effectiveness and Tolerability of Lurasidone for Bipolar Types I and II and Other Specified Bipolar Depression: A 12-Week Observational Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2022;42(5):485-488. doi:10.1097/JCP.0000000000001590.
 56. Crisafulli C, Chiesa A, Han C, et al. Case-control association study for 10 genes in patients with schizophrenia: influence of *5HTR1A* variation rs10042486 on schizophrenia and response to antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(3):199-205. doi:10.1007/s00406-011-0278-3.
 57. 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;20(2):260-270. doi:10.1038/s41397-019-0101-5.
 58. Yoshikawa A, Li J, Alliey-Rodriguez N, Meltzer HY. Genetic markers of early response to lurasidone in acute schizophrenia. *Pharmacogenomics J.* 2025;25(2):3. doi:10.1038/s41397-024-00360-z.
 59. Ruderfer DM, Charney AW, Readhead B, et al. Polygenic overlap between schizophrenia risk and antipsychotic response: a genomic medicine approach. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(4):350-357. doi:10.1016/S2215-0366(15)00553-2.
 60. Li J, Loebel A, Meltzer HY. Identifying the genetic risk factors for treatment response to lurasidone by genome-wide association study: A meta-analysis of samples from three independent clinical trials. *Schizophr Res.* 2018;199:203-213. doi:10.1016/j.schres.2018.04.006.
 61. Sainz J, Prieto C, Ruso-Julve F, Crespo-Facorro B. Blood Gene Expression Profile Predicts Response to Antipsychotics. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:73. doi:10.3389/fnmol.2018.00073.
 62. Ruso-Julve F, Pombero A, Pilar-Cuellar F, et al. Dopaminergic control of ADAMTS2 expression through cAMP/CREB and ERK: molecular effects of antipsychotics. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):306. doi:10.1038/s41398-019-0647-7.
 63. Huang HS, Matevosian A, Whittle C, et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci.* 2007;27(42):11254-11262. doi:10.1523/JNEUROSCI.3272-07.2007.
 64. Melka MG, Castellani CA, Laufer BI, et al. Olanzapine induced DNA methylation changes support the dopamine hypothesis of psychosis. *J Mol Psychiatry.* 2013;1(1):19. doi:10.1186/2049-9256-1-19.
 65. Dong E, Nelson M, Grayson DR, et al. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(36):13614-9. doi:10.1073/pnas.0805493105.
 66. Calabrese F, Savino E, Papp M, et al. Chronic mild stress-induced alterations of clock gene expression in rat prefrontal cortex: modulatory effects of prolonged lurasidone treatment. *Pharmacol Res.* 2016;104:140-150. doi:10.1016/j.phrs.2015.12.023.
 67. Colita CI, Hermann DM, Filfan M, et al. Optimizing Chronotherapy in Psychiatric Care: The Impact of Circadian Rhythms on Medication Timing and Efficacy. *Clocks Sleep.* 2024;6(4):635-655. doi:10.3390/clockssleep6040043.
 68. Li W, Wang F, Feng Z, et al. Lurasidone induces developmental toxicity and behavioral impairments in zebrafish embryos. *Front Psychiatry.* 2025;16:1581524. doi:10.3389/fpsy.2025.1581524.
 69. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34 Suppl 1:S186-S195. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.021.
 70. Ferrer A, Costas J, Labad J, et al. *FKBP5* polymorphisms and hypothalamic-pituitary-adrenal axis negative feedback in major depression

- and obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatry Res.* 2018;104:227-234. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.08.003.
71. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2011;39:D152-D157. doi:10.1093/nar/gkq1027.
 72. Swathy B, Banerjee M. Haloperidol induces pharmacopigenetic response by modulating miRNA expression, global DNA methylation and expression profiles of methylation maintenance genes and genes involved in neurotransmission in neuronal cells. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184209. doi:10.1371/journal.pone.0184209.
 73. Santarelli DM, Liu B, Duncan CE, et al. Gene-microRNA interactions associated with antipsychotic mechanisms and the metabolic side effects of olanzapine. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;227(1):67-78. doi:10.1007/s00213-012-2939-y.
 74. de Bartolomeis A, Iasevoli F, Tomasetti C, Buonaguro EF. MicroRNAs in Schizophrenia: Implications for Synaptic Plasticity and Dopamine-Glutamate Interaction at the Postsynaptic Density. *New Avenues for Antipsychotic Treatment Under a Theranostic Perspective. Mol Neurobiol.* 2015;52(3):1771-1790. doi:10.1007/s12035-014-8962-8.
 75. Reynolds GP. Pharmacogenetic Aspects of Antipsychotic Drug-induced Weight Gain - A Critical Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2012;10(2):71-77. doi:10.9758/cpn.2012.10.2.71.
 76. Alacam H, Akgun S, Akca H, et al. miR-181b-5p, miR-195-5p and miR-301a-3p are related with treatment resistance in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;245:200-206. doi:10.1016/j.psychres.2016.08.037.
 77. Song HT, Sun XY, Zhang L, et al. A preliminary analysis of association between the down-regulation of microRNA-181b expression and symptomatology improvement in schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *J Psychiatr Res.* 2014;54:134-140. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.03.008.
 78. Chen SD, Sun XY, Niu W, et al. A preliminary analysis of microRNA-21 expression alteration after antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2016;244:324-332. doi:10.1016/j.psychres.2016.04.087.
 79. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 *CYP1A2* genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics.* 2003;13(3):169-172. doi:10.1097/00008571-200303000-00006.
 80. Gill P, Bhattacharyya S, McCullough S, et al. MicroRNA regulation of *CYP1A2*, *CYP3A4* and *CYP2E1* expression in acetaminophen toxicity. *Sci Rep.* 2017;7(1):12331. doi:10.1038/s41598-017-11811-y.
 81. Chowdhary V, Teng KY, Thakral S, et al. miRNA-122 Protects Mice and Human Hepatocytes from Acetaminophen Toxicity by Regulating Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2 and Family 2 Subfamily E Member 1 Expression. *Am J Pathol.* 2017;187(12):2758-2774. doi:10.1016/j.ajpath.2017.08.026.
 82. Tang X, Chen S. Epigenetic Regulation of Cytochrome P450 Enzymes and Clinical Implication. *Curr Drug Metab.* 2015;16(2):86-96. doi:10.2174/138920021602150713114159.
 83. Danek PJ, Daniel WA. The Novel Atypical Antipsychotic Lurasidone Affects Cytochrome P450 Expression in the Liver and Peripheral Blood Lymphocytes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(23):16796. doi:10.3390/ijms242316796.
 84. Danek PJ, Kuban W, Daniel WA. The Effect of Chronic Iloperidone Treatment on Cytochrome P450 Expression and Activity in the Rat Liver: Involvement of Neuroendocrine Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8447. doi:10.3390/ijms22168447.
 85. Danek PJ, Bromek E, Daniel WA. The Influence of Long-Term Treatment with Asenapine on Liver Cytochrome P450 Expression and Activity in the Rat. The Involvement of Different Mechanisms. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(7):629. doi:10.3390/ph14070629.
 86. Danek PJ, Daniel WA. The effect of new atypical antipsychotic drugs on the expression of transcription factors regulating cytochrome P450 enzymes in rat liver. *Pharmacol Rep.* 2024;76(4):895-901. doi:10.1007/s43440-024-00608-2.