

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА В ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

А. М. Балашов

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Если вопросы о сущности психических болезней сегодня рассматриваются в биопсихосоциальном континууме, то в психофармакотерапии главенствующую позицию заняла биологическая парадигма (71). Разработка и внедрение в клиническую практику новых фармакологических средств, их каждодневное назначение базируются на устоявшихся представлениях фармакологов и психиатров о механизмах действия препаратов. Вместе с тем, насущной остается проблема недостаточной эффективности современных препаратов, когда эффект плацебо сравним с действием собственно лекарств. Более того, в психиатрической клинике отсутствуют четкие представления, позволяющие прогнозировать формирование ответа на психофармакотерапию, становление ремиссии, переносимость фармакологических воздействий, развитие побочных эффектов. В этой связи трудно переоценить значимость молекулярно-генетических исследований, являющихся достижением самого последнего времени.

Невзирая на то обстоятельство, что сегодня наблюдается лавинообразный рост числа научных публикаций, посвященных молекулярной генетике при психических болезнях, не представляется возможным сделать ясные выводы о вкладе генетической компоненты в этиологию психопатологии. Особенно запутанная ситуация сложилась с оценкой роли генов, ответственных за функционирование моноаминовых систем, традиционно считающихся патогенетически значимыми. В противоположность этому направление исследований, проводящихся с целью выявления генетических маркеров психофармакологического ответа, имеет более определенные успехи, которые позволяют надеяться на исправление ситуации с фармакотерапией пациентов с психической патологией (46).

Хотя подобные исследования еще продолжаются, ясно, что на основании определения индивидуального генотипа станет возможным предсказывать не только ответ и побочные эффекты препаратов разных видов (79), но и разрабатывать основы для терапевтической тактики, предсказания прогноза и выбора стратегии профилактики (26). В этом заключается квинтэссенция фармакогенетики.

На сегодняшний день неконтролируемость ответа на лекарственный препарат остается значимой

проблемой современной психофармакологии. Полную ремиссию симптомов под воздействием фармакотерапии достигает меньшая часть пациентов, тогда как у большей части патологический процесс продолжает проявляться (27), приводя к дальнейшим страданиям людей, потере трудоспособности, социальному дисфункционированию (28). Более того, время формирования ответа на современные психофармакологические средства варьирует и может быть достаточно большим; в течение этого периода психиатр вынужден ждать, не зная, будет ли терапия эффективной, что в какой-то мере обуславливает явление полипрагмазии. Все вышеизложенное позволяет полагать насущным вопрос о поиске возможных предикторов ответа на психофармакологические препараты, среди которых генетические маркеры обладают значимым преимуществом вследствие своей стабильности и высокой точности современных методических подходов (43).

### Фармакогенетика антидепрессантов

Строгие научные данные, указывающие на возможную генетическую предрасположенность к ответу на лечение антидепрессантами: имипрамином (1), транилципрамином (54), флувоксамином (19), были получены без применения молекулярно-генетической методологии, до ее внедрения в исследовательскую практику. Постулировалось, что в фармакодинамическом контексте возможными маркерами могут служить компоненты серотониновой системы, являющейся основной мишенью для действия этих препаратов.

Последовательность биохимических событий, отражающих метаболизм серотонина (5-hydroxytryptamine, 5-HT) и осуществление серотониновой нейротрансдачи начинается с превращения аминокислоты триптофана в 5-гидроксириптофан (5-hydroxytryptophan, 5-HTP) при помощи фермента триптофан-гидроксилазы (tryptophan-hydroxylase, TPH). На следующем этапе декарбоксилаза L-аминокислот, отщепляя карбоксильную группу 5-HTP, образует серотонин. Эти реакции происходят в пресинаптическом нейроне, из которого медиатор выбрасывается в синаптическую щель, где происходит его взаимодействие с рецепторами. В настоящее время описано 15 типов серотониновых рецепторов

(5-HTT), кроме того, рецептирующей макромолекулой также является переносчик серотонина (5-НТТ), обеспечивающий обратный захват медиатора пресинаптическим нейроном. Все перечисленные белки могут иметь отношение к формированию ответа на антидепрессанты, а кодирующие их гены выступать в роли маркеров. Справедливость этого постулата всесторонне проверяется в молекулярно-генетических исследованиях.

*Маркеры 5-НТТ.* К настоящему времени обнаружено лишь несколько полиморфизмов<sup>1</sup> гена 5-НТТ, среди которых лишь 2, способных изменять функциональное состояние переносчика, предполагаются на роль маркеров действия антидепрессантов. Один из них описывается как присутствие (длинная или L-аллель<sup>2</sup>) или отсутствие (короткая S-аллель) фрагмента, состоящего из 44 пар оснований, в промотерной области гена<sup>3</sup> и известен под обозначением SLC6A4. Другой заключается в наличии варибельного числа tandemных повторов (variable number of tandem repeats, VNTR) и наблюдается в структуре второго интрона<sup>4</sup> гена 5-НТТ, аллели в этом случае принято обозначать цифрами, соответствующими количеству этих повторов.

Большинство исследователей публикуют результаты о полиморфизме SLC6A4, оценивая эффекты кратковременного или длительного применения антидепрессантов, как правило, принадлежащих группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Уже первые результаты изучения генетической предрасположенности ответа на флувоксамин позволили выявить различную чувствительность пациентов в зависимости от SLC6A4 полиморфизма. Носители короткой формы гена промотера 5-НТТ хуже реагировали на назначение этого антидепрессанта (68); вскоре эти данные были подтверждены по отношению к пароксетину (56). В уточняющих исследованиях с назначением флуоксетина показано, что наличие L-аллели не только обеспечивает лучший ответ на препарат, но и, возможно, связано с большей эффективностью плацебо (57). У пациентов с депрессией гомозиготных по L/L-аллели обнаруживается достоверно значимое снижение как показателей депрессии при оценке по шкалам HAM-D (82) или общего клинического впечатления (18), так и выраженности общей и соматизированной тревоги по сравнению с группой, имеющей S-аллель. Дифференциация полиморфизма, проведенная для выяснения возможного вклада

редких аллелей, позволила заключить, что среди носителей L-аллели, в общей массе лучше отвечающих на флувоксамин, эффективность препарата распределяется в ряду: 16D\*L>16F\*L>16A\*L (67).

Вышеизложенные факты получены в большинстве случаев на испытуемых, принадлежащих к европеоидной расе. Для представителей монголоидной расы зависимость эффекта антидепрессантов от вариантов промотера гена 5-НТТ менее определена (81), более того имеются результаты, прямо противоположного характера о большей чувствительности SS-гаплотипа<sup>5</sup> (30). Вместе с тем, на японской популяции, данные, полученные на европеоидах, были подтверждены (29), в частности, установлено реагирование на СИОЗС пациентов с L-аллелью, сопровождающееся выраженным снижением депрессивной и тревожной симптоматики. У демонстрирующих слабый ответ японцев с SS-гаплотипом установлена относительно большая эффективность пароксетина по сравнению с флувоксамином, хотя этот факт не следует воспринимать как безусловно доказательный в связи с неоднозначностью интерпретации режима дозирования сопоставляющихся антидепрессантов.

При длительном применении СИОЗС результаты соответствуют полученным при изучении кратковременного ответа, хотя в литературе описаны несколько противоречивые данные. В хроническом исследовании с введением циталопрама по схеме 12-недельного курса установлено, что пациенты с SS-гаплотипом имеют в 3 раза больший риск недостижения ремиссии (2); эта тенденция сохраняется при продолжительном наблюдении в течение 1–3 лет (36). С другой стороны, относительно кратковременное назначение сертралина (50 мг/сутки – 1 неделя, затем титрование дозы – 6 недель) не позволило обнаружить связи эффективности лечения с генетическими вариантами в локусе SLC6A4 у представителей белой и желтой рас (52). Также не выявлено различий в частотах встречаемости полиморфизма промотера 5-НТТ у пациентов, находившихся на длительном лечении флувоксамином и продемонстрировавших различные исходы: 57,4% сохраняли ремиссию, 8,9% дали обострение, 7,9% переключились на другую терапию, 25,8% перестали принимать препарат в связи с плохой комплайентностью (17).

Хотя в частном исследовании ассоциации полиморфизма VNTR с эффективностью флувоксамин (титрование доз вплоть до 200 мг/сутки, 6 недель) не было достигнуто положительного результата (25), проведенный впоследствии совокупный анализ 9 различных публикаций свидетельствует о различной реакции на терапию СИОЗС пациентов монголоидной расы с разными гаплотипами: так, для гетерозиготного гаплотипа 10/12 среднее снижение показателей депрессии по шкалам HAM-D

<sup>1</sup> Полиморфный участок гена – ограниченная последовательность нуклеотидов ДНК, характеризующаяся варибельной структурой у данного биологического вида. Полиморфизм – феномен вариации структуры гена в конкретном локусе.

<sup>2</sup> Аллель – один из нескольких альтернативных вариантов гена.

<sup>3</sup> Промотерная область гена или промотер – некодирующий участок гена, ответственный за инициацию транскрипции.

<sup>4</sup> Интрон – некодирующий участок, расположенный внутри кодирующей области гена.

<sup>5</sup> Гаплотип – комбинация нескольких аллелей.

и MADRS составило 36,1%, тогда как для варианта 12/12 ответ был равен 80,7% (69).

Можно полагать, что ответ на назначение СИОЗС хорошо прогнозируется при выявлении полиморфизмов SLC6A4; дополнительную информацию дает полиморфизм VNTR переносчика серотонина.

*Маркеры 5-HTT.* Среди многообразия серотониновых рецепторов лишь для некоторых из них к настоящему времени установлена генетическая детерминированность, обеспечивающая различия в эффективности антидепрессантов. Многообещающие результаты получены в отношении рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>-типа; вариации остальных подтипов 5-HTT не демонстрируют связи с терапией, хотя существует одиночное наблюдение о том, что пациенты гетерозиготные по цитозин/тимин аллели 5-HT<sub>6</sub> лучше отвечают на антидепрессивную терапию по сравнению с носителями обоих гомозиготных гаплотипов (37).

Известно, что при действии как агонистов 5-HT<sub>1A</sub>, так и ингибиторов обратного захвата серотонина или норадреналина наблюдается десенситизация указанных ауторецепторов. Феномен, функциональная значимость которого до сих пор неясна, послужил основой для прицельного поиска генетических маркеров, в частности, установлена значимость однонуклеотидной (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) замены в промотерной области гена 5-HT<sub>1A</sub>. В исследовании, выполненном на пациентах с депрессией, обнаружено, что SNP-полиморфизм цитозин(-1019)гуанин ассоциирован с ответом на флибансерин (агонист 5-HT<sub>1A</sub>), СИОЗС – флуоксетин, СИОЗН – нефадозон или их комбинации. Носители гомозиготного гаплотипа гуанин/гуанин значительно хуже отвечали на антидепрессанты, более того процент нон-респондеров в этой группе был в 2 раза выше, чем у носителей цитозиновой аллели (38). Этот результат был подтвержден в работе, в которой изложены результаты изучения ответа на флувоксамин в смешанной группе больных с униполярной депрессией или биполярным расстройством (63). Возможный вопрос о национальных вариациях значимости рассматриваемого гаплотипа был снят в исследовании, выполненном на китайских пациентах с большой депрессией, в котором показано, что наличие цитозина в (-1019) положении промотера гена 5-HT<sub>1A</sub> и, особенно, гомозиготность по цитозину приводят к лучшему ответу на флуоксетин (4 нед.) по сравнению с носителями гуаниновой аллели (83).

Вероятно, гуаниновая аллель обеспечивает большую экспрессию рецептора и соответствующий более высокий связывающий потенциал, который по неясному механизму обуславливает худший ответ на терапию (55). Аналогичная мутация в соседнем (-1018) локусе не выявила ассоциации с эффективностью циталопрама, однако, сочетание носительства цитозина(-1018) и L-аллели в полиморфном участке SLC6A4 5-HTT (см. выше) свидетельствовало о лучшем эффекте длительного применения

этого СИОЗС. Более того, индивидуумы с «рискованным» гаплотипом гуанин/гуанин в гене 5-HT<sub>1A</sub> и SS в SLC6A4 не достигали ремиссии при назначении циталопрама (3).

Обнаружена связь гомозиготности гуанин(-1438)гуанин 5-HT<sub>2A</sub>-рецепторов с лучшим ответом на циталопрам. У пациентов наблюдалось более значительное снижение показателей депрессии и тревоги по сравнению с носителями аллели аденин(-1438) (10). Значимость вариаций гена 5-HT<sub>2A</sub> для оценки эффективности СИОЗС подчеркивается результатами проекта STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives for Depression), в котором на большой выборке изучали влияние 768 SNP-полиморфизмов в составе 68 генов-кандидатов (47). Лишь один маркер, относящийся к гену 5-HT<sub>2A</sub>, продемонстрировал воспроизводимую ассоциацию ( $P=10^{-5} \div 10^{-6}$ ) с эффективностью циталопрама.

Хотя молекулярно-генетический поиск маркеров 5-HTT для прогноза ответа на антидепрессанты продолжается, уже сегодня можно сделать некоторые промежуточные предположения. Во-первых, генетические маркеры не имеют отношения к структуре рецепторов, то есть, не расположены в транскрибируемой области. Вероятно, процессы, связанные с экспрессией соответствующих генов, имеют большую значимость для формирования фармакологического ответа, чем собственно лиганд-рецепторное взаимодействие. Во-вторых, выявленные маркеры не проявляют специфичности к отдельным препаратам, напротив, они являются общими для фармакологических классов, например, СИОЗС.

*Маркеры TPH.* Триптофан гидроксилаза, в частности изофермент-1 представляет собой лимитирующий фермент в биосинтезе серотонина. Фармакогенетическая значимость SNP-полиморфизма в структуре гена TPH-1 с вариантами аденин/цитозин в 218 положении оценивалась в ряде исследований. Обнаружено, что пациенты с большой депрессией, имеющие гомозиготный гаплотип цитозин/цитозин, лучше отвечают на лечение флувоксамином (66) или пароксетином (65). Результаты достигали статистической значимости ( $p < 0,001$ ), однако, если СИОЗС назначали вместе с пиндололом, влияние генетических вариаций нивелировалось. Дополнительно установлено, что пол, диагноз, наличие психотической симптоматики, выраженность депрессивных проявлений или уровень пароксетина в плазме крови не были связаны с эффективностью лечения. Ассоциация полиморфизма TPH-1 с эффективностью антидепрессантов, вероятно, не имеет расовых различий: в корейской популяции оценивали наступление ремиссии у пациентов с большой депрессией после 8-недельного назначения циталопрама и установили, что наличие адениновой аллели у испытуемых приводит к худшему ответу (21); хотя в ограниченном исследовании ранее этими же авторами не было найдено различий (22).

Функциональная значимость этих данных неясна, поскольку указанный полиморфизм TPH-1 связан с

некодирующей областью гена и не отражается на структуре и каталитических свойствах фермента; возможно, он представляет собой эпифеномен, обусловленный каким-то сопряженным, еще не определенным генетическим дефектом.

**Фармакокинетические маркеры.** Как и некоторые другие ксенобиотики, антидепрессанты метаболизируются в печени с помощью цитохрома P<sub>450</sub> подтипа 2D6. Генетические варианты P<sub>450</sub>2D6 различаются по функциональной активности и строго определяют концентрацию трициклических антидепрессантов или СИОЗС в плазме крови (13, 20). Вместе с тем, различия в структуре гена P<sub>450</sub>2D6 не связаны с эффективностью антидепрессантов (51). Однако сочетанный анализ влияния гена P<sub>450</sub>2D6 и связанного с ним гена дебризохин-гидроксилазы (фермента также метаболизирующего антидепрессанты) выявил более определенную связь (80).

**Другие маркеры.** Достаточно хорошо известна роль кортиколиберина в патофизиологии депрессии, а его рецепторы типа 1 (CRHR1), обнаруженные в мозге в 1994 году, предполагаются на роль мишеней для будущих антидепрессантов и анксиолитиков. Было проведено исследование мексикано-американцев, получавших в течение 8 недель дезипрамин или флуоксетин при двойном слепом контроле. Выраженность тревоги и депрессии оценивали по шкалам HAM-A и HAM-D, соответственно. Критерий включения – 18 и более баллов по HAM-D. Пациенты были разделены на высоко- и низкотревожных (критерий – 18 по HAM-A). Высокотревожные испытуемые с гомозиготным гаплотипом CRHR1 (по локусам rs1876828, rs242939, rs242941) значительно лучше отвечали на терапию антидепрессантами как в смысле уменьшения тревожных, так и депрессивных проявлений. У низкотревожных пациентов генетической предрасположенности не выявлено (41).

SNP-полиморфизм, приводящий к замене аминокислоты валин на метионин в 166 положении фактора роста нервов (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), существенным образом сказывается на эффективности циталопрама. Пациенты с большой депрессией получали СИОЗС в течение 8 недель и распределились на 2 подгруппы в зависимости от ответа на антидепрессант; при этом у респондеров обнаружена значительно более частая ( $p=0,003$ ) встречаемость метиониновой аллели как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии (11).

До сих пор четко не выявлена значимость генных вариантов других нейромедиаторных рецепторов для эффективности антидепрессантов. Однако при исследовании генов белков, вовлеченных в пост-рецепторные процессы, установлено, что функциональный полиморфизм  $\beta 3$ -субъединицы G-белка оказывает влияние на ответ на антидепрессанты. Пациенты, гомозиготные (тимин-тимин) по аллели 825, лучше отвечали на лечение антидепрессантами (85).

Уже проведенные молекулярно-генетические исследования достаточно убедительно свидетельствуют о фармакодинамических и фармакокинетических генетических особенностях, формирующих ответ на терапию антидепрессантами. Не вызывает сомнения, что будущие изыскания приведут к созданию четкой предикторной системы.

### **Фармакогенетика нормотимиков**

Назначение солей лития широко распространено для терапии и профилактики аффективных расстройств, при этом известно, что эффективность Li<sup>+</sup> различна у разных пациентов. Положительными предикторами, указывающими на хороший ответ катионам этого металла, считаются некоторые физиологические и биохимические показатели, например, строгая зависимость от громкости аудио-вызванного ответа N1/P2, повышенная концентрация лития в мозге, сниженная экспрессия мРНК к инозитол-фосфатазе, повышенная мобилизация кальция, вызванная серотонином, увеличение уровня N-ацетил-аспартата и уменьшение мио-инозитола, снижение внутриклеточного pH. Маркеры, проявляющие обратную зависимость с чувствительностью к литию, включают в себя эпилептиформные ЭЭГ-проявления, наличие антигена A3 лейкоцитов человека, уменьшенный пик фосфокреатина после фотостимуляции (23). Небезынтересно отметить, что многие из указанных позитивных показателей рассматриваются как факторы риска биполярных расстройств. С другой стороны, ясно, что большинство параметров слишком трудно определяются у пациентов, более того, они проявляются лишь *post factum* на фоне введения препаратов и, строго говоря, не могут рассматриваться как предикторы.

Предположение о генетической предрасположенности к ответу на литий было проверено в нескольких исследованиях, целью которых являлось выявление «патогенетически» значимых для аффективных расстройств молекулярных мишеней. Однако ни один из проверенных генетических вариантов компонентов медиаторных систем не проявил достаточной ассоциации с эффективностью лития; были исследованы гены: DR<sub>2</sub> и DR<sub>4</sub>,  $\alpha$ -субъединица ГАМК<sub>A</sub>-рецептора (64), 5-HTR<sub>2A</sub> и 5-HTR<sub>2C</sub> (16), MAO-A (75), тирозин-гидроксилазы (8). Исключение составляет гомозиготность по короткой аллели SLC6A4 промотера гена 5-НТТ, наличие которой свидетельствует о возможной невосприимчивости лития (24).

В противоположность этому, более обнадеживающие результаты получены при изучении генов, кодирующих белки, которые вовлечены во внутриклеточные пост-рецепторные реакции. Предположительно одной из основных мишеней для лития (а также вальпроата) является фермент гликоген-синтаза-киназа-3 $\beta$ , фосфорилирующая K<sup>+</sup>-каналы KCNQ2 типа (7). Единичная мутация в области промотера гена этого фермента с формированием гетерозиготного гаплотипа (-50 тимин/цитозин)

приводит к повышению эффективности  $Li^+$  у пациентов с биполярным расстройством, которые демонстрировали существенное уменьшение количества повторных расстройств настроения в течение 2 лет после начала лечения (5). Вместе с тем, генетические варианты этой синтазы-киназы не являются маркерами собственно аффективной патологии (53).

Еще одна возможная мишень для  $Li^+$  – инозитол-зависимый метаболический путь, в рамках которого катион ингибирует фермент инозитол-монофосфатазу-1 (ИМФ-1). Однако генетический маркер эффективности солей лития обнаруживается в структуре гена другого изофермента – ИМФ-2. Двойная вариация в последнем гене обеспечивает различия в ответе на действия  $Li^+$  (15). Кроме того, возможными позитивными предикторами при назначении  $Li^+$  считаются увеличение частоты 5-кратных повторов в гене фосфолипазы C, а также 8-кратных повторов и мутация асп-ала<sup>973</sup> в гене инозитол-полифосфат-1-фосфатазы (24).

Помимо некоторых вариантов ядерной ДНК, полиморфизм митохондриальной ДНК (mtDNA) в локусе 10398 может иметь отношение к ответу на терапию литием (78).

Можно заключить, что уже сегодня имеется достаточная информация, позволяющая полагать наличие значимых генетических маркеров действия катионов лития.

#### Фармакогенетика антипсихотиков

До начала использования методологии молекулярной генетики известно всего лишь несколько публикаций в отношении генетических предикторов ответа на антипсихотики, подчас они имеют характер описания частного случая (14, 77).

С учетом ведущей роли дофаминовой системы, главным образом, дофаминовых рецепторов (DR) как мишени для действия антипсихотиков, естественная логика исследований сфокусировала интересы научных групп, занятых обнаружением генетических маркеров эффективности этих препаратов, на молекулах-мишенях, представляющих компоненты дофаминовой нейротрансмиссии. Оказалось, что пациенты, характеризующиеся как респондеры и нон-респондеры в ответ на кратковременное (4 нед.) введение галоперидола, различаются по генетическим вариантам  $DR_2$ . Редукция позитивной (но не негативной) симптоматики была более выраженной у больных в остром психотическом эпизоде, гетерозиготных по локусу 2, чем у гомозиготных (62). При этом не выявлено различий между индивидуумами с различными нозологическими формами: шизофрения, кратковременное психотическое расстройство, психоз, индуцированный наркотиками, шизоаффективное расстройство. Аналогичные данные получены в отношении рисперидона, обладающего высоким сродством к  $DR_2$  (45), а также типичных нейролептиков бромперидола и немонаприда (74).

Полиморфизм серин/цистеин в 311 положении  $DR_2$  отражается на эффективности рисперидона в плане подавления им позитивной и негативной симптоматики, а также ослабления проявлений когнитивного дефицита. Кроме того, наличие двойного гаплотипа вставка-A2/отсутствие-A1 в структуре гена  $DR_2$  свидетельствует о возможности лучшего ответа на рисперидон. Небезынтересно отметить, что аналогичный полиморфизм (серин/цистеин в 311 положении) другого подтипа дофаминовых рецепторов  $DR_3$  также ассоциирован с активностью атипичных нейролептиков (35). Обнадеживающие результаты получены при изучении редких аллелей  $DR_2$ : наличие гуанина(-241) приводит к формированию более быстрого ответа на рисперидон или оланзапин, тогда как отсутствие цитозина(-141) замедляет развитие эффекта антипсихотиков (39).

Не только рецептирующая часть дофаминовых рецепторов может быть вовлечена в генетическую детерминацию ответа на нейролептики, но и белки, обеспечивающие первичный акт пострецепторной передачи дофаминергического сигнала: протеин, взаимодействующий с дофаминовым рецептором (dopamine receptor interacting protein, DRIP) и нейрофиламенты, кодируемые геном NEF3. С быстрым ответом на типичные нейролептики ассоциированы SNP-полиморфизмы rs1457266 ( $p=0,01$ ) и rs1379357 ( $p=0,006$ ). 5 других SNP-полиморфизмов NEF3 значительно чаще встречаются у пациентов, демонстрирующих более ранний ответ (73).

При оценке состояния пациентов с первым эпизодом шизофрении по шкале PANSS обнаружено, что, если Taq IA полиморфизм  $DR_2$  не оказывал влияния на ранний ответ на назначение атипичных нейролептиков, то варианты серин(9)глицин в структуре  $DR_3$  сказывались на купировании негативной симптоматики. В противоположность этому полиморфизм промотера гена 5- $HTR_{2C}$  имел отношение к редукции позитивной, но не негативной симптоматики (59).

При изучении значимости 5- $HTR_{2A}$  для действия нейролептиков, в основном использовали клозапин, обладающий выраженным сродством к серотониновым рецепторам. Опубликовано несколько сходных по дизайну, однако, противоречивых исследований, совокупный анализ которых позволяет сделать «негативный» вывод, то есть свидетельствующий о незначимости генетических вариантов структуры рассматриваемого гена для формирования ответа на клозапин (43). Не выявлено влияния иных вовлеченных в серотониновую систему генов: 5- $HTR_{2C}$ , 5- $HTR_6$ , 5- $HTR_7$ , и 5-НТТ. Вместе с тем, по сравнению с тимин-цитозин гетерозиготными у пациентов, гомозиготных по 102 положению гена 5- $HTR_{2A}$  (цитозин-цитозин, но не тимин-тимин), были более выражены общие характеристики психотического процесса, особенно негативная (но не позитивная) симптоматика (34). Они проявляли большую чувствительность к действию рисперидона и отличались по количеству предшествующих госпитали-

заций. Два полиморфизма гена 5-HTR<sub>2A</sub> тимин(102)-цитозин и гуанин(-1438)аденин могут влиять на подавление рисперидоном и оланзапином негативной симптоматики у пациентов с шизофренией, тогда как полиморфизм тимин(267)цитозин ассоциирован с антибредовой и антигаллюцинаторной активностью рисперидона (35).

Помимо серотониновых клозапин способен взаимодействовать по антагонистическому типу с дофаминовыми рецепторами, в частности DR<sub>4</sub>-типа. Показано, что генетические варианты 3-й цитоплазматической петли этого рецептора значимы для сродства к нему клозапина (76). Однако фармакогенетические результаты были отрицательными (84), более того, клинические испытания показали неэффективность антагонистов DR<sub>4</sub> в лечении шизофрении (32).

Пациенты с шизофренией (DSM-IV) получали оланзапин в титрованной фиксированной дозе 7,5–20 мг/сут в течение 6 недель, и их состояние определяли с помощью краткой шкалы BPRS и шкалы негативных симптомов SANS. Результаты влияния антипсихотика сопоставлялись с генетическими вариантами метаболитного глутаматного рецептора GluR<sub>m3</sub>. Отмечено наличие 6 полиморфизмов изучаемого гена, которые в совокупности дискриминировали пациентов в отношении ответа на препарат ( $p < 0,001$ ). Наилучшую корреляцию продемонстрировал SNP-полиморфизм локуса rs274622: носители гомозиготного гаплотипа цитозин/цитозин давали уменьшение по SANS на 51%, тогда как наличие тимины приводило к снижению показателя на 21% (6).

Хотя из представленного материала следует, что уровень знаний о фармакогенетике нейрорептиков значительно ниже по сравнению с антидепрессантами, перспективным являются проводящиеся исследования комплексного взаимодействия разных генетических маркеров и их роль в действии нейрорептиков.

### **Фармакогенетика побочных эффектов психотропных средств**

Выше приведены свидетельства о влиянии полиморфизма промотера гена 5-HTT на эффективность антидепрессантов, которое было уточнено в более позднем исследовании (50). Авторы оценивали эффективность и переносимость пароксетина и мirtазапина (8 нед.) у пациентов с депрессией позднего возраста (старше 65 лет) без когнитивных нарушений. Короткая S-аллель оказывала некоторое негативное влияние на эффективность пароксетина, а эффект мirtазапина не зависел от этого гена. Вместе с тем, влияние короткой аллели на побочные эффекты пароксетина (но не мirtазапина) было чрезвычайно сильным, она вызывала значительно больший отказ от него и снижение дозы. Более того, S-аллель ассоциирована с большим риском развития маниакальных осложнений антидепрессивной терапии у биполярных пациентов (44, 49).

Непереносимость антидепрессантов может быть связана не только с фармакодинамическими, но и с фармакокинетическими причинами, например, нарушенным метаболизмом препаратов через систему цитохрома P<sub>450</sub>2D6. Эти возможности были исследованы группой авторов (51), которые изучали генетические причины отказа от лечения пароксетином или мirtазапином. Было установлено, что прекращение приема пароксетина строго ассоциировано с гомозиготным состоянием цитозин-цитозин в 102 положении гена, кодирующего 5-HTR<sub>2A</sub>, но не со структурой метаболизирующего фермента.

Более обнадеживающие результаты фармакокинетического плана получены при изучении трициклических антидепрессантов. В условиях дизайна слепого проспективного исследования пациенты, находившиеся под стационарным наблюдением в связи с депрессивными расстройствами средней степени тяжести, получали amitриптилин дважды в день в дозе 75 мг. Их состояние мониторировали при помощи шкал HAM-D, GCI и шкалы для оценки побочных эффектов DOTES (Dosage Record and Treatment Emergent Symptoms Scale); параллельно оценивали генетические варианты цитохрома P<sub>450</sub> подтипов CYP2D6 и CYP2C19 (72). Хотя выраженность регистрируемых побочных эффектов не коррелировала с уровнем amitриптилина в крови, общий риск формирования побочных эффектов у пациентов-носителей двух функционально значимых аллелей CYP2D6 оценивался величиной 12% против 81% в группе сравнения ( $p = 10^{-5}$ ). Более того, при наличии комбинированного гаплотипа, дополнительно включающего в себя функциональный вариант CYP2C19, побочные эффекты вообще не регистрировались.

При назначении антипсихотиков была продемонстрирована значимость структуры DR<sub>3</sub> (но не других макромолекулярных компонентов дофаминовой системы) для развития поздней дискинезии. Генетический вариант рецептора с заменой серина-9 на глицин увеличивает риск развития этого осложнения (40), при этом установлено, что «глициновая» аллель с большим сродством связывает лиганды по сравнению с «сериновой». Риск развития поздней дискинезии еще больше повышается, если глицин-глициновый гаплотип D<sub>3</sub>-рецептора сосуществует с гаплотипом C/C цитохрома P<sub>450</sub>1A2 (4).

Риск увеличения массы тела при применении нейрорептиков может быть ассоциирован с наличием цитозина вместо тимины в позиции (-759) промотера гена 5-HTR<sub>2C</sub> (60). Возможный механизм связан с более низкой промотерной активностью цитозиновой аллели с соответствующим увеличением уровня циркулирующего анорексигенного гормона лептина. Однако этим не исчерпываются взаимоотношения между нейрорептиками и массой тела, поскольку эффект лептина опосредован гипоталамическими нейронами, содержащими нейропептид Y, на которые оказывают непосредственное

действие клозапин и оланзапин – препараты с наиболее выраженной способностью вызывать увеличение массы (58).

Как можно видеть из приведенного материала, хотя в литературе представлено сравнительно небольшое количество публикаций о генетических предпосылках побочных эффектов психотропных средств, некоторые результаты представляются весьма перспективными.

### Заключение

*Фармакокинетические и фармакодинамические генетические маркеры ответа на психофармакологические средства.* На сегодняшний день наиболее распространенным способом объективизации контроля психофармакотерапии остается фармакокинетический подход. Во многих психиатрических учреждениях в мире лаборатория фармакокинетики является интегрированной частью общей структуры; в Российской Федерации это направление не представляется актуальным на практике. Исключение в нашей стране, возможно, составляет отслеживание уровня лития, осуществляемое в биохимических подразделениях с помощью относительно дешевой методики пламенной фотометрии. В остальных случаях, требующих использования дорогостоящих подходов высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии, вопросы коррекции дозирования психофармакологических препаратов решаются врачом-психиатром без наличия объективных данных на основании достаточного субъективных критериев.

Понятно, что отсутствие фармакокинетического направления деятельности в психиатрических лечебницах существенным образом затрудняет их работу, но, вместе с тем, не стоит драматизировать ситуацию, которая выглядит не столь простой в свете последних научных данных молекулярно-генетического плана. Не следует забывать принципиального положения, что результаты фармакокинетических определений относятся к разряду предикторов и важны клиницисту в качестве опоры для выработки продолжения тактики лечебного процесса. При этом их ценность как критериев выбора исходного лечения представляется незначительной.

Тем не менее, с теоретических позиций ясно, что индивидуальные различия в фармакокинетике психофармакологических препаратов являются следствием вариаций генетического материала, отвечающего за синтез ферментов, которые принимают участие в обмене соответствующих субстанций. Этому имеется экспериментальное подтверждение, например, при популяционном исследовании соотношения уровней в плазме крови галоперидола и его восстановленного метаболита выявляется бимодальное распределение (70). Подобные результаты, как минимум, подразумевают наличие метаболизирующей системы, существующей в двух генетических вариантах и работающей с существенно различающейся активностью. В действительности количество

ферментов, принимающих участие в метаболизме отдельных ксенобиотиков, значительно больше единицы, более того, некоторые энзиматические реакции имеют обратимый характер, а ферменты способны катализировать как прямой, так и обратный процессы (33). Эти обстоятельства затрудняют понимание, трактовку и практическое использование результатов фармакокинетического анализа.

Выше представлены сведения об ассоциации генетических вариантов заинтересованных цитохромов с циркулирующей концентрацией психофармакологически активных веществ, при этом их уровень не коррелирует с терапевтической эффективностью. Снижение интереса исследователей к поиску фармакокинетических маркеров ответа на психофармакологическое воздействие подчеркивается тем, что в научной печати соответствующие ранние публикации имели отношение к традиционным препаратам, в то время как новые работы об «атипичных» лекарственных средствах практически отсутствуют (12). Все это позволяет подтвердить известное предположение о том, что различия в фармакокинетике не могут объяснить различий в ответе на психофармакотерапию, необходимо привлекать фармакодинамические данные (42).

Известные к сегодняшнему дню результаты, в том числе описанные в настоящем обзоре, свидетельствуют, что полиморфизмы генов, кодирующих мишени для соответствующих психофармакологических препаратов, являются более или менее надежными предикторами ответа на них. В ряде случаев возможно повысить надежность прогноза, используя комбинации маркеров.

Остается не совсем ясным вопрос о реализации генетических различий. Из приведенного текста следует, что во многих случаях установленные маркеры не связаны с кодирующими областями генов и, соответственно, не имеют отражения в структуре и функциональном качестве мишеней. Биохимические исследования выявили достаточно сложную последовательность процессов, варьирующих вследствие генетических различий. Например, для локуса SLC6A4 промотера гена 5-НТТ описано не менее 27 полиморфизмов на протяжении участка в 712 тысяч пар оснований (31). Один из них (rs25531), проявляющий ассоциацию с ответом на СИОЗС, изменяет связывание нуклеарных экстрактов с последовательностью, взаимодействующей с активирующим транскрипционным фактором 2, который представляет собой критическую точку в регуляции экспрессии генов в нервной ткани. Не вдаваясь в дальнейший анализ, лежащий за пределами задач настоящей публикации, тем не менее, можно постулировать, что генетические вариации мишеней психофармакологических средств обеспечивают различия в скорости процессов, начинающихся с транскрипции соответствующих нуклеотидных последовательностей, и, в конечном счете, различия в уровне адаптации нервной ткани к возмущающим лекарственным воздействиям.

*Генетические маркеры ответа на кратковременное введение препаратов и исходы психофармакотерапии.* Общий промежуточный вывод, который можно сделать из сопоставления исследований, определявших генетические детерминанты быстрого и отставленного ответа на психофармакологические препараты, заключается в качественной идентичности найденных предикторов. При этом количественная характеристика ассоциации может быть различной и зависеть не только от длительности воздействия, но и конкретного лекарственного средства.

Математически выявляемый уровень связи генетических вариантов с ответом на хроническое поступление в организм препарата зависит от интимных процессов формирования функциональной пластичности клеток (9), хотя здесь также наблюдается некоторое отсутствие ясности. Следовало бы ожидать, например, что адаптация к длительному ингибированию 5-НТТ может отражаться на повышении активности переносчика, однако, это не так. При назначении пароксетина в течение 8 недель отмечается существенное снижение уровня 5-НТТ-мРНК (23), которое не может быть объяснено с общебиологических позиций гомеостаза и реализации отрицательных обратных связей. Возможно, этот парадокс имеет кажущийся характер и будет нивелирован при обнаружении адекватной биохимической реакции, служащей пусковым звеном адаптации. Так или иначе, отсутствие теоретического обоснования не является препятствием для возможности практического использования известных и будущих генетических маркеров ответа на длительную экспозицию средствами психофармакологии.

*Значение маркеров непрямых мишеней* для понимания патогенетической семантики не всегда очевидно, хотя это обстоятельство не снижает их прогностической ценности. Выше указано на ассоциацию полиморфизма BDNF с ответом на циталопрам. На примере этого фактора видна неполная картина современных представлений о патогенезе психической патологии и фармакодинамике антидепрессантов, которая, несомненно, будет усложняться по мере накопления новых данных. Уже сегодня известно, что при назначении флуоксетина наблюдается увеличение образования мРНК для

BDNF в ряде дофаминергических областей головного мозга, имеющих отношение к мезокортиколимбической системе (48). Вероятно, эти данные описывают механизм, по которому может происходить нормализация функционирования дофаминовой системы, нарушенного у пациентов с депрессией, под действием антидепрессантов. Усиление транскрипции гена BDNF не специфично по отношению к СИОЗС, поскольку сходные изменения наблюдаются при использовании трициклических соединений (61).

Результаты по выявлению генетических маркеров ответа на психофармакологические препараты за пределами систем-мишеней способствуют развитию патогенетических представлений о психических болезнях и не могут исключаться при проведении молекулярно-генетического прогнозирования.

*Маркеры побочных эффектов психофармакологических препаратов.* В отличие от оценки эффективности психофармакотерапии, где показана значимость исключительно фармакодинамических генетических показателей, при прогнозе безопасности лекарственных средств установлены и фармакокинетические предикторы. Хотя результаты имеют достаточно расплывчатый характер вследствие как недостаточности объема проведенных исследований, так и большого количества разнообразных побочных эффектов, они обладают существенной практической ценностью. Ее обосновывает не только четкая детерминация некоторых маркеров, но и обстоятельство, что приведенные данные о возможности точной дискриминации группы пациентов с минимизированным риском формирования побочных эффектов к трициклическим антидепрессантам на основании определения комбинированного гаплотипа цитохромов позволяют существенно снизить стоимость лечения.

Современный уровень развития фармакогенетики дает возможность использования полученных результатов в практической деятельности психиатрических учреждений для разработки индивидуализированной лечебной тактики применения психофармакологической коррекции основных психических нарушений. Нет сомнения в том, что дальнейшее накопление фактического материала увеличит значимость и прогностическую ценность генетических маркеров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Angst J. Antidepressiver effect und genetische faktoren // *Arzneimittelforschung.* – 1964. – Vol. 14, June Suppl. – P. 496–500.
2. Arias B., Catalan R., Gasto C. et al. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, N 6. – P. 563–567.
3. Arias B., Catalan R., Gasto C. et al. Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram // *J. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 19, N 2. – P. 166–172.
4. Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5. – P. 410–417.
5. Benedetti F., Serretti A., Pontiggia A. et al. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 7, N 376. – P. 51–55.
6. Bishop J.R., Ellingrod V.L., Moline J., Miller D. Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 77, N 2–3. – P. 253–260.
7. Borsotto M., Cavarec L., Bouillot M. et al. PP2A-Bgamma subunit and KCNQ2 K(+) channels in bipolar disorder // *Pharmacogenomics J.* – 2006. – PMID 16733521.
8. Cavazzoni P., Alda M., Turecki G. et al. Lithium-responsive affective disorders: no association with the tyrosine hydroxylase gene // *Psychiatry Res.* – 1996. – Vol. 64, N 2. – P. 91–96.



9. Celine F., Ouissame M.F., Nasser H. Long-term adaptive changes induced by serotonergic antidepressant drugs // *Expert Rev. Neurother.* – 2006. – Vol. 6, N 2. – P. 235–245.
10. Choi M.J., Kang R.H., Ham B.J. et al. Serotonin receptor 2A gene polymorphism (-1438A/G) and short-term treatment response to citalopram // *Neuropsychobiology.* – 2005. – Vol. 52, N 3. – P. 155–162.
11. Choi M.J., Kang R.H., Lim S.W. et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder // *Brain Res.* – 2006. – Sep 14.
12. Dahl M.L. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002. – Vol. 41, N 7. – P. 453–470.
13. Dalen P., Dahl M.L., Ruiz M.L. et al. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1998. – Vol. 63. – P. 444–452.
14. DeLisi L.E., Dauphinais D. Neuroleptic responsiveness in siblings concordant for schizophrenia (letter) // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 46. – P. 477.
15. Dimitrova A., Milanova V., Krastev S. et al. Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment // *Pharmacogenomics J.* – 2005. – Vol. 5, N 1. – P. 35–41.
16. Dmitrzak-Weglarz M., Rybakowski J.K., Suwalska A. et al. Association studies of 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> serotonin receptor gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients // *Pharmacol. Rep.* – 2005. – Vol. 57, N 6. – P. 761–765.
17. Dotoli D., Spagnolo C., Bongiorno F. et al. Relapse during a 6-month continuation treatment with fluvoxamine in an Italian population: the role of clinical, psychosocial and genetic variables // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30, N 3. – P. 442–448.
18. Durham L.K., Webb S.M., Milos P.M. et al. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2004. – Vol. 174, N 4. – P. 525–529.
19. Franchini L., Serretti A., Gasperini M., Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees // *J. Psychiatr. Res.* – 1998. – Vol. 32. – P. 255–259.
20. Fukuda T., Yamamoto I., Nishida Y. et al. Effect of the CYP2D6\*10 genotype on venlafaxine pharmacokinetics in healthy adult volunteers // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47. – P. 450–453.
21. Ham B.J., Lee B.C., Paik J.W. et al. Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Sep 13.
22. Ham B.J., Lee M.S., Lee H.J. et al. No association between the tryptophan hydroxylase gene polymorphism and major depressive disorders and antidepressant response in a Korean population // *Psychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 15, N 4. – P. 299–301.
23. Iga J., Ueno S., Yamauchi K. et al. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine // *Neurosci. Lett.* – 2005. – Vol. 389, N 1. – P. 12–16.
24. Ikeda A., Kato T. Biological predictors of lithium response in bipolar disorder // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2003. – Vol. 57, N 3. – P. 243–250.
25. Ito K., Yoshida K., Sato K. et al. A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine // *Psychiatry Res.* – 2002. – Vol. 111, N 2–3. – P. 235–239.
26. Jamison K.R. Stigma of manic depression: a psychologist's view // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 1053.
27. Kane J.M. Pharmacological treatment of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46. – P. 396–408.
28. Kaplan H.I., Sadock B.J., Grebb J.A. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences and Clinical Psychiatry, 7th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
29. Kato M., Ikenaga Y., Wakeno M. et al. Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 20, N 3. – P. 151–156.
30. Kim D.K., Lim S.W., Lee S. et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response // *Neuroreport.* – 2000. – Vol. 11. – P. 215–219.
31. Kraft J.B., Slager S.L., McGrath P.J., Hamilton S.P. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58, N 5. – P. 374–381.
32. Kramer M.S., Last B., Getson A. et al. The effects of a selective D<sub>4</sub> dopamine receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54. – P. 567–572.
33. Kudo S., Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update // *Clin. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 37, N 6. – P. 435–456.
34. Lane H.Y., Chang Y.C., Chiu C.C. et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1593–1595.
35. Lane H.Y., Lee C.C., Liu Y.C., Chang W.H. Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2005. – Vol. 6, N 2. – P. 139–149.
36. Lee M.S., Lee H.Y., Lee H.J., Ryu S.H. Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment // *Psychiatr. Genet.* – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 111–115.
37. Lee S.H., Lee K.J., Lee H.J. et al. Association between the 5-HT<sub>6</sub> receptor C267T polymorphism and response to antidepressant treatment in major depressive disorder // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol. 59, N 2. – P. 140–145.
38. Lemonde S., Du L., Bakish D. et al. Association of the C(-1019)G 5-HT<sub>1A</sub> functional promoter polymorphism with antidepressant response // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, N 4. – P. 501–506.
39. Lencz T., Robinson D.G., Xu K. et al. DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163, N 3. – P. 529–531.
40. Lerer B., Segman R.H., Fangerau H. et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D<sub>3</sub> receptor gene Ser9Gly polymorphism // *Neuropsychopharmacol.* – 2002. – Vol. 27. – P. 105–119.
41. Licinio J., O'Kirwan F., Irizarry K. et al. Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9, N 12. – P. 1075–1082.
42. Lin K.M., Poland R.E., Smith M.W. et al. Pharmacokinetic and other related factors affecting psychotropic responses in Asians // *Psychopharmacol. Bull.* – 1991. – Vol. 27, N 4. – P. 427–439.
43. Malhotra A.K., Murphy G.M., Kennedy J.L. Pharmacogenetics of psychotropic drug response // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 780–796.
44. Masoliver E., Menoyo A., Perez V. et al. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder // *Psychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 16, N 1. – P. 25–29.
45. Mata I., Arranz M.J., Lai T. et al. The serotonergic system influences individual's response to risperidone // *Am. J. Med. Genet.* – 2002. – Vol. 114. – P. 728.
46. McGuffin P., Southwick L. Fifty years of the double helix and its impact on psychiatry // *Aust. NZ J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 37, N 6. – P. 657–661.
47. McMahon F.J., Buervenich S., Charney D. et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 78, N 5. – P. 804–814.
48. Molteni R., Calabrese F., Bedogni F. et al. Chronic treatment with fluoxetine up-regulates cellular BDNF mRNA expression in rat dopaminergic regions // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 9, N 3. – P. 307–317.
49. Mundo E., Walker M., Cate T. et al. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 539–544.
50. Murphy G.M.Jr., Hollander S.B., Rodrigues H.E. et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61, N 11. – P. 1163–1169.
51. Murphy G.M., Kremer C., Rodrigues H.E., Schatzberg A.F. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1830–1835.
52. Ng C.H., Eastal S., Tan S. et al. Serotonin transporter polymorphisms and clinical response to sertraline across ethnicities // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 30, N 5. – P. 953–957.
53. Nishiguchi N., Breen G., Russ C. et al. Association analysis of the glycogen synthase kinase-3beta gene in bipolar disorder // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 394, N 3. – P. 243–245.
54. O'Reilly R.L., Bogue L., Singh S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multi-case family with affective disorder // *Biol. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 36. – P. 467–471.
55. Parsey R.V., Olvet D.M., Oquendo M.A. et al. Higher 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: preliminary data from a naturalistic study // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31, N 8. – P. 1745–1749.
56. Pollock B.G., Ferrell R.E., Mulsant B.H. et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression // *Neuropsychopharmacol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 587–590.

57. Rausch J.L., Johnson M.E., Fei Y.J. et al. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome // *Biol. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 51, N 9. – P. 723–732.
58. Reynolds G.P., Hill M.J., Kirk S.L. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor and antipsychotic induced weight gain – mechanisms and genetics // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20, Suppl. 4. – P. 15–18.
59. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X. et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D<sub>3</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 143–151.
60. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene polymorphism // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 2086–2087.
61. Rogoz Z., Legutko B. Combined treatment with imipramine and metyrapone induces hippocampal and cortical brain-derived neurotrophic factor gene expression in rats // *Pharmacol. Rep.* – 2005. – Vol. 57, N 6. – P. 840–844.
62. Schafer M., Rujescu D., Giegling I. et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 802–804.
63. Serretti A., Artioli P., Lorenzi C. et al. The C(-1019)G polymorphism of the 5-HT<sub>1A</sub> gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7, N 4. – P. 453–460.
64. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. et al. Dopamine receptor D<sub>2</sub> and D<sub>4</sub> genes, GABA(A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders // *Psychiatry Res.* – 1999. – Vol. 87, N 1. – P. 7–19.
65. Serretti A., Zanardi R., Cusin C. et al. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 11, N 5. – P. 375–380.
66. Serretti A., Zanardi R., Rossini D. et al. Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity // *Mol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 6. – P. 586–592.
67. Smeraldi E., Serretti A., Artioli P. et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants // *Psychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 16, N 4. – P. 153–158.
68. Smeraldi E., Zanardi R., Benedetti F. et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine // *Mol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3. – P. 508–511.
69. Smits K.M., Smits L.J., Schouten J.S. et al. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review // *Mol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 9, N 5. – P. 433–441.
70. Someya T., Takahashi S., Shibasaki M. et al. Reduced haloperidol/haloperidol ratios in plasma: polymorphism in Japanese psychiatric patients // *Psychiatry Res.* – 1990. – Vol. 31, N 2. – P. 111–120.
71. Souery D., Rivelli S.K., Mendlewicz J. Molecular genetic and family studies in affective disorders: state of the art // *J. Affect. Disord.* – 2001. – Vol. 62, N 1–2. – P. 45–55.
72. Steimer W., Zopf K., von Amelunxen S. et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, N 2. – P. 376–385.
73. Strous R.D., Greenbaum L., Kanyas K. et al. Association of the dopamine receptor interacting protein gene, NEF3, with early response to antipsychotic medication // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 9, N 1. – P. 1–13.
74. Suzuki A., Kondo T., Mihara K. et al. The -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene promoter region is associated with anxiolytic and antidepressive effects during treatment with dopamine antagonists in schizophrenic patients // *Pharmacogenetics*. – 2001. – Vol. 11. – P. 545–550.
75. Turecki G., Grof P., Cavazzoni P. et al. MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder // *Psychiatr. Genet.* – 1999. – Vol. 9, N 1. – P. 13–16.
76. van Tol H.H., Wu C.M., Guan H.C. et al. Multiple dopamine D<sub>4</sub> receptor variants in the human population // *Nature*. – 1992. – Vol. 358. – P. 149–152.
77. Vojvoda D., Grimmell K., Sernyak M., Mazure C.M. Monozygotic twins concordant for response to clozapine (letter) // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 61.
78. Washizuka S., Ikeda A., Kato N., Kato T. Possible relationship between mitochondrial DNA polymorphisms and lithium response in bipolar disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 6, N 4. – P. 421–424.
79. Wolf C.R., Smith G., Smith R.L. Pharmacogenetics // *Br. Med. J.* – 2000. – Vol. 320. – P. 987–990.
80. Yoon Y.R., Cha I.J., Shon J.H. et al. Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6\*10 genotype of Korean subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 67. – P. 567–576.
81. Yoshida K., Ito K., Sato K. et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 26. – P. 383–386.
82. Yu Y.W., Tsai S.J., Chen T.J. et al. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders // *Mol. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7, N 10. – P. 1115–1119.
83. Yu Y.W., Tsai S.J., Liou Y.J. et al. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 16, N 7. – P. 498–503.
84. Zalsman G., Frisch A., Lev-Ran S. et al. DRD4 exon III polymorphism and response to risperidone in Israeli adolescents with schizophrenia: a pilot pharmacogenetic study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 13, N 3. – P. 183–185.
85. Zill P., Baghai T.C., Zwanzger P. et al. Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1893–1897.