

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.214:616.89

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кидяева А. В.^{1, 2}, Насырова Р. Ф.^{1, 2, 3}

¹ Институт персонализированной психиатрии и неврологии, Центр общего пользования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения

«Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Контактная информация:

Кидяева Алла Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии
им. В. М. Бехтерева»,
ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург,
Россия, 192019.
E-mail: alla.kid@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.03.2025
и принята к печати 08.04.2025

РЕЗЮМЕ

Для успешной терапии большинства психических расстройств требуется подбор наиболее эффективной и безопасной психофармакотерапии, позволяющей достичь удовлетворительного комплаенса пациента. Однако, несмотря на появление новых поколений психотропных лекарственных средств, проблема недостаточной эффективности и нежелательных реакций остается нерешенной. Около четверти общей вариабельности ответа на психотропные лекарственные средства имеет генетическое происхождение. Определение индивидуальных особенностей генотипа пациента возможно с помощью фармакогенетического тестирования — идентификации конкретных генотипов на основе полимеразной цепной реакции. В обзоре проанализированы и обобщены результаты отечественных и зарубежных исследований роли фармакогенетического тестирования в определении полиморфизма генов, влияющих на метаболизм психотропных лекарственных препаратов посредством изменения активности изоферментов цитохрома р450 и белков-транспортёров. Представлены ключевые ферменты метаболизма антипсихотиков и антидепрессантов, зарегистрированных для применения в России. Оценены перспективы различных вариантов фармакогенетического тестирования в снижении риска потенциально фатальных осложнений при подборе психофармакотерапии в клинической практике. Возможность проведения фармакогенетического тестирования на начальных этапах терапии представляет собой перспективное направление совершенствования психиатрической помощи, соответствующее современной парадигме персонализированной медицины.

Ключевые слова: антидепрессант, антипсихотик, классификация, психофармакотерапия, транспортер, фармакогенетическое тестирование, фармакокинетика, цитохром р450, р-гликопротеин

Для цитирования: Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Фармакогенетическое тестирование в психиатрической практике. Российский журнал персонализированной медицины. 2025;5(3):261-271. DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-261-271. EDN: NLGBRX

PHARMACOGENETIC TESTING IN PSYCHIATRIC PRACTICE

Kidyaeva A. V.^{1, 2}, Nasyrova R. F.^{1, 2, 3}

¹ Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Shared Use Center, V. M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of Saint Nicholas, Saint Petersburg, Russia

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Corresponding author:

Kidyaeva Alla V.,
V. M. Bekhterev National Medical
Research Center for Psychiatry and
Neurology,
Bekhtereva str., 3, Saint Petersburg,
Russia, 192019.
E-mail: alla.kid@mail.ru

Received 03 March 2025; accepted
08 April 2025

ABSTRACT

Successful treatment of the most mental disorders requires selection of the most effective and safe psychopharmacotherapy that allows achieving satisfactory patient compliance. However, despite the emergence of new generations of psychotropic drugs, the problem of insufficient efficacy and adverse drug reactions remains unresolved. About a quarter of the total variability in response to psychotropic drugs is of genetic origin. Determination of individual characteristics of the patient's genotype is possible using pharmacogenetic testing — identification of specific genotypes based on polymerase chain reaction. The review analyzes and summarizes the results of domestic and foreign studies of the role of pharmacogenetic testing in determining the polymorphism of genes that affect the metabolism of psychotropic drugs by changing the activity of cytochrome p450 isoenzymes and transporter proteins. Key enzymes of the metabolism of antipsychotics and antidepressants registered for use in Russia are presented. The prospects of various options for pharmacogenetic testing in reducing the risk of potentially fatal complications in the selection of psychopharmacotherapy in clinical practice are assessed. The possibility of conducting pharmacogenetic testing at the initial stages of

therapy is a promising direction for improving psychiatric care, corresponding to the modern paradigm of personalized medicine.

Key words: antidepressant, antipsychotic, classification, cytochrome p450, p-glycoprotein, pharmacogenetic testing, pharmacokinetics, psychopharmacotherapy, transporter

For citation: Kidyaeva AV, Nasyrova RF. Pharmacogenetic testing in psychiatric practice. Russian Journal for Personalized Medicine. 2025;5(3): 261-271. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2025-5-3-261-271. EDN: NLGBRX

Список сокращений: ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ЛС — лекарственное средство, НР — нежелательная реакция, ОНВ — однонуклеотидный вариант, ФГТ — фармакогенетическое тестирование.

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительность жизни больных с хроническими психическими расстройствами ниже, чем в общей популяции [1]. В связи с длительностью терапии таких расстройств, психиатр должен оценивать как эффективность, так и безопасность психофармакотерапии [2]. Но, несмотря на появление новых поколений психотропных лекарственных средств (ЛС), проблема недостаточной эффективности и нежелательных реакций (НР) остается нерешенной. До 30–60 % пациентов с психическими расстройствами сталкиваются с различными формами фармакорезистентности и/или выраженными НР при проведении психофармакотерапии [3–6]. Это приводит к ухудшению комплаенса, достигающему 50–80 % случаев при длительной терапии, в том числе к полному отказу от лечения в 20–40 % случаев [7–8]. Накопленный опыт свидетельствует о том, что большинство НР можно предотвратить или существенно снизить частоту и выраженность симптомов [9–11]. Для этого целесообразно оценивать изначальный риск НР при выборе ЛС, их доз и длительности приема. Различия между людьми в реакции на ЛС могут быть связаны со средовыми, физиологическими, психологическими факторами, сопутствующими заболеваниями, а также генетическим полиморфизмом [12], обуславливающим до четверти общей изменчивости реакции на психотропные ЛС [13]. В настоящее время именно генетический анализ считается наиболее

перспективной технологией персонализированной медицины [14].

ЦЕЛЬ — определить роль фармакогенетического тестирования в оптимизации психотропной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar по ключевым словам: фармакогенетическое тестирование, антипсихотик, антидепрессант, фармакокинетика, цитохром р450, транспортер, р-гликопротеин и их сочетания. Проанализировано 57 публикаций, наиболее точно отвечающих целям настоящей статьи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фармакогенетика и фармакогеномика — направления клинической медицины, которые активно развиваются в мире и внедряются в психиатрическую практику [15]. Их целью является изучение данных о том, как генетическая информация определяет эффективность и безопасность ЛС, с целью разработки персонализированных методов лечения. На сегодняшний день накапливаются сведения о генах, участвующих в процессах фармакодинамики (посредством изменения целевых или сигнальных путей, определяющих чувствительность к ЛС) и фармакокинетики (посредством изменения всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС) [16–20]. Определение индивидуальных особенностей генотипа пациента возможно с помощью фармакогенетического тестирования (ФГТ) — идентификации конкретных генотипов на основе полимеразной цепной реакции [13]. ФГТ

может способствовать персонализации психофармакотерапии благодаря подбору наиболее подходящего ЛС в оптимальной дозе, а также помогать психиатру прогнозировать терапевтический ответ и спектр возможных НР [21–23]. В настоящее время ФГТ широко применяется в различных областях медицины: 37 % назначений приходится на онкологию, 12 % — на инфекционные заболевания, 9 % — на психиатрию [24]. Роль ФГТ в современной психиатрической практике становится все более клинически значимой в связи с разработкой и повышением доступности скрининговых и расширенных ФГТ панелей [25].

В настоящее время целесообразность фармакодинамического генотипирования остается сомнительной из-за высокой эволюционной консервативности генов, кодирующих целевые рецепторы [26]. В отличие от фармакокинетического генотипирования, которое стремительно набирает популярность, поскольку гены, кодирующие белки метаболизма и транспорта ЛС, оказывают существенное влияние на эффективность и безопасность терапии [27]. В зависимости от времени проведения ФГТ возможны два его варианта: предиктивный (предварительный, прореактивный) и реактивный [28]. Предиктивное ФГТ проводится перед назначением психотропных ЛС. Реактивное ФГТ применяется у пациентов с длительным анамнезом НР или терапевтической резистентностью.

Большинство психотропных ЛС имеют печеночный или преимущественно печеночный метаболизм, который осуществляется путем окисления, N-дезаминирования, глюкуронирования, ацетилирования и т. д. [29]. P-окисление является ведущим механизмом печеночного метаболизма большинства психотропных ЛС и осуществляется при участии изоферментов цитохрома р450 печени [30]. Цитохром р450 (цитохром р450-зависимая монооксигеназа) — общее название ферментов семейства р450, входящих в класс гемопротеинов и относящихся к цитохромам типа В [31]. Суперсемейство представляет собой класс белков, которые локализируются преимущественно в печени и являются основными ферментами, ответственными за окислительные реакции I фазы большинства ЛС [30]. Известно более 50 изоферментов, наиболее значимыми из которых являются CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 и CYP3A4 [32] (табл. 1, 2).

Метаболическая активность изоферментов цитохрома р450 генетически детерминирована. Из трех подсемейств цитохромов второе показывает самый высокий уровень генетического разнообразия [35]. Однонуклеотидные варианты генов (ОНВ) могут приводить к появлению изоферментов с бо-

лее высокой, более низкой или нулевой активностью [31].

В зависимости от скорости метаболизма выделяют пять фармакокинетических фенотипов [33]:

- *медленные метаболизаторы* — характеризуются сниженной или отсутствующей активностью ферментов, что увеличивает риск НР вследствие накопления ЛС в организме;
- *промежуточные метаболизаторы* — обладают умеренно сниженной ферментативной активностью, что приводит к повышению концентрации ЛС в крови примерно в 1,5 раза по сравнению с нормой;
- *нормальные метаболизаторы* — наиболее распространенная группа пациентов, для которых рассчитаны стандартные терапевтические дозы, указанные в инструкции по применению ЛС;
- *быстрые метаболизаторы* — отличаются повышенной активностью ферментов, что ускоряет выведение ЛС и может снижать его терапевтический эффект;
- *сверхбыстрые метаболизаторы* — имеют крайне высокую ферментативную активность, из-за которой ЛС может не оказывать терапевтического эффекта.

Распространенность различных генотипов заметно различается в зависимости от этнической принадлежности пациентов [35]. До 30 % представителей европеоидной расы имеют фенотип медленного и промежуточного метаболизатора [27, 36]. Из этого следует, что эмпирическое назначение психотропных ЛС без учета фармакогенетического профиля может подвергать некоторых пациентов с замедленным метаболизмом повышенному риску НР и обуславливать псевдорезистентность у лиц с ускоренным метаболизмом [13, 37].

Не менее важным фактором в обеспечении оптимального баланса между эффективностью и безопасностью психофармакотерапии является работа транспортных белков, обеспечивающих эффлюкс (транспорт в направлении «головной мозг — кровь») ЛС и своевременное выявление его генетически обусловленного нарушения [38]. К ним относятся белок множественной лекарственной устойчивости р-гликопротеин 1 (ABCB1 или MDR1), белок резистентности рака молочной железы 2 (ABCG2), белок 1, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (ABCC1), и другие транспортеры, расположенные на эндотелиальных клетках церебральных сосудов [39]. Повышение активности белков-транспортеров связано с развитием лекарственно-резистентных форм психических расстройств, а снижение активности вызывает задержку оттока психотропных ЛС и увеличивает риск НР [40].

Таблица 1. Путь и ключевые ферменты метаболизма антипсихотиков [33]**Table 1. Pathway and key enzymes of antipsychotic metabolism [33]**

Антипсихотик	Путь метаболизма	Ключевые изоферменты цитохрома р450
1. Антипсихотики первого поколения		
1.1. С инцизивным действием		
Галоперидол	Печеночный	3A4, 3A5, 2D6, частично: 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 3A7
Зуклопентиксол	Печеночный	Частично: 2D6, 3A4
Перфеназин	Печеночный	3A4, 2D6, частично: 1A2, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19
Трифлуоперазин	Печеночный	1A2, частично 2D6
Флупентиксол	Печеночный	Частично 2D6
Флуфеназин	Печеночный	2D6
1.2. С преимущественно седативным действием		
Левомепромазин	Печеночный	3A4, частично 2D6, 1A2
Перициазин	Печеночный	2D6
Промазин	Печеночный	Частично: 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Тиаприд	Минимальный метаболизм	Не участвуют в метаболизме
Тиоридазин	Печеночный	2D6, частично 2C19
Хлорпромазин	Печеночный	2D6, частично: 1A2, 3A4
Хлорпротиксен	Печеночный	2D6, 3A4
2. Антипсихотики второго поколения		
2.1. С преимущественно дезингибирующим действием		
Амисульприд	Минимальный метаболизм	Не участвуют в метаболизме
Сульпирид	95 % не метаболизируется	Не участвуют в метаболизме
2.2. Мультирецепторные блокаторы (серотонин-дофаминовые 5HT _{2A} /D ₂ антагонисты, антагонисты M ₁ -рецепторов, антагонисты H ₁ -рецепторов)		
Кветиапин	Печеночный	3A4, частично: 2C19, 2D6, 3A5, 3A7
Клозапин	Печеночный	1A2, 3A4, частично: 3A5, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19, 2A6
Оланзапин	Печеночный	1A2, 3A5, частично: 1A1, 2D6, 2C9
2.3. Селективные антагонисты дофаминовых D ₂ - и 5-HT _{2A} -рецепторов		
Зипрасидон	Печеночный	1/3 дозы 3A4
Луразидон	Печеночный	3A4
Палиперидон*	Преимущественно почечный	Частично: 3A4, 2D6
Рisperидон	Печеночный	2D6, частично 3A4
Сертиндол	Печеночный	Частично: 2D6, 3A4

3. Антипсихотики третьего поколения

Арипипразол	Печеночный	3A4, 3A5, 2D6, частично: 3A7
Брексипразол	Печеночный	3A4, 2D6
Карипразин	Печеночный	3A4, частично 2D6

Примечание: * Палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Хотя исследования *in vitro* предполагают роль изоферментов 2D6 и 3A4 в метаболизме палиперидона, результаты *in vivo* показывают, что они способствуют выведению не более 10 % дозы палиперидона.

Note: * Paliperidone is an active metabolite of risperidone. Although *in vitro* studies suggest the role of isoenzymes 2D6 and 3A4 in the metabolism of paliperidone, *in vivo* results show that they contribute to the elimination of no more than 10 % of the dose of paliperidone.

Таблица 2. Путь и ключевые ферменты метаболизма антидепрессантов [34]

Table 2. Pathway and key enzymes of antidepressant metabolism [34]

Антидепрессант	Путь метаболизма	Ключевые изоферменты цитохрома р450
1. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов		
Трициклические антидепрессанты		
Амитриптилин	Печеночный	2C19, 1A2, 3A4, 2D6, 2C9
Имипрамин	Печеночный	2C19, 1A2, 3A4, 2D6
Кломипрамин	Печеночный	2C19, 1A2, 3A4, 2D6
Пипофезин	Печеночный	1A2
2. Селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов		
2.1. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина		
Пароксетин	Печеночный	2D6, 3A4, 2C19
Сертралин	Печеночный	2C9, 2C19, 2D6, 3A4
Флувоксамин	Печеночный	1A2, 2D6, 2C19
Флуоксетин	Печеночный	2D6, 2C9, 2C19, 3A4
Циталопрам	Печеночный	2C19, 2D6, 3A4
Эсциталопрам	Печеночный	2C19, 2D6, 3A4
2.2. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина		
Венлафаксин	Печеночный	2D6, 3A4, 2C19, 2C9
Дулоксетин	Печеночный	2D6, 1A2, 2C19
3. Антидепрессанты с преимущественным воздействием на рецепторные системы		
Агомелатин	Печеночный	1A2
Вортиоксетин	Печеночный	2D6, 2C19, 3A4, 3A5, 2C9, 2A6, 2C8, 2B6
Миртазапин	Печеночный	2D6, 1A2, 3A4
Тразодон	Печеночный	3A4

Также белки-транспортёры взаимодействуют с ферментами, способствуя элиминации метаболитов психотропных ЛС [41].

Наиболее исследованным белком-транспортёром в настоящее время является р-гликопротеин 1. Он расположен в энтероцитах, гепатоцитах, эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев, нейронах и эндотелиальных клетках гистогематических барьеров, включая гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и имеет множество эндогенных и экзогенных субстратов [42, 43]. Р-гликопротеин кодируется высокополиморфным геном *ABCB1*, в разных регионах идентифицировано около 100 его ОНВ [44]. Низкофункциональные аллели гена *ABCB1* широко распространены среди европейской популяции [45]. А среди пациентов с психическими расстройствами, не отвечающими в достаточной степени на терапию, количество медленных и промежуточных транспортёров достигает 77 % [46]. В настоящее время это является серьёзной проблемой при терапии психических расстройств, так как подавляющее большинство психотропных ЛС являются или субстратами, или ингибиторами р-гликопротеина [42]. Сложность заключается также в отсутствии или противоречивости информации о механизме транспорта ЛС через ГЭБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что ФГТ открывает новые возможности для персонализации терапии психических расстройств, повышая ее эффективность и безопасность, в настоящее время его применение пока не получило широкого распространения [13]. С одной стороны, это обусловлено недостаточным уровнем доказательности генетических маркеров, что связано как с их этнической гетерогенностью, так и с ограниченным объемом релевантных исследований, и недостаточной изученностью, либо противоречивостью данных о фармакогенетике психотропных ЛС [47]. Важным препятствием в распространении использования ФГТ является низкая осведомленность практикующих психиатров в области психофармакогенетики, что обусловлено недостаточным вниманием к этой дисциплине в программах профессиональной подготовки. Отдельной проблемой выступает дефицит квалифицированных клинических фармакологов и ограниченное финансирование новых методов диагностики в системе психиатрической помощи [48]. С другой стороны, результаты современных исследований свидетельствуют о клинической и экономической эффективности ФГТ [49, 50], осо-

бенно при необходимости длительного применения психотропных ЛС с узким терапевтическим коридором и высоким риском серьезных НР [51, 52].

Безусловно, предиктивное ФГТ экономически и клинически более целесообразно [53]. Оно позволяет сократить время подбора оптимальной психофармакотерапии, избежать назначения неэффективных психотропных ЛС, оптимизировать дозу, в том числе преодолеть псевдорезистентность у быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов и транспортёров. Благодаря ФГТ можно минимизировать риск НР, предотвратив токсические эффекты у медленных и промежуточных метаболизаторов и транспортёров [54]. Хотя стоимость ФГТ остается относительно высокой, его применение позволяет снизить общие расходы за счет уменьшения числа назначений неэффективных психотропных ЛС, предотвращения затрат на коррекцию НР и сокращения сроков госпитализаций. Быстрый подбор эффективной терапии и отсутствие НР повышает комплаентность пациентов, что, в свою очередь, снижает риск повторных обострений и способствует формированию длительной стойкой ремиссии [55]. Учитывая сопоставимую стоимость, реактивное ФГТ лишено этих преимуществ предиктивного [56]. Хотя ФГТ все чаще внедряется в психиатрическую практику благодаря развитию и повышению доступности скрининговых и расширенных ФГТ панелей [57], предиктивное ФГТ все еще не получило широкого распространения. Большинство психиатров продолжают титровать психотропные ЛС эмпирически или используют реактивное ФГТ у пациентов с длительным анамнезом НР или терапевтической резистентностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной психиатрии наиболее острой проблемой являются отсутствие эффекта от проводимой терапии и развитие НР. Неврологические, кардиотоксические, метаболические осложнения лечения значительно снижают качество жизни пациентов, социальную и трудовую адаптацию, создают вторичные психологические проблемы, что ухудшает комплаенс и, соответственно, течение психического расстройства. На этом фоне возможность проведения ФГТ на начальных этапах терапии приобретает особое значение, поскольку может помочь существенно повысить эффективность и безопасность психофармакотерапии. Интеграция ФГТ в клинические алгоритмы представляет собой перспективное направление совершенствования психиатрической помощи, соответствующее

современной парадигме персонализированной медицины. Однако для широкого внедрения этого подхода требуется решение ряда организационных и методологических вопросов, включая стандартизацию тестов, обучение специалистов и оптимизацию экономических аспектов.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kidyayeva AV, Nasyrova RF. The role of cariprazine in the prevention and correction of antipsychotic-induced cardiometabolic disorders. *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv=Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(3):51–57. In Russian [Кидяева А.В., Насырова Р.Ф. Роль карипразина в профилактике и коррекции кардиометаболических нарушений антипсихотической фармакотерапии. Современная терапия психических расстройств. 2024;(3):51–57]. DOI:10.21265/PSYPH.2024.75.87.005.
2. Selivanov GYu. Fundamentals of Psychiatry. SPb, 2023. In Russian [Селиванов Г.Ю. Основы психиатрии. СПб, 2023]. ISBN 978-5-907724-64-8.
3. Mazo GE, Yakovleva YaV. Methods of correction of hyperprolactinemia induced by antipsychotics: current state of the problem and development prospects. *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V. M. Bextereva=V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2024;58(2):107–115. In Russian [Мазо Г.Э., Яковлева Я.В. Методы коррекции индуцированной антипсихотиками гиперпролактинемии: актуальное состояние проблемы и перспективы развития. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2024;58(2):107–115]. DOI:10.31363/2313-7053-2024-2-972.
4. Sosin DN, Zhuperin AA, Moshevitin SYu, et al. New prospects for getting over treatment resistant schizophrenia using drugs with adrenergic mechanism of action. *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv=Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(1):23–30. In Russian [Сосин Д.Н., Жуперин А.А., Мощевитин С.Ю. и др. Новые перспективы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с использованием препаратов с адренергическим механизмом действия. Современная терапия психических расстройств. 2023;(1):23–30]. DOI:10.21265/PSYPH.2023.37.73.003.
5. Shnayder NA, Makarov EA, Kidyayeva AV, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: a safety issue (systematic review). *Transbaikal Medical Bulletin*. 2024;(4):133–149. In Russian [Шнайдер Н.А., Макаров Е.А., Кидяева А.В. и др. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: проблема безопасности (систематический обзор). Забайкальский медицинский вестник. 2024;(4):133–149]. DOI:10.52485/19986173_2024_4_133.
6. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Petrova MM, et al. Antipsychotic-induced QT prolongation and Torsade de Pointes in patients with mental disorders: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2024;12(4):380–395. In Russian [Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Петрова М.М. и др. Антипсихотик-индуцированное удлинение интервала QT и развитие Torsade de Pointes у пациентов с психическими расстройствами: обзор. Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(4):380–395]. DOI:10.30895/2312-7821-2024-410.
7. Alieva LM, Solokhina TA. Socio-psychological factors of compliance in patients with schizophrenia. *Psikhiatriya=Psychiatry*. 2020;18(2):71–81. In Russian [Алиева Л.М., Солохина Т.А. Социально-психологические факторы комплаентности больных шизофренией. Психиатрия. 2020;18(2):71–81]. DOI:10.30629/2618-6667-2020-18-2-71-81.
8. Sorokin MYu, Lutova NB, Wied VD. The role of treatment motivation subsystems in the overall structure of compliance in patients undergoing psychopharmacotherapy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;47(8):890–894. DOI:10.1007/s11055-017-0486-z.
9. Grechkina VV, Shnayder NA. Personalized approach to prediction and prevention of haloperidol-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2025;5(1):16–26. DOI:10.52667/2712-9179-2025-5-1-16-26.
10. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Grechkina VV, et al. Personalized approach to prediction and prevention of haloperidol-induced QT interval prolongation: brief review. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2024;(1):20–30. In Russian [Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В. и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике галоперидол-индуцированного удлинения интервала QT: короткий обзор. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2024;(1):20–30]. DOI:10.37489/2588-0527-2024-1-20-30.
11. Nasyrova RF, Kidyayeva AV, Shnayder NA. Hematological predictors of antipsychotic-induced metabolic syndrome in a female patient with schizophrenia: Case report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(2):39–46. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-2-39-46.
12. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Prediction of drug response and adverse drug reactions: From twin studies to Next Generation Sequencing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;130:65–77. DOI:10.1016/j.ejps.2019.01.024.

13. van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, et al. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment: How far have we got and where are we going? *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:94. DOI:10.3389/fpsy.2020.00094.
14. Lauschke VM, Zhou Y, Ingelman-Sundberg M. Novel genetic and epigenetic factors of importance for inter-individual differences in drug disposition, response and toxicity. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;197:122–152. DOI:10.1016/j.pharmthera.2019.01.002.
15. Petrova NN. Modern psychiatry: from theory to practice. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):11–25. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-4-11-25.
16. Nasyrova RF, Kidyaeva AV, Grechkina VV, et al. Personalized approach to prediction and prevention of clozapine-induced QT prolongation. *Psikhiatriya=Psychiatry*. 2024;22(5):73–84. In Russian [Насырова Р.Ф., Кидяева А.В., Гречкина В.В. и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):73–84]. DOI:10.30629/2618-6667-2024-22-5-73-84.
17. Moskaleva PV, Shnayder NA, Dmitrenko DV, et al. Association of TPH1 and TPH2 gene polymorphisms with the risk of developing psychoneurological disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022;52(3):462–469. DOI:10.1007/s11055-022-01260-0.
18. Vaiman EE, Tumova MA, Guseinova ZT, et al. The influence of single nucleotide variants of serotonergic system genes on the development of therapeutic resistance in patients with schizophrenia. *Sibirsky Vestnik Psikhiatrii i Narkologii=Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2023;1(118):41–49. In Russian [Вайман Е.Э., Тумова М.А., Гусейнова З.Т. и др. Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023;1(118):41–49]. DOI:10.26617/1810-3111-2023-1(118)-41-49.
19. Kaydan MA, Zakharova NV, Zorkina YaA, et al. Search for association of polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy in Russian populations. *Psikhiatriya=Psychiatry*. 2023;21(7):14–23. In Russian [Кайдан М.А., Захарова Н.В., Зоркина Я.А. и др. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции. *Психиатрия*. 2023;21(7):14–23]. DOI:10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23.
20. Poltavskaya EG, Tiguntsev VV, Boiko AS, et al. Study of associations of the GRM8 Gene with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):42–47. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-1-42-47.
21. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-induced QT prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):78–83. DOI:10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83.
22. Vaiman EE, Linova LP. Antipsychotic-induced parkinsonism and dyskinesia in a 43-years old male with schizophrenia: Clinical case. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):48–52. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-1-48-52.
23. Strelnik AI, Romanov DV, Strelnik SN. Generalized anxiety disorder therapy, associated with pronounced side effects, and prospects for the use of pharmacogenetic testing: Case report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):59–65. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-1-59-65.
24. Varnai R, Szabo I, Tarlos G, et al. Pharmacogenomic biomarker information differences between drug labels in the United States and Hungary: implementation from medical practitioner view. *The Pharmacogenomics Journal*. 2020;20(3):380–387. DOI:10.1038/s41397-019-0123-z.
25. Kostyuk GP, Zakharova NV, Reznik AM, et al. Perspectives of the use of pharmacogenetic tests in neurology and psychiatry. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):131–135. In Russian [Костюк Г.П., Захарова Н.В., Резник А.М. и др. Перспективы применения фармакогенетических тестов в психиатрии и неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2019;119(9):131–135]. DOI:10.17116/jnevro2019119091131.
26. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *American Journal of Psychiatry*. 2018;175(9):873–886. DOI:10.1176/appi.ajp.2018.17111282.
27. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*. 2017;19(2):215–223. DOI:10.1038/gim.2016.87.
28. Tonk ECM, Gurwitz D, Maitland-van der Zee AH, et al. Assessment of pharmacogenetic tests: presenting measures of clinical validity and potential population impact in association studies. *The Pharmacogenomics Journal*. 2017;17(4):386–392. DOI:10.1038/tpj.2016.34.
29. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Oxidation of antipsychotics. *Encyclopedia*. 2022;2(2):974–989. DOI:10.3390/encyclopedia2020064.
30. Shnayder NA, Khasanova AK, Nasyrova RF. First phase of antipsychotic metabolism in the liver: the role

of oxidation. *Farmakogenetika i farmakogenomika=Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2023;(1):15–30. In Russian [Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(1):15–30]. DOI:10.37489/2588-0527-2022-1-15-30.

31. Nasyrova RF, Neznanov NG, editors. *Clinical Psychopharmacogenetic*. SPb.: DEAN Publishing Center, 2020. 408 p. In Russian [Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. СПб: Изд-во ДЕАН, 2020. 408 с.]. ISBN 978-5-6043573-7-8.

32. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, et al. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(18):4275. DOI:10.3390/jcm10184275.

33. Otmakhov AP, Proydina DS, Kibirova AY, et al. The Role of pharmacogenetic testing in optimizing antipsychotic therapy. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(4):26–34. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-4-26-34.

34. Shnayder NA, Kidyaeva AV, Vaiman EE, et al. Role of pharmacokinetics and pharmacogenetics of antidepressant-induced prolongation of the QT interval and Torsade de Pointes in patients with mental disorders. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):72–119. DOI:10.52667/2712-9179-2023-3-2-72-119.

35. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12808. DOI:10.3390/ijms222312808.

36. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2015;98(2):127–134. DOI:10.1002/cpt.147.

37. Nasyrova RF, Vaiman EE, Repkina VV, et al. Single-nucleotide polymorphisms as biomarkers of antipsychotic-induced akathisia: systematic review. *Genes*. 2023;14(3):616. DOI:10.3390/genes14030616.

38. Alemayehu D, Melisie G, Taye K, et al. The role of ABC efflux transporter in treatment of pharmacoresistant schizophrenia: a review article. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics*. 2019;8:189.

39. Qosa H, Miller DS, Pasinelli P, et al. Regulation of ABC efflux transporters at blood-brain barrier in health and neurological disorders. *Brain Research*. 2015;1628(Pt B):298–316. DOI:10.1016/j.brainres.2015.07.005.

40. Nasyrova RF, Kidyaeva AV, Shnayder NA. The role of pharmacogenetic testing in overcoming pseudo-resistance and hyperprolactinemia in a patient with schizophrenia (case report). *Personalized Psychiatry*

and Neurology. 2024;4(4):35–40. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-4-35-40.

41. Wijaya J, Fukuda Y, Schuetz JD. Obstacles to brain tumor therapy: Key ABC transporters. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(12):2544. DOI:10.3390/ijms18122544.

42. Nasyrova RF, Shnayder NA, Osipova SM, et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: Role of transport proteins. *Genes*. 2023;14(5):1085. DOI:10.3390/genes14051085.

43. Osipova SM, Shnayder NA. Pharmacogenetic testing of antipsychotic transporter proteins: a case report in a 32-year-old woman with treatment-resistant schizophrenia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(1):98–106. DOI:10.52667/2712-9179-2022-2-1-98-106.

44. PharmGKB. PharmGKB. [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA267/variantAnnotation>.

45. Luptáková D, Vallianatou T, Nilsson A, et al. Neuropharmacokinetic visualization of regional and subregional unbound antipsychotic drug transport across the blood-brain barrier. *Molecular Psychiatry*. 2021;26(12):7732–7745. DOI:10.1038/s41380-021-01267-y.

46. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of “Poor Transporter” phenotype among patients with mental disorders: Pilot study. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(3):37–44. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44.

47. Lara DV de, Melo DO de, Silva RAM, et al. Pharmacogenetic testing in psychiatry and neurology: an overview of reviews. *Pharmacogenomics*. 2021;22(8):505–513. DOI:10.2217/pgs-2020-0187.

48. Nasyrova R, Dobrodeeva V, Skopin S, et al. Problems and prospects for the implementation of pharmacogenetic testing in real clinical practice in the Russian Federation. *Vestnik Nevrologii, Psikiatrii i Neirokhirurgii=Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2020;(3):6–12. In Russian [Насырова Р.Ф., Добродеева В.С., Скопин С.Д. и др. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2020;(3):6–12]. DOI:10.33920/med-01-2003-01.

49. Yagudina RI, Serpik VG, Babiy VV, et al. Criteria of efficiency in pharmacoeconomic analysis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2017;5(3):11–15. DOI:10.30809/phe.3.2017.7.

50. Morris SA, Alsaïdi AT, Verbyla A, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clinical*

Pharmacology & Therapeutics. 2022;112(6):1318–1328. DOI:10.1002/cpt.2754.

51. Kumar A, Kearney A. The use of pharmacogenetic testing in psychiatry. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2021;33(11):849–851. DOI:10.1097/JXX.0000000000000666.

52. Adiukwu F, Adesokun O, Essien E, et al. Pharmacogenetic testing in psychiatry: Perspective on clinical utility. *Asian Journal of Psychiatry*. 2023;86:103674. DOI:10.1016/j.ajp.2023.103674.

53. Avilov AY, Kidyaeva AV, Vaiman EE. Predictive pharmacogenetic testing in psychiatry: Pros and Cons. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(1):40–49. DOI:10.52667/2712-9179-2024-4-1-40-49.

54. Nasyrova RF, Neznanov NG, Shnayder NA, Petrova MM, editors. Drug-induced long QT syndrome in psychiatry and neurology. SPb.: DEAN Publishing Center, 2024. 592 p. In Russian [Лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT в психиатрии и неврологии / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петровой. СПб: Изд-во ДЕАН, 2024. 592 с.]. ISBN 978-5-6051473-9-8.

55. Sorokin MY, Lutova NB, Wied VD. Antipsychotic selection strategies: the need for a holistic approach. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova=S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(2):73–79. In Russian [Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Вид В.Д. Стратегии выбора антипсихотической терапии: необходимость комплексного подхода. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022;122(1–2):73–79]. DOI:10.17116/jnevro202212201273.

56. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5–17. DOI:10.1055/a-1288-1061.

57. Maruf AA, Fan M, Arnold PD, et al. Pharmacogenetic testing options relevant to psychiatry in Canada: Options de tests pharmacogénétiques pertinents en psychiatrie au Canada. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2020;65(8):521–530. DOI:10.1177/0706743720904820.

Информация об авторах:

Кидяева Алла Викторовна, младший научный сотрудник, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; заведующая психиатрическим отделением, СПб ГКУЗ «Психиатрическая больница Святого Николая Чудотворца»;

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель, Институт персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологи с курсом ДПО ФГБУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Authors information:

Kidyaeva Alla V., Research Assistant, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Head of the Psychiatric Department, Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of Saint Nicholas;

Nasyrova Regina F., MD, PhD, Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Continuing Professional Education, Altai State Medical University.