

# Генетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении

М.В. Иванов, Д.Н. Сосин, М.В. Шаманина, М.Г. Янушко

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ.

Около трети пациентов, страдающих шизофренией, имеют проявления терапевтической резистентности (ТР). Наряду со сложностью терапии таких состояний возникают также диагностические трудности, обусловленные тем, что на сегодняшний день существует множество критериев установления ТР. В ее основе могут лежать различные факторы, среди которых, безусловно, можно выделить генетическую предрасположенность. Множество исследователей сходятся во мнении, что ТР-течение расстройств шизофренического спектра представляет собой отдельную подгруппу, а также, вероятно, является более генетически детерминированным вариантом течения психических расстройств. Исследования, ориентированные на поиск генетических маркеров ТР, активно проводятся уже много лет. Факторами риска развития ТР служат полиморфные варианты генов, связанных с обменом моноаминов (серотонин, дофамин, норадреналин) в ЦНС: рецепторов медиаторов (5-HTR2A, DRD2, DRD3, DRD4), белков-переносчиков (SERT), факторов метаболизма (TPH1, COMT). Наиболее значимыми предикторами развития ТР являются полиморфизмы T102C, -1438-G и Tg452 гена 5-HTR2A, SERT-in2 и SERT-PR гена SERT, A779C гена TPH1; носительство гаплотипа rs6280rs1486012rs7631540 гена DRD3, гаплотипа TaqI A и -141CIns/Del гена DRD2. Также было показано влияние генов иммунной системы на формирование ТР, точнее, аллельный вариант HLA-A1 гена главного комплекса гистосовместимости человека, полиморфный вариант rs7085850, гаплотипов rs1926203rs7088326 и rs1926189rs210543 гена FAS, полиморфных вариантов rs11030104, rs10501087, rs6265 гена BDNF, rs3738401 (Q264R) гена DISC1 и гены GSTM, GSTT1, RELN. Результаты таких исследований носят весьма противоречивый характер, наряду с работами, находящими взаимосвязь с ТР, существуют исследования, демонстрирующие обратные результаты. Результаты исследований, в которых используется метод полногеномного секвенирования, также противоречивы. Два крупных исследования (первое включало 384 гена-кандидата, второе 1 178 234 однонуклеотидных полиморфных варианта) не показали никакой взаимосвязи с ТР, третья работа (выборка 174 пациента, 79 из которых удовлетворяли критериям терапевтической резистентности), напротив, показала взаимосвязь полиморфного варианта rs2237457 гена GRB10. Выявление биомаркеров ТР-течения шизофрении может внести ясность в проблему этиологии и патогенеза расстройств данного спектра. Раннее выявление таких пациентов позволит более строго придерживаться алгоритма проводимой терапии, а также вводить противорезистентные методы на более раннем этапе, тем самым снижая риск дезадаптации и, соответственно, инвалидизации таких пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, терапевтическая резистентность, полиморфизмы генов, биомаркеры, антипсихотики

**КОНТАКТ:** profmikhailivanov@gmail.com

Шизофрения представляет собой совокупность большого количества психопатологических синдромов, таких как позитивные, негативные, когнитивные, аффективные [1]. Значимость данного психического расстройства для общества достаточно велика, так как у большинства пациентов с хроническим течением заболевания в связи с развитием негативной симптоматики и когнитивных нарушений происходит быстрое нарушение их социального и профессионального функционирования [2–6]. Следует отличать хроническое течение шизофрении от терапевтически резистентного (ТР), поскольку несмотря на хроническое течение шизофрении достаточно большое количество пациентов хорошо реагируют на антипсихотическую терапию редукцией симптоматики и/или улучшением функционирования [7, 8]. Однако примерно у одной трети пациентов нет ответа на лечение – они считаются терапевтически резистентными [9–15]. Для практического здравоохранения такая форма течения шизофрении ассоциируется со значительным нарушением функционирования этих пациентов, более продолжительными сроками госпитализации и соответственно достаточно большими финансовыми затратами [16, 17]. Согласно фармакоэкономическому исследованию Kennedy J.L. с соавт. (2014), только в США терапия ТР-шизофрении приводит к увеличению расходов в области здравоохранения на 34 млрд долларов [18].

Отсутствие общепринятых критериев ТР представляет дополнительные сложности для диагностики

и лечения таких пациентов [19, 20]. основоположниками выделения критериев ТР-течения шизофрении считаются Kane J.M. с соавт. В 1988 г. они разработали принципы перевода на клоzapин больных, устойчивых к лечению другими антипсихотиками [21]. Последующие работы в данной области в той или иной степени опираются на эти критерии [10, 21–28], (см. таблицу).

В результате проведенного мета-анализа Samara M.T. с соавт. (2015) пришли к выводу, что пациенты с шизофренией, не отвечающие на антипсихотическую терапию в течение первых двух недель, с большой долей вероятности не ответят на нее и позднее [29]. Подобные результаты могут помочь в диагностировании ТР-течения шизофрении на более ранних этапах психического расстройства.

Таким образом, основная масса исследователей сходятся в том, что пациент может быть признан ТР при наличии следующих критериев [9, 20, 30, 31]:

- после двух курсов антипсихотической терапии (один из которых должен быть проведен антипсихотиком второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4–6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики;
- стойкая психотическая симптоматика, оказывающая влияние на поведение и функционирование пациента;
- суицидальные тенденции, насильственные действия или злоупотребления ПАВ.

**Таблица.** Критерии терапевтической резистентности [26–28]

Авторы	Критерии
Кане J.M. с соавт. [21], 1988	<p><i>Анамнестически</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие хорошей социальной адаптации в течение 5 лет</li> <li>После трех неэффективных курсов антипсихотической терапии препаратами из двух различных химических классов, дозировками эквивалентными 1000 мг хлорпромазина на протяжении 6 недель без значительного клинического улучшения</li> </ul> <p><i>Актуальное психическое состояние (кросс-секционный дизайн)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Общий балл по шкале BPRS <math>\geq 45</math>, при этом должны определяться нарушения минимум в двух из следующих пунктов: дезорганизация мышления, подозрительность, галлюцинаторное поведение или необычное содержание мыслей; либо не менее 4 баллов по шкале CGI-S</li> </ul> <p><i>При проспективном наблюдении</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие эффективности терапии галоперидолом в дозе до 60 мг/сут сроком не менее 6 недель. Улучшение определяется как редукция психотического состояния более чем на 20 % от исходного и/или снижение общего балла CGI не менее чем на 3 пункта и/или BPRS более чем на 35 баллов от исходного состояния</li> </ul>
Авруцкий Г.Я., Недува А.А. [22], 1988	<ul style="list-style-type: none"> <li>Обусловленная клиническим фактором (прогнозируется плохая курабельность) – резкая прогрессивность процесса несмотря на интенсивную терапию и средства повышения эффективности лечения</li> <li>Обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами – умеренно прогрессивный процесс при достижении на поздних этапах стабилизированных состояний, при этом возможности современной биологической терапии должны быть исчерпаны, однако имеется недостаточность социореабилитационных мероприятий</li> <li>Обусловленная терапевтическими факторами – на начальном этапе фармакотерапии имеется определенный эффект, который со временем становится менее выраженным, при отсутствии признаков прогрессивности процесса</li> <li>Идиопатическая резистентность с невыявленными факторами – «псевдорезистентность» в результате недостаточной интенсивности или неадекватности проводимой фармакотерапии</li> </ul>
Мосолов С.Н. [23], 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Отсутствие ожидаемого (прогнозируемого) лечебного эффекта при применении адекватной психофармакотерапии</i></li> </ul> <p>Разграничение ТР: первичная, вторичная, псевдорезистентность и интолерантность (отрицательная резистентность)</p>
Lehman A.F. с соавт. [10], 2004, Американская психиатрическая ассоциация (АРА)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие эффекта терапии двумя различными антипсихотическими препаратами на протяжении не менее 6 недель в адекватной дозировке</li> </ul>
Техасский медицинский алгоритм [24], 2006 (Texas Medication Algorithm Project)	<p>Отсутствие эффекта терапии двумя антипсихотическими препаратами, при этом первый курс должен проводиться препаратом второго поколения, а второй курс может быть проведен препаратом первого поколения. Также ТР могут быть признаны пациенты с повторными суицидальными тенденциями, агрессивностью или коморбидным злоупотреблением ПАВ, наличием продуктивной симптоматики более 5 лет (даже без опыта приема антипсихотической терапии)</p>
Международный психофармакологический алгоритм [25], 2006 (International Psychopharmacology Algorithm Project)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие хорошей социальной адаптации в течение 5 лет</li> <li>Отсутствие эффекта двух курсов антипсихотической терапии препаратами из двух разных химических групп продолжительностью 4–6 недель в дозе, эквивалентной 400 мг хлорпромазина или 5 мг рисперидона в сутки</li> <li>Наличие стойкой умеренной или тяжелой степени выраженности позитивной симптоматики, такой как дезорганизация, подозрительность, бредовые идеи или галлюцинации</li> <li>Наличие: постоянной психотической симптоматики, расстройств настроения, повторных суицидальных попыток или мыслей, неконтролируемого агрессивного поведения, умеренно выраженных негативных симптомов или когнитивных нарушений после двух курсов антипсихотической терапии препаратами из разных химических групп длительностью 4–6 недель каждый в адекватной дозе</li> </ul>
Рекомендации по терапии шизофрении [26], 2009 (Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) Guideline)	<p>Наличие клинически значимых симптомов после двух курсов разными антипсихотическими средствами. Такие пациенты нуждаются в назначении клозапина</p>
Hasan A. с соавт. [27], 2012, Всемирная федерация обществ биологической психиатрии (World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP))	<p>Отсутствие улучшения психопатологической либо другой целевой симптоматики после терапии двумя различными антипсихотическими препаратами из двух различных химических классов (по крайней мере один из которых должен быть атипичным) длительностью от 2 до 8 недель каждый, на протяжении последних 5 лет</p>
Рекомендации рабочей группы по терапевтическому ответу и резистентности при психозах по диагностике и терминологии, 2016 [28] (Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наличие позитивной симптоматики не меньше, чем умеренной степени тяжести</li> <li>Длительность присутствия данной симптоматики не менее 12 недель</li> <li>Сниженный уровень функционирования (определяется с помощью соответствующей шкалы)</li> <li>Продолжительность антипсихотической терапии не менее 6 недель в дозе, эквивалентной 600 мг хлорпромазина</li> <li>Два неэффективных курса терапии различными антипсихотическими препаратами</li> <li>Приверженность к терапии не менее 80 % от назначенного режима приема с указанием метода определения приверженности к терапии</li> <li>Сохранение позитивной, негативной симптоматики или когнитивного дефицита на момент оценки состояния пациента</li> <li>Раннее начало ТР шизофрении – в течение одного года после начала лечения; умеренное – 1–5 лет после начала лечения; позднее – после 5 лет от начала терапии</li> </ul> <p>Ультрарезистентная форма течения устанавливается после соблюдения всех прежних критериев и отсутствия ответа на терапию клозапином</p>

Несмотря на длительное изучение проблемы ТР-шизофрении, этиология данного состояния неизвестна. Критерии установления диагноза ТР-шизофрении, описанные выше, говорят о наличии предрасположенности к развитию резистентности у части пациентов [28, 29]. Действительно, если возникновение ТР-шизофрении зависит не только от внешних факторов (неадекватность курсов антипсихотической терапии, инкомпалентность и т. д.), есть возможность не только выделить причину, но и найти предикторы резистентности, в том числе биологические. Поскольку отдельной нозологической категории ТР-шизофрении в современных классификациях (МКБ-10, DSM-V) не выделено, поиски тесно связаны с патогенезом собственно шизофрении.

На сегодняшний день наиболее изученной и подерживаемой является дофаминовая теория развития шизофрении [32, 33], однако феномен ТР-течения шизофрении с ее помощью объяснить нельзя. Для большинства пациентов терапевтический эффект антипсихотиков строго коррелируется с насыщением D2-рецепторов, однако еще в 1989 г. Wolkin A. с коллегами не нашли отличий в аффинности D2-рецепторов в ЦНС к антипсихотической терапии у пациентов с ТР и хорошим ответом на антипсихотическую терапию [34].

Единственным препаратом с доказанной эффективностью относительно ТР является клозапин [12, 35–37], несмотря на его низкое сродство к D2-рецепторам дофамина [38]. Существует предположение, что индивидуальные отличия в функционировании нейромедиаторных систем лежат в основе ответа на антипсихотическую терапию [39]. Таким образом, возможно, что причиной ТР могут являться нарушения не в системе дофамина [40], а в системе глутамата [41–43] или серотонина [44, 45].

Исходя из этого Faroog S. с соавт. (2013) предложили классифицировать шизофрению, исходя из ответа на терапию, что, в свою очередь, позволит установить клинические критерии различий между группами, а также оценить биомаркеры и эндофенотипы ТР-течения шизофрении [46].

Работы, направленные на поиск предикторов ТР-течения шизофрении, ведутся по разным направлениям: нейровизуализационные [40, 41, 47, 48], клинические [49, 50], нейрокогнитивные [51], демографические [50, 52], а также генетические. В настоящем обзоре отражены результаты современных исследований, направленных на поиск генетических биомаркеров ТР при шизофрении. Приведенная последовательность рассмотрения генов опирается на количество обнаруженных нами исследований по каждому из них.

## Материалы и методы

Поиск источников литературы осуществлялся по ключевым словам «шизофрения», «терапевтическая резистентность» на порталах [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru) и [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Критериями включения являлись работы, в которых сравнивались пациенты с ТР-течением расстройств шизофренического спектра и хорошим ответом на антипсихотическую

терапию; все пациенты, включенные в исследование, должны были иметь диагноз из рубрики F20 по МКБ-10; определение ТР – отсутствие ответа на два курса антипсихотической терапии в адекватной дозе продолжительностью не менее четырех недель. В группу пациентов с хорошим ответом на антипсихотическую терапию включались пациенты, ответившие на терапию клозапином.

**Гены системы серотонина.** К данной категории относятся рецепторы серотонина (5-HTR-5-Hydroxytryptamine Receptor 2A), его транспортные белки (SLC6A4 – Solute Carrier Family 6 Member 4, SERT – serotonin transporters), а также ферменты, вовлеченные в метаболизм нейромедиатора (TPH – триптофангидроксилаза). Наиболее полно изученными в аспекте ТР-шизофрении являются гены рецепторов и *SLC6A4* – основной переносчик серотонина. К настоящему моменту проведено несколько работ, в которых оценивался полиморфизм *T102C* гена *5-HTR2A*. В работе Joobner R. с соавт. (1999) в исследование было включено 102 пациента европеоидной расы (63 резистентных, 39 с хорошим ответом); после обработки результатов было получено, что пациенты с резистентностью значительно чаще были носителями генотипа C/C данного полиморфизма [53]. Anttila S. с соавт. (2007), подтвердили эти результаты, однако только для женщин [54]. Arranz M.J. с соавт. (2007) показали взаимосвязь между носительством полиморфных вариантов 102-C-1438-G и Tyr452 гена *5-HTR2A* с недостаточным ответом на терапию клозапином [55].

Исследование среди пациентов азиатской популяции не показало ассоциации между ТР и генами *5-HTR2A*, *5-HTR3A* (5-Hydroxytryptamine Receptor 3A), *5-HTR4* (5-Hydroxytryptamine Receptor 4) [56] и полиморфным вариантом -100-102delAAG гена *5-HTR3B* (5-Hydroxytryptamine Receptor 3B) [57]. В дополнение к последним данным, Terzić T. с соавт. (2015) не нашли взаимосвязи между полиморфным вариантом *rs6295* гена *5-HT1A* (5-Hydroxytryptamine Receptor 1A), полиморфным вариантом *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* (5-Hydroxytryptamine (Serotonin) Transporter) и ТР при шизофрении [58].

Bilic P. с соавт. (2014) показали, что ТР ассоциирована с геном трансмембранного синаптического переносчика серотонина (*SERT*), т. е. полиморфный вариант *SERT-in2* значимо чаще встречался у пациентов с ТР, а носители аллеля *SS* полиморфного варианта *SERT-PR* реже страдали ТР-течением шизофрении [59].

Anttila S. с соавт. (2007) продемонстрировали, что пациенты с ТР значительно чаще были носителями генотипа C/A-полиморфного варианта *A779C* гена триптофангидроксилазы (*TPH1* – Tryptophan Hydroxylase 1) [54]. Несмотря на это, ряд исследователей не обнаружили ассоциации между шизофренией и генами *TPH1* [60–62] и *TPH2* (Tryptophan Hydroxylase 2) [62, 63].

**Гены системы дофамина.** К системе дофамина помимо собственно рецепторов (DRD1-5) относятся также белки-переносчики (DAT – dopamine transporter), ферменты метаболизма (COMT – катехоло-метилтрансфераза, MAO – моноаминоксидаза).

Все указанные белки кодируются одноименными генами. С учетом того что дофаминергическая система – основная цель антипсихотиков, гены рецепторов дофамина изучаются достаточно давно. Но в рамках настоящего обзора мы рассмотрим только те работы, которые включали пациентов с ТР-шизофренией. Рецепторы дофамина подразделяют на два основных типа по своей структуре: D1-подобные (к ним относят подтипы DRD1, DRD5) и D2-подобные (подтипы DRD2, DRD3, DRD4).

Изначально результаты исследований о взаимосвязи генов *DRD3* и *DRD4* с ТР-течением шизофрении были достаточно противоречивыми. Krebs M.O. с соавт. (1998) показали, что пациенты с ТР значимо чаще были гетерозиготными носителями полиморфизма *Bal I* гена *DRD3* (Dopamine Receptor D3) [64]. Гаплотип *rs6280–rs1486012–rs7631540* гена *DRD3* показал взаимосвязь с терапевтической резистентностью (только относительно антипсихотиков первого поколения) [65].

В 2003 г. Kondo T. с соавт. представили данные своего исследования ( $n = 61$ ), где показали взаимосвязь гаплотипа *TaqI A* и *-141CIns/Del* гена *DRD2* (Dopamine Receptor D2) с ТР-течением шизофрении, особенно относительно тревожно-депрессивных симптомов [66].

Исследование в группе пациентов с ТР-течением шизофрении показало, что носители генотипов Val/Met или Met/Met гена *COMT* (Catechol-O-Methyltransferase), которые в то же время являлись носителями дупликаций 120/120 или 120/240 участков гена *DRD4* (Dopamine Receptor D4) показали хороший ответ на терапию клозапином [67]. Kohn Y. с соавт. (1997), напротив, показали отсутствие взаимосвязи с ответом на антипсихотическую терапию гена *DRD4* [68].

Biłic P. с соавт. (2014) не обнаружили ассоциации полиморфного варианта *VNTR* гена трансмембранного синаптического переносчика дофамина *DAT* (Dopamine Transporter) с ТР [59]. Других работ, рассматривающих данный фактор в качестве предиктора ТР-шизофрении, не проводилось.

**Гены иммунной системы.** Учитывая важность воспалительной гипотезы развития шизофрении [69] и нарушений иммунной системы, гены факторов данной системы также в настоящее время часто включают в число кандидатов для исследований ТР-шизофрении.

В работе [70] на 38 пациентах было показано, что пациенты с ТР-течением шизофрении значительно чаще были носителями аллеля *HLA-A1* гена главного комплекса гистосовместимости человека (Major Histocompatibility Complex, Class I, A). В другом исследовании данный аллель был ассоциирован с хорошим ответом на терапию клозапином у пациентов с двумя неэффективными курсами антипсихотической терапии в анамнезе [71]. В противовес последним работам, израильские ученые не нашли различий между пациентами с хорошим ответом и ТР к антипсихотической терапии в зависимости от распространенности различных *HLA* антигенов [72].

Jia P. с соавт. (2011), сравнив пациентов с ТР и пациентов с хорошим ответом на антипсихотическую

терапию, выявили, что носители полиморфного варианта *rs7085850* гена рецептора апоптоза *FAS* (Fas Cell Surface Death Receptor) достоверно чаще имели ТР к проводимой терапии [73]. После гаплотипического анализа была выявлена протективная значимость гаплотипа *rs1926203–rs7088326* относительно ТР, а гаплотип *rs1926189–rs2105436*, напротив, чаще ассоциировался с ТР-течением шизофрении.

**Ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF – Brain Derived Neurotrophic Factor).** BDNF – достаточно неспецифический биомаркер. Его роль доказана в патогенезе не только шизофрении, но также биполярного расстройства и рекуррентной депрессии. Основная его роль – поддержание адаптивных функций нейронов. Полиморфные варианты *BDNF* также рассматриваются в качестве кандидатов в исследованиях ТР-шизофрении.

Anttila S. с соавт. (2005) на выборке 94 пациентов (51 – с ТР, 43 – без ТР) не обнаружили различий между группами по носительству полиморфизмов *G169A* (*Val66Met*; *rs6265*) и *C270T* (*rs56164415*) данного гена [74]. Krebs M.O. с соавт. (2000) показали, что у пациентов с ТР значительно реже встречались длинные аллели полиморфизмов *BDNF* [75]. Zhang J.P. с соавт. (2013) на основании анализа 190 пациентов европеоидной расы, из которых 89 имели ТР, установили, что полиморфные варианты *rs11030104*, *rs10501087*, *rs6265* гена *BDNF* ассоциированы с ТР к антипсихотической терапии [76]. Гаплотипический анализ, проведенный Kaur H. с соавт. (2014), показал, что у носителей генотипов AG и GG *rs40184 SLC6A3* (Solute Carrier Family 6 Member 3) в комбинации с TT и CC *rs7103411 BDNF* и СТ TT *rs1491851 BDNF* антипсихотическая терапия была малоэффективна [77].

**Ген, нарушенный при шизофрении (DISC1 – Disrupted-in-Schizophrenia-1).** Наиболее интригующая информация о данном гене сводится к тому, что его точная функция в организме неизвестна, но было показано его роль как генетического маркера расстройств шизофренического спектра. Закономерно, что его роль в развитии ТР-шизофрении также изучается.

Hotta Y. с соавт. (2011), проанализировав частоту распределения полиморфных вариантов гена *DISC1*, пришли к выводу, что он не ассоциируется с ТР, более того, ими не была найдена ассоциация данного гена с шизофренией [78]. Однако по данным Mouaffak F. с соавт. (2011), полиморфный вариант *rs3738401* (*Q264R*) гена *DISC1* ассоциирован с ультра-ТР-течением шизофрении (помимо двух неэффективных курсов антипсихотической терапии пациенты также не отвечали на терапию клозапином) [79].

**Гены семейства глутатион-S-трансфераз (Glutathione S-Transferase).** Глутатион-S-трансферазы – ферменты метаболизма ксенобиотиков. Данные белки локализованы преимущественно в печени. Они отвечают за II фазу метаболизма – конъюгацию и выведение лекарственных средств из организма. Изменение их активности приводит к нарушению элиминации чужеродных и эндогенных молекул, как следствие – может оказать влияние на эффективность и безопасность фармакотерапии. Pinheiro D.S. с соавт. (2017) показали, что у пациентов

с носительством двойного нулевого генотипа по генам *GSTM1/GSTT1* (Glutathione S-Transferase Mu 1 и Glutathione S-Transferase Theta 1) риск ТР-течения в 4,6 раз выше по сравнению с другими пациентами [80].

**Ген рилина (RELN – Reeline).** Гликопротеин, одной из важнейших функций которого является регуляция миграции и позиционирования нервных стволовых клеток. На сегодняшний день нами была найдена лишь одна работа, исследующая ассоциацию рилина с ТР. Goldberger С. с соавт. (2005) продемонстрировали более высокую частоту носительства аллеля сG10 5-нетранслируемой области гена *RELN* у пациентов с ТР-течением шизофрении [81].

**Помимо подхода ген – кандидат существуют и более масштабные полногеномные исследования.** Так, в 2012 году была опубликована работа, в которой после генотипирования 240 пациентов с ТР по 384 генам-кандидатам не было получено ассоциации ни с одним из них [82]. Позже другими исследователями на примере 84 пациентов с шизофренией (31 из которых соответствовали критериям резистентности) не было найдено ассоциации ни с одним из 1 178 234 полиморфных вариантов [83]. Однако Li J., Meltzer H.Y. (2014) провели полногеномное секвенирование 174 пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра (79 пациентов имели ТР-течение данных расстройств), и выявили, что пациенты с ТР чаще были носителями аллеля Т полиморфного варианта *rs2237457* гена *GRB10* (ген протеина 10, связывающегося с фактором роста) [84]. Учитывая полученные результаты, они говорят о том, что, возможно, пациенты с ТР-течением расстройств шизофренического спектра являются подгруппой, отличной как биологически, так и генетически, а ответ на антипсихотическую терапию у таких пациентов с большой долей вероятности наследуется.

## Обсуждение

Лекарственная или терапевтическая резистентность в общем и в психиатрии играет серьезную роль в рутинной клинической практике. В ее основе могут лежать различные факторы, среди которых, безусловно, можно выделить генетическую предрас-

положенность. Несмотря на активное развитие психофармакотерапии, внедрение антипсихотических препаратов второго поколения, клозапин по настоящее время остается золотым стандартом терапии пациентов с ТР-течением шизофрении [9].

Большое количество исследователей сходятся во мнении, что ТР-течение расстройств шизофренического спектра представляет собой отдельную подгруппу, а также, вероятно, является более генетически детерминированным вариантом течения психических расстройств [85].

В целом на сегодняшний день не так много исследований, сравнивающих пациентов с ТР-течением расстройств шизофренического спектра и пациентов с хорошим ответом на антипсихотическую терапию, известно также сравнительно небольшое количество реплицированных работ. Кроме того, нет однородности в самом определении ТР, критериев которой также достаточно много, в связи с чем в некоторых работах использованы разные критерии, по этой причине результаты не могут реплицироваться. Практически полностью отсутствуют проспективные дизайны исследований, которые позволяют контролировать более четкое соблюдение всех критериев включения/невключения и тем самым формировать более однородные выборки [86].

Помимо того что необходимо исследовать новые гены на предмет их влияния на ТР-течение расстройств шизофренического спектра, также не стоит бояться реплицировать уже полученные положительные результаты, особенно на разных этнических группах пациентов.

Необходимо стремиться к проведению исследований с более строгим дизайном. Формирование регистров и биобанков пациентов с ТР-течением шизофрении, а также полногеномные исследования позволяют проводить более масштабные работы в этой области.

Выявление биомаркеров ТР-течения шизофрении может внести ясность в проблему этиологии и патогенеза расстройств данного спектра. Раннее выявление таких пациентов позволит более строго придерживаться алгоритма проводимой терапии, а также вводить противорезистентные методы на более раннем этапе, тем самым снижая риск дезадаптации и, соответственно, инвалидизации таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition: DSM-5. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
2. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview // *Schizophr Bull.* – 2007. – 33 (4). – P. 1013–1022.
3. Green M.F., Kern R.S., Braff D.L., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? // *Schizophr Bull.* – 2000. – Vol. 26 (1). – P. 119–136.
4. Reichenberg A., Feo C., Prestia D. et al. The Course and Correlates of Everyday Functioning in Schizophrenia // *Schizophr Res Cogn.* – 2014. Vol. 1 (1). – P. e47–e52. – DOI: 10.1016/j.scog.2014.03.001.
5. Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство. – М., 2008. С. 191.
6. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition: DSM-5. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013.
2. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview // *Schizophr Bull.* – 2007. – 33 (4). – P.1013–1022.
3. Green M.F., Kern R.S., Braff D.L., Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? // *Schizophr Bull.* – 2000. – Vol. 26 (1). – P. 119–136.
4. Reichenberg A., Feo C., Prestia D. et al. The Course and Correlates of Everyday Functioning in Schizophrenia // *Schizophr Res Cogn.* – 2014. Vol. 1 (1). – P. e47–e52. – DOI: 10.1016/j.scog.2014.03.001.
5. Dzhons P.B., Bakli P.F. Shizofreniya. Klinicheskoe rukovodstvo. – M., 2008. С. 191.
6. Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, nejrobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podhodov // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.

7. Harrison G., Hopper K., Craig T. et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study // Br J Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 506–517.
8. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии при шизофрении: методич. указания. – М., 2017.
9. Elkins H. Treatment-resistant schizophrenia // Psychiatr Clin North Am. – 2007. – Vol. 30 (3). – P. 511–533.
10. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – P. 1–56.
11. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // J Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25 (5). – P. 567–620. – DOI: 10.1177/0269881110391123
12. Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // Br Med Bull. – 2015. – Vol. 114 (1). – P. 169–179. – DOI: 10.1093/bmb/ldv017
13. Lieberman J.A., Scott Stroup T., Perkins D.O., eds. Natural history and predictors of clinical outcome. In: Textbook of schizophrenia. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2006. – P. 289–301.
14. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев. Ч. 1 // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № ТВ1. – С. 3–40.
15. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психотерапия шизофрении. // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М., 2018. – С. 299–328.
16. Iasevoli F., Giordano S., Balletta R. et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2016. – Vol. 65. – P. 34–48. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.010
17. Lieberman J., Murray R., eds. Treatment-resistant schizophrenia // Meltzer H., Kostacoglu A. Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management. – London (UK): Martin Dunitz, 2001. – P. 181–203.
18. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // Int Clin Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 29 (2). – P. 63–76. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e32836508e6
19. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. – 2017. – Т. 3. – С. 77–80.
20. Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. – М., 2012. – С. 102–117.
21. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45 (9). – P. 789–796.
22. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 528 С.
23. Мосолов С.Н. Резистентность к психотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2002. – № 4. – С. 132–136.
24. Moore T.A., Buchanan R.W., Buckley P.F. et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (11). – P. 1751–1762.
25. The International Psychopharmacology Algorithm Project. 2016. – URL: <http://www.ipap.org> (accessed 11 May 2018).
26. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // Schizophr Bull. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 71–93. – DOI: 10.1093/schbul/sbp116
27. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378. – DOI: 10.3109/15622975.2012.696143
28. Howes O.D., McCutcheon R., Agid O. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (3). – P. 216–229. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
29. Samara M.T., Leucht C., Leeflang M.M. et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: A diagnostic test review // Am J Psychiatry. – 2015. – Vol. 172 (7). – P. 617–629.
30. Correll C.U., Kishimoto T., Nielsen J., Kane J.M. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia // Clin Ther. – 2011. – Vol. 33 (12). – P. B16–39. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.11.016
7. Harrison G., Hopper K., Craig T. et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study // Br J Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 506–517.
8. Mosolov S.N., Potapov A.V., Cukarzi E.E. Standartizirovannye kliniko-funkcional'nye kriterii remissii pri shizofrenii: metodich. ukazaniya. – M., 2017.
9. Elkins H. Treatment-resistant schizophrenia // Psychiatr Clin North Am. – 2007. – Vol. 30 (3). – P. 511–533.
10. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // Am J Psychiatry. – 2004. – Vol. 161, Suppl. 2. – P. 1–56.
11. Barnes T.R. Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology // J Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 25 (5). – P. 567–620. – DOI: 10.1177/0269881110391123
12. Lally J., MacCabe J.H. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review // Br Med Bull. – 2015. – Vol. 114 (1). – P. 169–179. – DOI: 10.1093/bmb/ldv017
13. Lieberman J.A., Scott Stroup T., Perkins D.O., eds. Natural history and predictors of clinical outcome. In: Textbook of schizophrenia. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2006. – P. 289–301.
14. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoy terapii shizofrenii Vsemirnoy federacii obshchestv biologicheskoy psichiatrii (WFSBP). Obnovlennaya redakciya 2012 g. po terapii ostrogo pristupa shizofrenii i terapevticheski rezistentnyh sluchae. Ch. 1 // Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv. – 2013. – № TV1. – S. 3–40.
15. Mosolov S.N., Cukarzi E.E. Psihofarmakoterapiya shizofrenii. // Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M., 2018. – S. 299–328.
16. Iasevoli F., Giordano S., Balletta R. et al. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2016. – Vol. 65. – P. 34–48. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.010
17. Lieberman J., Murray R., eds. Treatment-resistant schizophrenia // Meltzer H., Kostacoglu A. Comprehensive care of schizophrenia: a textbook of clinical management. – London (UK): Martin Dunitz, 2001. – P. 181–203.
18. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // Int Clin Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 29 (2). – P. 63–76. – DOI: 10.1097/YIC.0b013e32836508e6
19. Mazo G.E., Gorobec L.N. Zamena antipsihotika kak metod predotvrashcheniya formirovaniya rezistentnosti pri shizofrenii // Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii. – 2017. – T. 3. – S. 77–80.
20. Cukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevticheskoy rezistentnosti pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. – M., 2012. – S. 102–117.
21. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // Arch Gen Psychiatry. – 1988. – Vol. 45 (9). – P. 789–796.
22. Avruckij G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psichicheskii bol'nyh: rukovodstvo dlya vrachej. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: Medicina, 1988. – 528 S.
23. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // Psihiatriya i psihofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2002. – № 4. – S. 132–136.
24. Moore T.A., Buchanan R.W., Buckley P.F. et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update // J Clin Psychiatry. – 2007. – Vol. 68 (11). – P. 1751–1762.
25. The International Psychopharmacology Algorithm Project. 2016. – URL: <http://www.ipap.org> (accessed 11 May 2018).
26. Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements // Schizophr Bull. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 71–93. – DOI: 10.1093/schbul/sbp116
27. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // World J Biol Psychiatry. – 2012. – Vol. 13 (5). – P. 318–378. – DOI: 10.3109/15622975.2012.696143
28. Howes O.D., McCutcheon R., Agid O. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology // Am J Psychiatry. – 2017. – Vol. 174 (3). – P. 216–229. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
29. Samara M.T., Leucht C., Leeflang M.M. et al. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: A diagnostic test review // Am J Psychiatry. – 2015. – Vol. 172 (7). – P. 617–629.
30. Correll C.U., Kishimoto T., Nielsen J., Kane J.M. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia // Clin Ther. – 2011. – Vol. 33 (12). – P. B16–39. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.11.016

31. Stahl S.M., Morrissette D.A., Citrome L. et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia // *CNS Spectr.* – 2013. – Vol. 18 (3). – P. 150–162. – DOI: 10.1017/S109285291300014X
32. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
33. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (3). – P. 549–562. – DOI: 10.1093/schbul/sbp006
34. Wolkin A., Barouche F., Wolf A.P. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1989. – Vol. 146 (7). – P. 905–908. – DOI: 10.1176/ajp.146.7.905
35. Wahlbeck K., Cheine M., Essali M.A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. 2. – P. CD000059.
36. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 2. – С. 21–29.
37. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 27–36.
38. Yilmaz Z., Zai C.C., Hwang R. et al. Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 140 (1–3). – P. 214–20. – DOI: 10.1016/j.schres.2012.06.027
39. Stone J.M., Raffin M., Morrison P., McGuire P.K. Review: The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24 (7). – P. 953–964. – DOI: 10.1177/0269881109106959
40. Demjaha A., Murray R.M., McGuire P.K. et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169 (11). – P. 1203–1210.
41. Demjaha A., Egerton A., Murray R.M. et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // *Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (5). – P. e11–3. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.011
42. Egerton A., Brugger S., Raffin M. et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – Vol. 37 (11). – P. 2515–2521. – DOI: 10.1038/npp.2012.113
43. Mouchlianitis E., Bloomfield M.A., Law V. et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42 (3). – P. 744–752. – DOI: 10.1093/schbul/sbv151
44. Van der Heijden F., Tuinier S., Fekkes D. et al. Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 259–265
45. Mohr P., Horacek J., Motlova L. et al. Prolactin response to D-fenfluramine challenge test as a predictor of treatment response to haloperidol in acute schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 30 (1). – P. 91–99.
46. Farooq S., Agid O., Foussias G., Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification // *Schizophr Bull.* – 2013. – Vol. 39 (6). – P. 1169–1172. – DOI: 10.1093/schbul/sbt137
47. Goldstein M.E., Anderson V.M., Pillai A. et al. Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18 (6). – P. pyu117. – DOI: 10.1093/ijnp/pyu117
48. Anderson V.M., Goldstein M.E., Kydd R.R., Russell B.R. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18 (7). – P. pyv016. – DOI: 10.1093/ijnp/pyv016
49. Kayo M., Tassell I., Hiroce V. et al. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? // *Clinics (Sao Paulo).* – 2012. – Vol. 67 (12). – P. 1479–1482.
50. Meltzer H.Y., Rabinowitz J., Lee M.A. et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154 (4). – P. 475–482.
51. de Bartolomeis A., Balletta R., Giordano S. et al. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 210 (2). – P. 387–395. – DOI: 10.1016/j.psychres.2013.06.042
52. Joobar R., Rouleau G.A., Lal S. et al. Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 77 (1). – P. 35–41
53. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *J Psychiatry Neurosci.* – 1999. – Vol. 24 (2). – P. 141–146
54. Anttila S., Kampman O., Illi A. et al. Association between 5-HT2A, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach // *BMC Psychiatry.* – 2007. – Vol. 23 (7). – P. 22.
31. Stahl S.M., Morrissette D.A., Citrome L. et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia // *CNS Spectr.* – 2013. – Vol. 18 (3). – P. 150–162. – DOI: 10.1017/S109285291300014X
32. Karlson A., Lekrub'e I. Doфaминoвая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
33. Howes O.D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway // *Schizophr Bull.* – 2009. – Vol. 35 (3). – P. 549–562. – DOI: 10.1093/schbul/sbp006
34. Wolkin A., Barouche F., Wolf A.P. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 1989. – Vol. 146 (7). – P. 905–908. – DOI: 10.1176/ajp.146.7.905
35. Wahlbeck K., Cheine M., Essali M.A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. 2. – P. CD000059.
36. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2013. – № 2. – С. 21–29.
37. Mosolov S.N., Cukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoy terapii shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstrojstv.* – 2014. – № 1. – S. 27–36.
38. Yilmaz Z., Zai C.C., Hwang R. et al. Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 140 (1–3). – P. 214–20. – DOI: 10.1016/j.schres.2012.06.027
39. Stone J.M., Raffin M., Morrison P., McGuire P.K. Review: The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia // *J Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24 (7). – P. 953–964. – DOI: 10.1177/0269881109106959
40. Demjaha A., Murray R.M., McGuire P.K. et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169 (11). – P. 1203–1210.
41. Demjaha A., Egerton A., Murray R.M. et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function // *Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (5). – P. e11–3. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.06.011
42. Egerton A., Brugger S., Raffin M. et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* – 2012. – Vol. 37 (11). – P. 2515–2521. – DOI: 10.1038/npp.2012.113
43. Mouchlianitis E., Bloomfield M.A., Law V. et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42 (3). – P. 744–752. – DOI: 10.1093/schbul/sbv151
44. Van der Heijden F., Tuinier S., Fekkes D. et al. Atypical antipsychotics and the relevance of glutamate and serotonin // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14 (3). – P. 259–265
45. Mohr P., Horacek J., Motlova L. et al. Prolactin response to D-fenfluramine challenge test as a predictor of treatment response to haloperidol in acute schizophrenia // *Schizophr Res.* – 1998. – Vol. 30 (1). – P. 91–99.
46. Farooq S., Agid O., Foussias G., Remington G. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification // *Schizophr Bull.* – 2013. – Vol. 39 (6). – P. 1169–1172. – DOI: 10.1093/schbul/sbt137
47. Goldstein M.E., Anderson V.M., Pillai A. et al. Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18 (6). – P. pyu117. – DOI: 10.1093/ijnp/pyu117
48. Anderson V.M., Goldstein M.E., Kydd R.R., Russell B.R. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18 (7). – P. pyv016. – DOI: 10.1093/ijnp/pyv016
49. Kayo M., Tassell I., Hiroce V. et al. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? // *Clinics (Sao Paulo).* – 2012. – Vol. 67 (12). – P. 1479–1482.
50. Meltzer H.Y., Rabinowitz J., Lee M.A. et al. Age at onset and gender of schizophrenic patients in relation to neuroleptic resistance // *Am J Psychiatry.* – 1997. – Vol. 154 (4). – P. 475–482.
51. de Bartolomeis A., Balletta R., Giordano S. et al. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 210 (2). – P. 387–395. – DOI: 10.1016/j.psychres.2013.06.042
52. Joobar R., Rouleau G.A., Lal S. et al. Increased prevalence of schizophrenia spectrum disorders in relatives of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patients // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 77 (1). – P. 35–41
53. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *J Psychiatry Neurosci.* – 1999. – Vol. 24 (2). – P. 141–146
54. Anttila S., Kampman O., Illi A. et al. Association between 5-HT2A, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach // *BMC Psychiatry.* – 2007. – Vol. 23 (7). – P. 22.

55. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // *Mol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12 (8). – P. 707–747.
56. Ji X., Takahashi N., Saito S. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neurosci Lett*. – 2008. – Vol. 435 (2). – P. 95–98. – DOI: 10.1016/j.neulet.2008.01.083
57. Ji X., Takahashi N., Branko A. et al. An association between serotonin receptor 3B gene (HTR3B) and treatment-resistant schizophrenia (TRS) in a Japanese population // *Nagoya J Med Sci*. – 2008. – Vol. 70 (1–2). – P. 11–17.
58. Terzić T., Kastelic M., Dolžan V., Plesničar B.K. Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 11. – P. 453–459. – DOI: 10.2147/NDT.S76494
59. Bilic P., Jukic V., Vilibic M. et al. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms // *Gene*. – 2014. – Vol. 543 (1). – P. 125–132. – DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.050
60. Paik I., Toh K., Kim J., Lee C. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population // *Hum Hered*. – 2000. – Vol. 50 (6). – P. 365–369. – DOI: 10.1159/000022942
61. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. et al. Lack of association between tryptophan hydroxylase gene and psychotic symptomatology in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1999. – Vol. 40 (2). – P. 171–172.
62. Kim Y.K., Yoon H.K. Effect of serotonin-related gene polymorphisms on pathogenesis and treatment response in Korean schizophrenic patients // *Behav Genet*. – 2011. – Vol. 41 (5). – P. 709–715. – DOI: 10.1007/s10519-011-9460-7
63. Higashi S., Ohnuma T., Shibata N. et al. No genetic association between tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and Japanese schizophrenia // *Psychiatr Genet*. – 2007. – Vol. 17 (2). – P. 123.
64. Krebs M.O., Sautel F., Bourdell M.C. et al. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3 (4). – P. 337–341.
65. Kohlrausch F.B., Gama C.S., Lobato M.I. et al. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics // *Pharmacogenet Genomics*. – 2008. – Vol. 18 (7). – P. 599–609. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e328301a763
66. Kondo T., Mihara K., Suzuki A. et al. Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (6). – P. 921–926.
67. Rajagopal V.M., Rajkumar A.P., Jacob K.S., Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics*. – 2018. – Vol. 28 (1). – P. 31–35. – DOI: 10.1097/FPC.0000000000000314
68. Kohn Y., Ebstein R.P., Heresco-Levy U. et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 1997. – Vol. 7 (1). – P. 39–43.
69. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
70. Lahdelma L., Ahokas A., Andersson L.C. et al. Association between HLA-A1 allele and schizophrenia gene(s) in patients refractory to conventional neuroleptics but responsive to clozapine medication // *Tissue Antigens*. – 1998. – Vol. 51 (2). – P. 200–203.
71. Lahdelma L., Ahokas A., Andersson L.C. et al. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 4–7.
72. Meged S., Stein D., Sitrota P. et al. Human leukocyte antigen typing, response to neuroleptics and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish Israeli schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1999. – Vol. 14 (5). – P. 305–312.
73. Jia P., Jayathilake K., Zhao Z., Meltzer H.Y. Association of FAS, a TNF- $\alpha$  receptor gene, with treatment resistant schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 129 (2–3). – P. 211–212. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.04.013
74. Anttila S., Illi A., Kampman O. et al. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2005. – Vol. 112 (7). – P. 885–890.
75. Krebs M.O., Guillin O., Bourdell M.C. et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2000. – Vol. 5 (5). – P. 558–562.
76. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S. et al. Genetic variation in BDNF is associated with anti-psychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2013. Vol. 146 (1–3). – P. 285–288. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.020
77. Kaur H., Jajodia A., Grover S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. e102556. – DOI: 10.1371/journal.pone.0102556
55. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // *Mol Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12 (8). – P. 707–747.
56. Ji X., Takahashi N., Saito S. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neurosci Lett*. – 2008. – Vol. 435 (2). – P. 95–98. – DOI: 10.1016/j.neulet.2008.01.083
57. Ji X., Takahashi N., Branko A. et al. An association between serotonin receptor 3B gene (HTR3B) and treatment-resistant schizophrenia (TRS) in a Japanese population // *Nagoya J Med Sci*. – 2008. – Vol. 70 (1–2). – P. 11–17.
58. Terzić T., Kastelic M., Dolžan V., Plesničar B.K. Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 11. – P. 453–459. – DOI: 10.2147/NDT.S76494
59. Bilic P., Jukic V., Vilibic M. et al. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms // *Gene*. – 2014. – Vol. 543 (1). – P. 125–132. – DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.050
60. Paik I., Toh K., Kim J., Lee C. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population // *Hum Hered*. – 2000. – Vol. 50 (6). – P. 365–369. – DOI: 10.1159/000022942
61. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. et al. Lack of association between tryptophan hydroxylase gene and psychotic symptomatology in schizophrenia // *Schizophr Res*. – 1999. – Vol. 40 (2). – P. 171–172.
62. Kim Y.K., Yoon H.K. Effect of serotonin-related gene polymorphisms on pathogenesis and treatment response in Korean schizophrenic patients // *Behav Genet*. – 2011. – Vol. 41 (5). – P. 709–715. – DOI: 10.1007/s10519-011-9460-7
63. Higashi S., Ohnuma T., Shibata N. et al. No genetic association between tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and Japanese schizophrenia // *Psychiatr Genet*. – 2007. – Vol. 17 (2). – P. 123.
64. Krebs M.O., Sautel F., Bourdell M.C. et al. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3 (4). – P. 337–341.
65. Kohlrausch F.B., Gama C.S., Lobato M.I. et al. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics // *Pharmacogenet Genomics*. – 2008. – Vol. 18 (7). – P. 599–609. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e328301a763
66. Kondo T., Mihara K., Suzuki A. et al. Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27 (6). – P. 921–926.
67. Rajagopal V.M., Rajkumar A.P., Jacob K.S., Jacob M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia // *Pharmacogenet Genomics*. – 2018. – Vol. 28 (1). – P. 31–35. – DOI: 10.1097/FPC.0000000000000314
68. Kohn Y., Ebstein R.P., Heresco-Levy U. et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 1997. – Vol. 7 (1). – P. 39–43.
69. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 8–17.
70. Lahdelma L., Ahokas A., Andersson L.C. et al. Association between HLA-A1 allele and schizophrenia gene(s) in patients refractory to conventional neuroleptics but responsive to clozapine medication // *Tissue Antigens*. – 1998. – Vol. 51 (2). – P. 200–203.
71. Lahdelma L., Ahokas A., Andersson L.C. et al. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol*. – 2001. – Vol. 21 (1). – P. 4–7.
72. Meged S., Stein D., Sitrota P. et al. Human leukocyte antigen typing, response to neuroleptics and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish Israeli schizophrenic patients // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1999. – Vol. 14 (5). – P. 305–312.
73. Jia P., Jayathilake K., Zhao Z., Meltzer H.Y. Association of FAS, a TNF- $\alpha$  receptor gene, with treatment resistant schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2011. – Vol. 129 (2–3). – P. 211–212. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.04.013
74. Anttila S., Illi A., Kampman O. et al. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics // *J Neural Transm (Vienna)*. – 2005. – Vol. 112 (7). – P. 885–890.
75. Krebs M.O., Guillin O., Bourdell M.C. et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia // *Mol Psychiatry*. – 2000. – Vol. 5 (5). – P. 558–562.
76. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S. et al. Genetic variation in BDNF is associated with anti-psychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2013. Vol. 146 (1–3). – P. 285–288. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.01.020
77. Kaur H., Jajodia A., Grover S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (7). – P. e102556. – DOI: 10.1371/journal.pone.0102556

78. Hotta Y., Ohnuma T., Hanzawa R. et al. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS) // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35 (2). – P. 636–639. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.011
79. Mouaffak F., Kebir O., Chayet M. et al. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 267–273. – DOI: 10.1038/tpj.2010.40
80. Pinheiro D.S., Santos R.D.S., de Brito R.B. et al. GSTM1/GSTT1 double-null genotype increases risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (8). – P. e0183812. – DOI: 10.1371/journal.pone.0183812
81. Goldberger C., Gourion D., Leroy S. et al. Population-based and family-based association study of 5'UTR polymorphism of the reelin gene and schizophrenia // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2005. – Vol. 137B (1). – P. 51–55.
82. Teo C., Zai C., Borlido C. et al. Analysis of treatment-resistant schizophrenia and 384 markers from candidate genes // *Pharmacogenet Genomics*. – 2012. – Vol. 22 (11). – P. 807–811. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283586c04
83. Koga A., Bani-Fatemi A., Hettige N. et al. GWAS analysis of treatment resistant schizophrenia: interaction effect of childhood trauma // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18 (7). – P. 663–671. – DOI: 10.2217/pgs-2016-0137
84. Li J., Meltzer H.Y. A genetic locus in 7p12.2 associated with treatment resistant schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2014. – Vol. 159 (2–3). – P. 333–339. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.08.018
85. Gillespie A.L., Samanaitte R., Mill J. et al. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 12. – DOI: 10.1186/s12888-016-1177-y
86. Mouchlianitis E., McCutcheon R., Howes O.D. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (5). – P. 451–463. – DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00540-4
78. Hotta Y., Ohnuma T., Hanzawa R. et al. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS) // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35 (2). – P. 636–639. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.01.011
79. Mouaffak F., Kebir O., Chayet M. et al. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 267–273. – DOI: 10.1038/tpj.2010.40
80. Pinheiro D.S., Santos R.D.S., de Brito R.B. et al. GSTM1/GSTT1 double-null genotype increases risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (8). – P. e0183812. – DOI: 10.1371/journal.pone.0183812
81. Goldberger C., Gourion D., Leroy S. et al. Population-based and family-based association study of 5'UTR polymorphism of the reelin gene and schizophrenia // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. – 2005. – Vol. 137B (1). – P. 51–55.
82. Teo C., Zai C., Borlido C. et al. Analysis of treatment-resistant schizophrenia and 384 markers from candidate genes // *Pharmacogenet Genomics*. – 2012. – Vol. 22 (11). – P. 807–811. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283586c04
83. Koga A., Bani-Fatemi A., Hettige N. et al. GWAS analysis of treatment resistant schizophrenia: interaction effect of childhood trauma // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18 (7). – P. 663–671. – DOI: 10.2217/pgs-2016-0137
84. Li J., Meltzer H.Y. A genetic locus in 7p12.2 associated with treatment resistant schizophrenia // *Schizophr Res*. – 2014. – Vol. 159 (2–3). – P. 333–339. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.08.018
85. Gillespie A.L., Samanaitte R., Mill J. et al. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 12. – DOI: 10.1186/s12888-016-1177-y
86. Mouchlianitis E., McCutcheon R., Howes O.D. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (5). – P. 451–463. – DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00540-4

## Genetic Markers of Treatment-Resistant Schizophrenia

Ivanov M.V., Sosin D.N., Shamanina M.V., Yanushko M.G.

Federal state budgetary institution V. M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology of the Russian Federation Ministry of health

### SUMMARY:

Approximately one third of patients, suffering from schizophrenia have symptoms of therapeutical resistance. Alongside the difficulties of therapy of such conditions there are also some diagnostic difficulties because nowadays exist many the criteria of determination of treatment resistance. Treatment resistance can be based on different factors, from which genetic predisposition can certainly be emphasized. Many researchers agree that TR course of schizophrenic spectrum disorders is a separate subgroup and also perhaps it is more genetically determined variant of the of mental disorders course. Researches aimed at the search of the genetic predictors of the therapeutical resistance have been conducted for many years. Risk factors for development TRS are polymorphic variants of genes connected with the exchange of monoamines (serotonin, dopamine, noradrenaline) into central nervous system: receptors of mediators (5-HTR2A, DRD2, DRD3, DRD4), protein-transmitters (SERT), factors of metabolism (TPH1, COMT). The most significant predictors of development TRS are polymorphisms T102C, -1438-G and Tyr452 of gene 5-HTR2A, SERT-in2 and SERT-PR of gene SERT, A779C of gene TPH1 presence of haplotype rs6280 rs1486012 rs7631540 of gene DRD3, presence of haplotype TaqI A и -141Cins/Del of gene DRD2. Research showed the influence of immune system genes on formation of TRS, more precisely: allelic variant HLA-A1 of gene of main histocompatibility complex of, polymorphic variant rs7085850, haplotypes rs1926203 rs7088326 and rs1926189 rs210543 of gene FAS, polymorphic variants rs11030104, rs10501087, rs6265 of gene BDNF, rs3738401 (Q264R) of gene DISC1 and genes GSTM, GSTT1, RELN. The results of such researches are very contradictory, besides researches showing the connection with TR there are also researches which show opposite results. The results of researches that are using method of full genome sequencing are also contradictory. Two large researches (the first included 384 gene-candidate, the second included 1 178 234 single nucleotide polymorphic variants) did not show any connection with TR, the third research (selection of 174 patients, 79 of which met the criteria of treatment resistance) on the contrary showed the connection of polymorphic variant rs2237457 of gene GRB10.

In general nowadays there are quite a few researches, comparing patients with TR course of schizophrenic spectrum disorders and patients with good respond to antipsychotic therapy, and also comparatively small amount of replicated works. Determination of biomarkers of TR course of schizophrenia can clear the problem of etiology and pathogenesis of disorders in this spectrum. Early detection of such patients will allow to adhere more strictly to the algorithm of the therapy, as well as to introduce anti-resistant methods at an earlier stage, thereby reducing the risk of disadaptation and, accordingly, disability of such patients.

**KEY WORDS:** schizophrenia, treatment resistant, gene polymorphisms, biomarkers, antipsychotics

**CONTACT:** profmikhailivanov@gmail.com