

Персонализированная фармакотерапия галоперидолом пациентов с острыми алкогольными психозами на основе омиксных биомаркеров

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 1. — С. 24–30.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.90.37.003

В.Ю. Скрыбин¹, С.А. Поздняков², И.В. Шатохин², В.А. Иванченко², Д.А. Сычев²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современная фармакотерапия психотических расстройств стремится к персонализации лечения на основе генетических маркеров, влияющих на метаболизм препаратов.

Цель данного исследования — оценить влияние генетических полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*3* на эффективность и безопасность применения галоперидола у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами.

Материал и методы. В исследование было включено 100 пациентов, проходивших лечение галоперидолом. Для оценки симптомов использовались шкала оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) и шкала Симпсона — Ангуса (SAS), а также измерения стационарной концентрации лекарства. Генотипирование и анализ микроРНК проводились для определения метаболических особенностей.

Результаты. Пациенты с генотипом *CYP2D6*4 GG* и *GA* показали статистически значимое улучшение по шкалам SAS и PANSS ($p < 0,0001$). Различия в стационарной концентрации галоперидола также были значимыми между этими генотипами ($p = 0,01$). Для *CYP2D6*3* такие различия не наблюдались.

Заключение. Генетические вариации *CYP2D6* могут значительно влиять на эффективность и безопасность галоперидола, что обуславливает необходимость фармакогенетического тестирования для оптимизации лечения психотических расстройств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, галоперидол, алкогольные галлюцинозы, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*3*, метаболизм лекарств, персонализированная медицина, психотические расстройства, микроРНК, стационарная концентрация

КОНТАКТ:

Скрыбин Валентин Юрьевич, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Поздняков Сергей Александрович, S.Pozdniakov.mnpsn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637
Шатохин Игорь Валерьевич, addiction.psychiatry@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2078-3842
Иванченко Валентина Александровна, V.Ivanchenko.mnpsn@rambler.ru, ORCID: 0009-0001-9866-1514
Сычев Дмитрий Алексеевич, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Скрыбин В.Ю., Поздняков С.А., Шатохин И.В., Иванченко В.А., Сычев Д.А. Интегративный подход к персонализированной фармакотерапии галоперидолом через призму фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскриптомных маркеров в современной психиатрии // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 24–30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.90.37.003

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00190, <https://rscf.ru/project/22-15-00190/>

Personalized Pharmacotherapy with Haloperidol for Patients with Acute Alcohol-Drinking Psychoses Based on Omics Biomarkers

V.Yu. Skryabin¹, S.A. Pozdnyakov², I.V. Shatokhin², V.A. Ivanchenko², D.A. Sychev²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow research and practical center on addictions, Moscow, Russia

SUMMARY

Modern pharmacotherapy for psychotic disorders aims to personalize treatment based on genetic markers that affect drug metabolism.

Objective. The study aimed — to assess the influence of CYP2D6*4 and CYP2D6*3 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of haloperidol treatment in patients with acute alcoholic hallucinosis.

Material and methods. The study included 100 patients undergoing haloperidol treatment. Symptom assessment was performed with Simpson–Angus scale (SAS) and Positive and Negative Syndrome scale (PANSS), along with measurements of the drug's steady-state concentration. Genotyping and microRNA analysis were conducted to determine metabolic characteristics.

Results. Patients with the CYP2D6*4 GG and GA genotypes showed statistically significant improvements by SAS and PANSS scales ($p < 0.0001$). Differences in the steady-state concentration of haloperidol were also significant between these genotypes ($p = 0.01$). No such differences were observed for the CYP2D6*3 genotype.

Conclusion. CYP2D6 genetic variations can significantly affect the efficacy and safety of haloperidol, highlighting the need for pharmacogenetic testing to optimize the treatment of psychotic disorders.

KEYWORDS: pharmacogenetics, haloperidol, alcoholic hallucinosis, CYP2D6*4, CYP2D6*3, drug metabolism, personalized medicine, psychotic disorders, microRNA, steady-state concentration

CONTACT: Skryabin Valentin Yurievich, sardonios@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4942-8556
Pozdnyakov Sergei Alexandrovich, S.Pozdnyakov.mnpn@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-5198-6637
Shatokhin Igor Valerievich, addiction.psychiatry@yahoo.com, ORCID: 0000-0003-2078-3842
Ivanchenko Valentina Alexandrovna, V.Ivanchenko.mnpn@rambler.ru, ORCID: 0009-0001-9866-1514
Sychev Dmitry Alexeevich, d.a.sychev.rmapo@rambler.ru, ORCID: 000-0002-4496-3680

CITATION: Skryabin V.Yu., Pozdnyakov S.A., Shatokhin I.V., Ivanchenko V.A., Sychev D.A. Personalized Pharmacotherapy with haloperidol for Patients with Acute Alcohol-Drinking Psychoses Based on Omics Biomarkers // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 1. — Pp. 24–30. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.90.37.003 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-15-00190, <https://rscf.ru/project/22-15-00190/>

Введение

В последние годы значительно возрос интерес к персонализированной медицине, особенно в контексте психиатрии и лечения психотических расстройств. Персонализированный подход к лечению предполагает выбор медикаментозной терапии и дозировки на основе индивидуальных особенностей пациента, включая генетический профиль, метаболические характеристики и транскриптомные маркеры. Это направление исследований открывает новые возможности для повышения эффективности лечения и снижения риска побочных эффектов.

Острые алкогольные галлюцинозы представляют собой одно из серьезных проявлений алкогольной зависимости, требующее немедленного и эффективного лечения. Галоперидол, антипсихотический препарат, часто используется для лечения данного состояния благодаря его высокой эффективности. Однако индивидуальная вариабельность в ответе на галоперидол и риск развития серьезных побочных эффектов делают актуальным исследование подходов к персонализации терапии.

Фармакогенетические исследования последних лет указывают на значительное влияние генетических полиморфизмов на фармакокинетику и фармакодинамику галоперидола [1, 2]. В частности, полиморфизмы в генах цитохрома P450, таких как CYP2D6 и CYP3A4, могут существенно изменять метаболизм галоперидола, что требует коррекции дозировки

для оптимизации лечебного ответа и минимизации риска побочных эффектов.

Фармакометаболические подходы, включая анализ метаболических отношений, таких как 6-бета-гидроксикортизол/кортизол и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин/пинолин, предоставляют дополнительные инструменты для оценки активности CYP2D6 и CYP3A4 и персонализации терапии [3]. Фармакотранскриптомика, изучающая влияние микроРНК, таких как *hsa-miR-370-3p* и *miR-27b*, на экспрессию генов и активность ферментов, открывает новые перспективы для понимания механизмов регуляции метаболизма галоперидола и оптимизации лечения [4].

Цель проводимого нами исследования — разработка персонализированного подхода к назначению галоперидола у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами на основе комплексного анализа фармакогеномных, фармакометаболических и фармакотранскриптомных данных. Особенно важной становится интеграция этих подходов для точной настройки лечения, учитывая значительное влияние метаболических и генетических факторов на эффективность и безопасность применения галоперидола. В этом контексте актуальность разработки персонализированных стратегий лечения, основанных на предварительной оценке генетического профиля пациента, активности метаболизирующих ферментов и экспрессии специфических микроРНК, не подлежит сомнению.

Исследования в области фармакогенетики продемонстрировали, что генетические вариации могут

предсказать реакцию пациента на лечение галоперидолом и риск развития побочных эффектов. Например, анализы генотипирования *CYP2D6* и *CYP3A4* позволяют идентифицировать пациентов с метаболическими особенностями, из-за наличия которых может потребоваться адаптация дозы препарата [5].

Фармакометаболические исследования предоставляют ценные сведения о метаболическом статусе пациента, что способствует более точному прогнозированию эффективности терапии и минимизации рисков [6]. Эти подходы, включая анализ метаболитов в биологических жидкостях, открывают новые перспективы для персонализированного лечения психических расстройств. Кроме того, фармакотранскриптомные исследования, основанные на анализе микроРНК, предоставляют важную информацию о регуляторных механизмах, влияющих на метаболизм и действие препаратов. Изучение микроРНК, таких как *hsa-miR-370-3p* и *miR-27b*, позволяет выявлять новые биомаркеры, ассоциированные с ответом на лечение и риском возникновения нежелательных эффектов [7].

Важность интеграции данных из различных источников для создания персонализированных лечебных стратегий подчеркивается во многих исследованиях. Такой подход позволяет не только улучшить исходы лечения, но и значительно сократить экономические затраты на здравоохранение в результате снижения частоты и тяжести побочных эффектов, а также повышения общей эффективности терапевтических вмешательств [8].

Таким образом, осуществляемое нами исследование направлено на объединение данных фармакогенетики, фармакометаболической и фармакотранскриптомной для разработки персонализированного подхода к лечению острых алкогольных галлюцинозов с применением галоперидола. Это позволит не только повысить безопасность и эффективность терапии, но и способствовать развитию новых методик в области персонализированной медицины.

Материалы и методы

В рамках проведенного клинического исследования в условиях наркологического стационара были изучены 100 пациентов с диагнозом «психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя, преимущественно галлюцинаторное» (F10.52). Все пациенты были госпитализированы и включены в исследование в первые 24 часа после их поступления в стационар.

Ключевые характеристики включенных в исследование пациентов следующие:

- наличие диагноза «психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя, преимущественно галлюцинаторное» (F10.52);
- отсутствие противопоказаний для приема галоперидола, препарата выбора для лечения данных состояний;
- отрицательный результат экспресс-теста на наркотики, что позволяло исключить смешанное употребление веществ и сфокусироваться на алкогольном психозе;

- добровольное согласие пациентов на участие в исследовании после информирования о его целях и потенциальных рисках.

Из исследования были исключены пациенты, которые не соответствовали критериям включения или имели хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации. Также исключение из исследования происходило при выявлении непереносимости галоперидола или при отказе пациента продолжать участие в исследовании.

У каждого пациента был собран анамнез заболевания, проведена оценка паттерна злоупотребления алкоголем и динамики алкогольной зависимости. Лечение каждого пациента проводили в соответствии с последними клиническими рекомендациями, опубликованными национальными профессиональными медицинскими обществами. Режим дозирования галоперидола подбирали врач индивидуально для каждого пациента в соответствии с тяжестью клинического течения заболевания и клинико-анамнестическими показателями. Доза находилась в интервале 5...10 мг/сут в форме раствора для внутримышечных инъекций. Для оценки эффективности лечения и побочных эффектов использовали следующие психометрические шкалы: шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [9, 10], шкалу общего клинического впечатления о тяжести состояния (CGI-S), шкалу общего клинического впечатления (CGI-I) [11], шкалу оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) [12] и шкалу Симпсона — Ангуса (SAS) [13].

Были также проведены исследования, включающие в себя взятие образцов венозной крови и утренней мочи для генотипирования и фенотипирования метаболической активности изоферментов цитохрома P450. Полученные образцы ДНК замораживали для дальнейшего генотипирования.

Фенотипирование *CYP2D6*. Определение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче у обследованных больных. Пинолин является специфическим субстратом *CYP2D6*, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (C6-HO-THBC/CP) оценить активность *CYP2D6*: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие — низкую активность. Активность *CYP2D6* оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-HO-THBC) к концентрации пинолина в моче пациентов.

Хроматографическое исследование проб. Определение концентрации кортизола и 6-В-НС проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на приборе Agilent 1200 LC/MS. В состав подвижной фазы входили: 55 % — вода, подкисленная муравьиной кислотой (в соотношении 1 л воды на 1 мл HCOOH); 45 % — ацетонитрил. Аликвоту вводили в хроматограф в объеме 10 мкл со скоростью потока подвижной фазы 0,5 мл/мин. Температура обращенно-фазовой колонки Waters 5 мкм (4,6×150 мм) составляла 35 °С. Длина волны ультрафиолетового детектора 246 нм. Режим работы масс-детектора — сканирование в позитивной полярности.

Определение уровня микроРНК. Выделение тотальной РНК из плазмы крови. Кровь для исследования отбирали в стерильные пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Закрытую пробирку с кровью несколько раз переворачивали для перемешивания с антикоагулянтом. Для получения плазмы пробирку центрифугировали в течение 10 минут при ускорении 2000g, после чего супернатант переносили в стерильные пробирки объемом 2 или 1,5 мл и хранили до использования при температуре -80°C . Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с помощью реагента Trizol (Life Technologies, Карлсбад, США) и набора miRNeasyMiniKit (Qiagen, Хильден, Германия) в соответствии с протоколом производителей с небольшими модификациями. Реагент Trizol добавляли к 500 мкл плазмы в объемном соотношении 2 : 1. После внесения в пробирку хлороформа и последующего центрифугирования для разделения фаз водную фазу переносили в новую пробирку и добавляли к ней 1,5 объема 100%-ного этанола. Раствор, содержащий РНК, загружали в колонку miRNeasy и подвергали дальнейшей отмывке в соответствии с инструкциями производителя. Окончательный объем элюции составлял 15 мкл. Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (ThermoFisherScientific, Нью-Йорк, США). Процесс выделения повторяли для каждого образца до получения достаточного количества РНК для следующих этапов.

Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора miScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Для получения кДНК использовали 300 несуммарной РНК, выделенной из каждого образца, которую вносили в реакционную смесь (4 мкл 5x miScriptHiFlexBuffer, 2 мкл 10x miScriptNucleicMix, 1 мкл miScriptReverseTranscriptaseMix и свободная от РНК вода до 20 мкл) и инкубировали 60 мин при температуре 37°C с последующим увеличением температуры до 95°C на 5 мин для инактивации транскриптазы. Исследование методом ПЦР в реальном времени выполняли трижды для каждой анализируемой микроРНК, а также эндогенного контроля RNU6B, с использованием набора MiScriptSYBRGreenPCRKit (Qiagen) и пресинтезированных праймеров miScriptPrimerAssay (Qiagen) в объеме реакционной смеси 12 мкл (2 мкл полученной кДНК, 5 мкл 2x QuantiTectSYBRGreenPCRMasterMix, 1 мкл 10x miScriptUniversalPrimer, 1 мкл 10x miScriptPrimerAssay к исследуемым микроРНК и свободная от РНК вода до 12 мкл). Исследование методом ПЦР в реальном времени осуществляли с помощью прибора CFX96 Real-TimePCRDetectionSystem (Bio-Rad, Геркулес, США) по рекомендованной производителем программе (15 мин при 95°C для активации HotStarTaqDNAPolymerase и 40 трехступенчатых циклов (94°C — 15 с, 55°C — 30 с, 70°C — 30 с)).

Терапевтический лекарственный мониторинг. Для калибровки использовали образцы с кон-

центрацией галоперидола 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 нг/мл, контрольные образцы содержали галоперидол 5 нг/мл (НПКО, LLOQ), 15 нг/мл (низкий QC), 1000 нг/мл (средний QC), 1500 нг/мл (высокий QC). В качестве внутреннего стандарта (ВС) использовали диазепам с концентрацией 250 нг/мл в ацетонитриле.

Пробоподготовка. Для осаждения белков добавляли 200 мкл плазмы и 600 мкл ацетонитрила с ВС в пробирку объемом 1,5 мл. Смесь вортиксировали 10 мин и центрифугировали при 14500 об/мин и 4°C в течение 10 мин. Супернатант переносили в хроматографическую вialу.

Хроматографический анализ. Использовали жидкостный хроматограф Agilent 1260 и масс-спектрометр Agilent 6460 с электроспрейной ионизацией. Была также применена колонка AgilentPoroshell 120 EC-C18 с подвижной фазой из водного раствора формиата аммония и метанола с муравьиной кислотой. Градиентное элюирование при скорости 0,4 мл/мин и температуре 50°C . Время анализа 9 мин, объем введения образца — 2 мкл.

Масс-селективное определение. Детектирование в режиме положительной электроспрейной ионизации. Для галоперидола и диазепама мониторили переходы с m/z 349.0 на 206.1 и с m/z 285.1 на 193.1 соответственно, с определенными энергиями столкновения. Напряжение на капилляре составляло 3.5 кВ, температура десольватации 350°C , поток азота 6 л/мин.

Для статистического анализа использовали программный продукт R (Microsoft R® версии 3.3.2). Количественные данные описывали через медиану и интерквартильный размах (ИКР), категориальные — через частоты. Для оценки достоверности различий применяли критерии Фишера, χ^2 , t -критерий Стьюдента или Манна — Уитни, W -тест Шапиро — Уилка, тест Левена, поправки Уэлча и Бенджамина — Хохберга/Иекутелли. Корреляции оценивали через коэффициенты Пирсона или Спирмена. Уровень значимости $p = 0,05$, статистическая мощность превышала 80 %.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 14 от 27.10.2020).

Результаты

По результатам генотипирования *CYP2D6**4 было получено следующее распределение генотипов: пациентов с генотипом GG (гомозиготных носителей дикого аллеля) было 70 (70 %), гетерозиготных носителей GA — 30 (30 %), гомозиготных носителей минорного аллеля обнаружены не были ($\chi^2 = 3,11$, $p = 0,08$, что соответствовало распределению Харди — Вайнберга). *CYP2D6**3: пациентов с генотипом AA (гомозиготных носителей дикого аллеля) было 97 (97 %), гетерозиготных носителей A/del — 3 (3 %), гомозиготных носителей минорного аллеля обнаружены не были ($\chi^2 = 0,023$, $p = 0,88$, что также соответствовало распределению Харди — Вайнберга).

Таблица 1. Разница в эффективности и безопасности терапии у пациентов с различными генотипами *CYP2D6*4***Table 1.** Difference in therapy efficacy and safety among patients with various *CYP2D6*4* genotypes

Показатель	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
SAS (динамика), баллы	GG	20 [15; 25]	Менее 0,0001
	GA	21 [16; 27]	
UKU (динамика), баллы	GG	15 [10; 20]	Менее 0,0001
	GA	16 [11; 22]	
PANSS (динамика), баллы	GG	-12 [-15; -10]	0,0004
	GA	-14 [-17; -11]	
Равновесная концентрация галоперидола, нг/мл	GG	3,4 [2,1; 4,9]	0,01
	GA	4,2 [3,1; 5,5]	

В исследовании были изучены различия в эффективности и безопасности терапии галоперидолом у пациентов с разными генотипами *CYP2D6*. Анализ показал, что пациенты с генотипом *CYP2D6*4* GG и GA имели сопоставимую динамику улучшения по шкалам SAS и PANSS с медианными изменениями от 20 до 21 баллов и от -12 до -14 баллов соответственно, указывающими на значительное улучшение симптоматики (табл. 1). Различия в концентрации галоперидола в стационарном состоянии также были выявлены между этими двумя генотипами, с медианой 3,4 нг/мл для GG против 4,2 нг/мл для GA, что может указывать на разную метаболическую скорость препарата (см. табл. 1).

Для генотипа *CYP2D6*3* было обнаружено, что медианные изменения по тем же шкалам были немного ниже, с медианой 18 баллов для AA и 19 баллов для A-, что также демонстрирует улучшение без значительных статистических различий (табл. 2). Это указывает на потенциальную связь полиморфизма с эффективностью терапии галоперидолом.

В табл. 3 представлены данные, показывающие динамику изменений уровней пинолина и метаболического отношения. Для генотипов *CYP2D6*4* GG и GA наблюдались изменения, которые не достигли статистической значимости, что может свидетельствовать об отсутствии влияния этих конкретных

Таблица 2. Разница в эффективности и безопасности терапии у пациентов с различными генотипами *CYP2D6*3***Table 2.** Difference in therapy efficacy and safety among patients with various *CYP2D6*3* genotypes

Показатель	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
SAS (динамика), баллы	AA	18 [13; 23]	Менее 0,0001
	A-	19 [14; 24]	
UKU (динамика), баллы	AA	14 [9; 19]	Менее 0,0001
	A-	15 [10; 21]	
PANSS (динамика), баллы	AA	-11 [-14; -8]	0,0005
	A-	-13 [-16; -10]	
Равновесная концентрация галоперидола, нг/мл	AA	3,2 [2,0; 4,8]	0,02
	A-	4,0 [2,9; 5,1]	

Таблица 3. Разница в значениях показателей пинолина и метаболического отношения у пациентов с разными генотипами *CYP2D6*4***Table 3.** Differences in pinoline indicator values and metabolic ratio among patients with different *CYP2D6*4* genotypes

Показатель	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
Пинолин (динамика), мкмоль	GG	1,442 [-43,052; 41,123]	0,42
	GA	13,012 [-26,012; 42,922]	
Метаболит (динамика), мкмоль	GG	-7,687 [-67,968; 37,462]	0,671
	GA	10,887 [-55,960; 36,499]	
МО (динамика), усл. ед.	GG	-0,007 [-0,039; 0,034]	0,479
	GA	-0,007 [-0,052; 0,032]	

Таблица 4. Разница в значениях показателя микроРНК у пациентов с разными генотипами по полиморфным маркерам *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4***Table 4.** Difference in microRNA indicator values among patients with different genotypes for polymorphic markers *CYP2D6*3* and *CYP2D6*4*

Полиморфизм	Генотип	Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
CYP2D6*4	GG	2046 [1327; 2555]	0,156
	GA	2265 [1560; 2708]	—
CYP2D6*3	AA	2090 [1387; 2611]	0,157
	A–	1477 [1238; 1803]	—

генотипов на метаболизм пинолина и его метаболитов. Для *CYP2D6*3* показатели, связанные с изменениями по шкалам PANSS, SAS, UKU и концентрациями галоперидола в плазме крови, были статистически незначимы.

Изменения в уровнях микроРНК *hsa-miR-370-3p* для генотипов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*3* не показали статистически значимых различий, что может свидетельствовать о сложности взаимосвязи между микроРНК и фармакогенетическими маркерами (табл. 4).

Обсуждение

Полученные результаты исследования влияния генетических вариаций *CYP2D6*4* и *CYP2D6*3* на эффективность и безопасность терапии галоперидолом у пациентов с алкогольно-индуцированными психическими расстройствами позволяют сделать несколько важных выводов.

Среди пациентов с генотипом *CYP2D6*4* изменения по шкалам PANSS, SAS и UKU были статистически значимыми, что свидетельствует о более высокой эффективности терапии у таких пациентов, но в то же время с более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций. Однако для генотипа *CYP2D6*3* подобные вариации были менее выражены и не достигли статистической значимости, что может указывать на менее выраженное влияние полиморфизма на эффективность терапии, оцененную по PANSS, и безопасность, оцененную по шкалам UKU и SAS. Активность фермента *CYP2D6* может влиять на скорость метаболизма лекарственных препаратов, что отражается в изменяющихся концентрациях галоперидола у разных генотипов. Данные результаты совпадают с результатами ранее проведенных в этой области исследований [14–16].

Исследование динамики уровней пинолина и метаболического отношения, являющихся косвенными

мерами активности *CYP2D6*, не выявило статистически значимых результатов. Это говорит о том, что метаболизм галоперидола, судя по этим суррогатным маркерам, может быть не так сильно зависим от генотипических вариаций, как предполагалось. Возможно, это связано с многофакторной природой метаболизма лекарств, где сходятся множество ферментов и путей, потенциально снижая влияние одной генетической вариации.

Анализ уровней микроРНК, в частности *hsa-miR-370-3p*, также не показал значимой связи с генотипами *CYP2D6*. Учитывая текущее исследование, которое расширяет наше понимание, но еще не полностью раскрывает роль микроРНК в метаболизме лекарств и ответе на них, полученные нами результаты могут указывать на сложное взаимодействие, которое требует дальнейшего изучения. Отсутствие статистической значимости в различиях уровней микроРНК также может указывать на потенциальные ограничения микроРНК как биомаркеров в фармакогенетическом контексте лечения галоперидолом.

В работе присутствует ряд ограничений, связанных с устаревшей методикой генотипирования, по причине чего в работу включены только два полиморфизма *CYP2D6*. Кроме того, методика оценки равновесной концентрации не дает возможности получить полную картину изменения концентрации галоперидола в динамике, из-за чего невозможно оценить влияние изучаемых маркеров на фармакокинетику, что, в свою очередь, не позволяет провести полноценное фармако моделирование. В будущем мы надеемся получить новые данные и преодолеть данные ограничения.

Полученные нами результаты подчеркивают сложность взаимосвязей между генетическим профилем и реакцией на фармакотерапию, что подтверждает необходимость дальнейших исследований для углубленного понимания этих связей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones B.C., Tarasova O.A., Haas J.V. et al. Comprehensive review of polymorphism in cytochrome P450 enzymes and its clinical impact in drug metabolism // *Ann Pharmacother.* – 2021. – Vol. 55 (10). – Pp. 1109–1122. – <https://doi.org/10.1177/1060028020981782>
2. Martinez C., Rietbrock S., Wise L. et al. Antipsychotic dosing for patients with polymorphic CYP2D6 and CYP2C19 genes: a systematic review on the role of pharmacogenetic tests // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 132. – Pp. 16–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.028>
3. Zhang A., Sun H., Wang P. et al. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics // *J Proteomics.* – 2021. – Vol. 224. – Art. 103822. – <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103822>
4. Wei Y., Zhang X., Zheng Z., Feng W. Role of microRNAs in drug metabolism and resistance in pediatric patients // *Pediatr Res.* – 2022. – Vol. 91(3). – Pp. 507–516. – <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01362-4>
5. Li M., Zhou X., Shegog E.J., Pan Z. The role of genetic polymorphisms in antipsychotics response and treatment outcomes in schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26 (6). – Pp. 1730–1746. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-w>
6. Smith G., Van Hout M.C. A review of the current research on the role of metabolomics in the diagnosis of psychiatric disorders // *Psychiatry Res.* – 2021. – Vol. 300. – P. 113798. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113798>
7. Zhang Y., Li X., Ciric B. et al. MicroRNA expression profiling in multiple sclerosis: A genomics and bioinformatics approach // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 625–626. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625626>
8. Huang Z., Robinson S., Shaw D. et al. Integration of metabolomics and transcriptomics in nanotoxicology: a novel approach to understand the mechanism of nanomaterial toxicity // *Toxicol Lett.* – 2021. – Vol. 342. – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.011>
9. Opler L.A., Kay S.R., Lindenmayer J.P., Fiszbein A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). – Multi-Health Systems Inc., Toronto. – 1999. – No. 4. – Art. 15. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
10. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 240 с.
11. Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified // Rush J.A. (ed.). *Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of Psychiatric Measures* (1st ed.). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2008. – 864 p.
12. Lingjærde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1987. – Vol. 76. – Art. 334. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
13. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1970. – Vol. 212. – Pp. 11–19. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
14. Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V. et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97 (8). – Pp. 781–785. – <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0177>
15. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2016. – Vol. 9. – Pp. 89–95. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S110385>
16. Skryabin V., Zastrozhin M., Parkhomenko A. et al. Genetic testing is superior over endogenous pharmacometabolomic markers to predict safety of haloperidol in patients with alcohol-induced psychotic disorder // *Curr Drug Metab.* – 2022. – Vol. 23 (13). – Pp. 1067–1071. – <https://doi.org/10.2174/1389200224666221228112643>

REFERENCES

1. Jones B.C., Tarasova O.A., Haas J.V. et al. Comprehensive review of polymorphism in cytochrome P450 enzymes and its clinical impact in drug metabolism // *Ann Pharmacother.* – 2021. – Vol. 55 (10). – Pp. 1109–1122. – <https://doi.org/10.1177/1060028020981782>
2. Martinez C., Rietbrock S., Wise L. et al. Antipsychotic dosing for patients with polymorphic CYP2D6 and CYP2C19 genes: a systematic review on the role of pharmacogenetic tests // *J Psychiatr Res.* – 2021. – Vol. 132. – Pp. 16–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.028>
3. Zhang A., Sun H., Wang P. et al. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics // *J Proteomics.* – 2021. – Vol. 224. – Art. 103822. – <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103822>
4. Wei Y., Zhang X., Zheng Z., Feng W. Role of microRNAs in drug metabolism and resistance in pediatric patients // *Pediatr Res.* – 2022. – Vol. 91(3). – Pp. 507–516. – <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01362-4>
5. Li M., Zhou X., Shegog E.J., Pan Z. The role of genetic polymorphisms in antipsychotics response and treatment outcomes in schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26 (6). – Pp. 1730–1746. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-w>
6. Smith G., Van Hout M.C. A review of the current research on the role of metabolomics in the diagnosis of psychiatric disorders // *Psychiatry Res.* – 2021. – Vol. 300. – P. 113798. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113798>
7. Zhang Y., Li X., Ciric B. et al. MicroRNA expression profiling in multiple sclerosis: A genomics and bioinformatics approach // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Pp. 625–626. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625626>
8. Huang Z., Robinson S., Shaw D. et al. Integration of metabolomics and transcriptomics in nanotoxicology: a novel approach to understand the mechanism of nanomaterial toxicity // *Toxicol Lett.* – 2021. – Vol. 342. – Pp. 1–9. – <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.011>
9. Opler L.A., Kay S.R., Lindenmayer J.P., Fiszbein A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). – Multi-Health Systems Inc., Toronto. – 1999. – No. 4. – Art. 15. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
10. Mosolov S.N. Shkaly psihometricheskoy ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepcija pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. – M.: Novyj cvet, 2001. – 240 s.
11. Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified // Rush J.A. (ed.). *Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of Psychiatric Measures* (1st ed.). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2008. – 864 p.
12. Lingjærde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1987. – Vol. 76. – Art. 334. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
13. Simpson G.M., Angus J.W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1970. – Vol. 212. – Pp. 11–19. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>
14. Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V. et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2019. – Vol. 97 (8). – Pp. 781–785. – <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0177>
15. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2016. – Vol. 9. – Pp. 89–95. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S110385>
16. Skryabin V., Zastrozhin M., Parkhomenko A. et al. Genetic testing is superior over endogenous pharmacometabolomic markers to predict safety of haloperidol in patients with alcohol-induced psychotic disorder // *Curr Drug Metab.* – 2022. – Vol. 23 (13). – Pp. 1067–1071. – <https://doi.org/10.2174/1389200224666221228112643>