

Влияние однонуклеотидных вариантов гена *ABCB1* на эффлюкс антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (обзор)

Н.А. Шнайдер^{1, 2}, А.А. Абраменко¹, Е.И. Глущенко¹, Е.К. Кайсинова¹, А.М. Ширукова¹, И.Р. Бойко¹, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Комплексный анализ роли однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *ABCB1*, кодирующего эффлюксный транспортер Р-гликопротеин (Р-gp), участвующий в выведении антипсихотиков (АП) из головного мозга в кровь, важен для оценки межиндивидуальных различий терапевтического ответа. Знание молекулярных основ резистентности к АП и их нежелательных реакций (НР) служит необходимым шагом на пути к персонализированному подходу к терапии расстройств шизофренического спектра (РШС). Цель настоящего описательного обзора — обновить сведения о роли ОНВ гена *ABCB1* и их вкладе в межиндивидуальные различия ответа на АП у пациентов с РШС. Проведен поиск полнотекстовых публикаций на русском и английском языках в базах eLIBRARY.RU, PubMed, Google Scholar за период 2020–2025 гг. В качестве источников информации о структуре гена *ABCB1* и основных характеристик ОНВ использовались общедоступные международные биоинформатические базы данных Генокарта, SNPedia, NCBI Gene, UniProt. Представлена информация о 24 ОНВ гена *ABCB1*, из них: 4 высокофункциональных (rs1882478, rs2235047, rs2235048 и rs6949448); 15 низкофункциональных (rs9282564, rs10280101, rs1128503, rs1202186, rs2032583, rs2091766, rs12720067, rs2235035, rs2235040, rs2235046, rs2235067, rs3789243, rs4148739, rs4148740 и rs7787082); 4 нефункциональных (rs1045642, rs2235015, rs10248420 и rs11983225); 1 ОНВ (rs2032582), влияние которого на функциональную активность Р-gp (повышение или понижение) зависит от вариативной аллели. Вариативные аллели некоторых ОНВ гена *ABCB1* могут играть существенную роль в формировании межиндивидуальных различий ответа на АП у пациентов с РШС, но пока клиническая значимость показана только для четырех наиболее изученных нефункциональных и низкофункциональных ОНВ rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку стратегий клинических интерпретаций фармакогенетического тестирования с учетом полигенного вклада в фармакокинетику АП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, антипсихотик, ген *ABCB1*, вариативная аллель, однонуклеотидный вариант, генетический полиморфизм, транспортный белок, Р-гликопротеин, эффлюкс антипсихотиков, терапевтическая резистентность, нейротоксичность, фармакогенетическое тестирование

КОНТАКТЫ: Шнайдер Наталья Алексеевна, naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X

Абраменко Анастасия Александровна, anasabramenko@yandex.ru, ORCID: 0009-0005-8777-1055

Глущенко Екатерина Ильинична, glushenkoelena@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8273-6025

Кайсинова Евгения Константиновна, eugeniakaisinova@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0242-5937

Ширукова Асият Мухтаровна, asiyatshirukova@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-6045-3906

Бойко Ирина Романовна, boykoir@inbox.ru, ORCID: 0009-0008-0357-6060

Незнанов Николай Григорьевич, spbinstb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206

Насырова Регина Фаритовна, regina_nmrpcn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Шнайдер Н.А., Абраменко А.А., Глущенко Е.И., Кайсинова Е.К., Ширукова А.М., Бойко И.Р., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Влияние однонуклеотидных вариантов гена *ABCB1* на эффлюкс антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (обзор) // Современная терапия психических расстройств. — 2026. — № 2. — С. 46–55. — DOI: 10.48612/psyph/f215-71p5-phkz

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕХНОЛОГИЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: авторы заявляют, что при создании настоящей статьи технологии искусственного интеллекта не использовались.

Influence of Single-Nucleotide Variants of the ABCB1 Gene on the Efflux of Antipsychotics in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders (Review)

N.A. Shnayder^{1, 2}, A.A. Abramenko¹, E.I. Glushchenko¹, E.K. Kaisinova¹, A.M. Shirukova¹, I.R. Boyko¹, N.G. Neznanov¹, R.F. Nasyrova¹

¹ Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² Shared Core Facilities "Molecular and Cell Technologies", Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia

SUMMARY

A comprehensive analysis of the role of single nucleotide variants (SNVs) of the *ABCB1* gene, encoding the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp), involved in the removal of antipsychotics (APs) from the brain into the blood, is important for assessing interindividual differences in therapeutic response. Understanding the molecular basis of resistance to APs and adverse drug reactions (ADRs) is a necessary step toward a personalized approach to the treatment of schizophrenia spectrum disorders (SSDs). To update information about the role of SNVs of the *ABCB1* gene and their contribution to interindividual differences in AP response in patients with SSDs. The aim of this descriptive review was a search of full-text publications in Russian and English in eLIBRARY.RU, PubMed, and Google Scholar databases for the period 2020–2025. Publicly available international bioinformatics databases GenBank, SNPedia, NCBI Gene, and UniProt were used as sources of information on the structure of the *ABCB1* gene and the main characteristics of SNVs. A total of 24 SNVs of the *ABCB1* gene were presented, including: 4 highly functional (rs1882478, rs2235047, rs2235048, and rs6949448); 15 low-functional (rs9282564, rs10280101, rs1128503, rs1202186, rs2032583, rs2091766, rs12720067, rs2235035, rs2235040, rs2235046, rs2235067, rs3789243, rs4148739, rs4148740 and rs7787082); 4 non-functional (rs1045642, rs2235015, rs10248420 and rs11983225); 1 SNV (rs2032582), the effect of which on the functional activity of P-gp (increase or decrease) depends on the variable allele. Variable alleles of some SNVs of the *ABCB1* gene may play a significant role in shaping interindividual differences in response to APs in patients with SSDs, but so far clinical significance has been shown only for the four most studied non-functional and low-functional SNVs rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048.

KEYWORDS: pharmacogenetics, antipsychotic, *ABCB1* gene, minor allele, single-nucleotide variant, genetic polymorphism, transport protein, P-glycoprotein, antipsychotic efflux, therapeutic resistance, neurotoxicity, pharmacogenetic testing

CONTACTS: Shnayder Natalia Alekseevna, naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X
Abramenko Anastasia Alexandrovna, anasabramenko@yandex.ru, ORCID: 0009-0005-8777-1055
Glushchenko Ekaterina Ilyinichna, glushenkoelena@mail.ru, ORCID: 0009-0008-8273-6025
Kaisinova Evgenia Konstantinovna, eugeniakaisinova@yandex.ru, ORCID: 0009-0002-0242-5937
Shirukova Asiyat Mukhtarovna, asiyatshirukova@yandex.ru, ORCID: 0009-0004-6045-3906
Boyko Irina Romanovna, boykoir@inbox.ru, ORCID: 0009-0008-0357-6060
Neznanov Nikolay Grigoryevich, spbinb@bekhterev.ru, ORCID: 0000-0001-5618-4206
Nasyrova Regina Faritovna, regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1874-9434

CITATION: Shnayder N.A., Abramenko A.A., Glushchenko E.I., Kaisinova E.K., Shirukova A.M., Boyko I.R., Neznanov N.G., Nasyrova R.F., The influence of single-nucleotide variants of the *ABCB1* gene on the efflux of antipsychotics in patients with schizophrenia spectrum disorders (review). // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2026. – No. 2. – Pp. 46–55. – DOI: 10.48612/psyph/f215-71p5-phkz [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

STATEMENT ON THE USE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGIES: authors declare that no artificial intelligence technologies were used in the creation of this article.

Введение

Расстройства шизофренического спектра (РШС) представляют собой тяжелые инвалидизирующие психические расстройства. Основой их фармакотерапии служат антипсихотики (АП) [1], терапевтический ответ на которые имеет межиндивидуальную вариабельность. Резистентность к АП у пациентов с РШС варьируется от 15,4 до 75,6 % [2–4], а развитие неврологических АП-индуцированных нежелательных реакций (НР) может усиливать позитивную и негативную симптоматику [5, 6].

Почему один пациент хорошо реагирует на стандартную дозу АП, а у другого развиваются НР? Одним из механизмов этого феномена служит функциональная активность Р-гликопротеина (Р-гр) — транспортного белка, кодируемого геном *ABCB1* (*MDR1*; OMIM: 171050, хромосома 7q21.12). Экспрессируясь в эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [7], Р-гр активно регулирует выведение многих АП и других лекарственных средств (ЛС) из головного мозга в кровь, напрямую влияя на их эффективность и нейротоксичность. Р-гр относится

к суперсемейству АВС АТФ (аденозинтрифосфат)-зависимых транспортных белков и играет ключевую роль в защите органов и тканей, выполняя функцию эффлюксного насоса для АП [8]. Его экспрессия и функциональная активность напрямую влияют на концентрацию АП в головном мозге и, следовательно, на их эффективность и нейротоксичность [9]. Несмотря на то что в эффлюксе АП участвуют и другие белки-транспортёры (например, BCRP и MRP1), Р-гр является наиболее изучаемым, поскольку выводит большинство АП первой и последующих генераций [8].

Одной из причин межиндивидуальных различий ответа на АП служит генетический полиморфизм — любое разнообразие последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которое встречается в популяции с частотой не менее 1 % [10]. К генетическим полиморфизмам относят делецию (потерю одного или нескольких нуклеотидов в последовательности); инсерцию (вставку одного или нескольких нуклеотидов в ДНК); экспансию (повтор последовательности нуклеотидов); однонуклеотидные варианты (ОНВ), включая синонимичную (например,

замена гуанина (G) аденином (A) или цитозина (C) тиминном (T)) и несинонимичную (например, замена цитозина (C) аденином (A)) замену одного нуклеотида альтернативным, которые приводят или не приводят к изменению аминокислотной последовательности в белке P-gr.

Однонуклеотидные варианты в гене *ABCB1* представляют исследовательский и практический интерес, поскольку они распространены в геноме человека [11], могут значительно изменять активность и/или продукцию P-gr, предопределяя тем самым межличностные различия ответа на АП. Генетически детерминированные изменения продукции, сборки и активности P-gr зависят не только от характера ОНВ (полнофункциональный, низкофункциональный, нефункциональный или высокофункциональный), но и от локализации ОНВ в гене *ABCB1* (промотор, экзон, интрон или терминатор) [12].

Ген *ABCB1* содержит 28 экзонов (кодирующих участков), 28 интронов (некодирующих участков) [13], промотор (располагается перед геном и запускает транскрипцию — считывание информации с ДНК) и терминатор (находится после конца гена и останавливает транскрипцию) [13, 14]. В гене *ABCB1* могут присутствовать минорные (вариативные) аллели (ОНВ), приводящие к изменению строения и структуры P-gr и/или изменению продукции P-gr. Зная расположение и характер ОНВ в гене *ABCB1*, можно прогнозировать изменения транспортной активности P-gr и ожидаемый ответ на конкретный АП у конкретного пациента с РШС [8].

В фармакогенетике АП используются ассоциативное генетическое исследование, анализ сцепления (линкадный анализ) и полногеномное ассоциативное исследование [15], которые позволяют уточнить локализацию и характер ОНВ [16]. Например, если ОНВ находится в промоторе, замена нуклеотида тиминном (Т) может привести к образованию стоп-кодона и P-gr не будет синтезироваться («нулевой» ОНВ). Или, наоборот, новая нуклеотидная последовательность будет усиливать связывание транскрипционного фактора с геном *ABCB1*, усиливая транскрипцию. В таком случае P-gr будет синтезироваться больше, чем в норме. Однонуклеотидный вариант, расположенный в экзоне, может привести к изменению строения белка и, как следствие, к его активности. Наличие ОНВ в интронах ассоциируется с изменением уровня экспрессии гена *ABCB1*, способствует пропуску экзона и включению интрона, некорректному вырезанию интрона, нарушению экспрессии соседних генов. Это может влиять как на продукцию, так и на структуру и сборку белка, в итоге изменяется активность P-gr и скорость эффлюкса АП через ГЭБ. Наличие ОНВ в терминаторе может приводить к нарушению окончания транскрипции и повышению продукции P-gr, повышению активности P-gr и ускорению выведения АП через ГЭБ из головного мозга в кровь, снижая терапевтический ответ [17].

У гена *ABCB1*, как и у других генов, есть две аллели. Если обе аллели являются распространенными (также известными как нормальные, мажорные или «дикого типа»), то гомозиготный генотип рас-

ценивается как полнофункциональный (активность P-gr соответствует норме). Гетерозиготный генотип, когда одна аллель остается распространенной, а вторая заменяется вариативной (также известную как минорная), может способствовать умеренному изменению активности P-gr (промежуточный фенотип). При гомозиготном генотипе по вариативной аллели, когда изменения произошли в обеих аллелях, «компенсирующей» нормальной аллели у пациента нет, поэтому клинические проявления (фенотипы) будут выражены ярче и определяются как «ультрабыстрые»/«быстрые» или «медленные» в зависимости от повышения или снижения продукции и/или активности P-gr в эндотелиоцитах ГЭБ, что ассоциировано с клинически значимыми межличностными различиями ответа на АП [18].

Для того чтобы ответить на ранее поставленный нами вопрос: «Почему один пациент хорошо реагирует на стандартную дозу АП, а у другого развиваются НР?», в России и за рубежом используют фармакогенетическое тестирование (ФГТ) для идентификации носителей вариативных аллелей (аллелей с измененной функцией) в гене *ABCB1*. Однако, с одной стороны, обновление информации, представленной на доступных интернет-ресурсах консорциумов по клинической фармакогенетике, может запаздывать, что признают эксперты Голландской рабочей группы по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group — DPWG). С другой стороны, доступ к популярным интернет-ресурсам международных консорциумов (например, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) и DPWG) в последнее время становится все более ограниченным для российских пользователей в связи со сложившейся геополитической ситуацией по решению Роскомнадзора России.

Это объясняет актуальность и своевременность настоящего нарративного обзора.

Цель — обновить сведения о роли ОНВ гена *ABCB1* и их вкладе в межличностные различия ответа на АП у пациентов с РШС. Для этого проведен поиск доступных англоязычных и русскоязычных полнотекстовых публикаций о локализации вариативных аллелей ОНВ гена *ABCB1* и их ассоциации с развитием терапевтической резистентности и неврологических НР у пациентов, принимающих АП, в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed, Cochrane Library, Google Scholar за период 2020–2025 гг. с использованием ключевых слов: антипсихотик, ген *ABCB1*, ген *MDR1*, эффлюксный транспортер, P-гликопротеин, нежелательная лекарственная реакция, терапевтическая резистентность, нейротоксичность, фармакогенетическое тестирование (antipsychotic, gene *ABCB1*, gene *MDR1*, efflux transporter, P-glycoprotein, adverse drug reaction, therapeutic resistance, neurotoxicity, pharmacogenetic testing). В качестве источников информации о структуре гена *ABCB1*, белка P-gr и характеристик ОНВ также использовались открытые международные биоинформатические базы Генокарта [<https://www.genokarta.ru/>], SNPedia [<https://snpedia.com/>], NCBI Gene [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>], UniProt [<https://www.uniprot.org/>].

Локализация ОНВ гена *ABCB1*

Нами проанализирована информация о 24 ОНВ гена *ABCB1*, из них: 4 высокофункциональных (повышают активность Р-гр в составе гаплотипов, что может приводить к терапевтической резистентности при приеме АП); 15 низкофункциональных (умеренно снижают активность Р-гр при гомозиготном генотипе и значительно снижают активность Р-гр в составе гаплотипов, повышая риск неврологических НР); 4 нефункциональных ОНВ (значительно снижают активность Р-гр при гетерозиготном и гомозиготном генотипе, приводя к избыточному терапевтическому ответу); 1 ОНВ (влияние на активность Р-гр зависит от аллели: минорная аллель Т является высокофункциональной, а аллель А — нефункциональной).

По локализации в гене *ABCB1* ОНВ распределены на: экзонные (в кодирующих частях гена) (табл. 1) и интронные (в регулирующих частях гена) (табл. 2). Также ОНВ ранжированы в зависимости от изменения активности Р-гр у носителей гомозиготных генотипов или в зависимости от гаплотипа. Экзонные ОНВ уменьшают или увеличивают активность Р-гр в результате изменения его структуры или сборки, что приводит к изменению скорости эффлюкса АП через ГЭБ. Интронные ОНВ изменяют сплайсинг (процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и их последующего соединения, сохраняющихся в «зрелой» молекуле) матричной рибонуклеиновой кислоты

(мРНК) и/или экспрессию гена *ABCB1* (преобразование наследственной информации от гена в функциональный продукт — РНК или белок), тем самым опосредованно влияя на продукцию и активность Р-гр на мембранах эндотелиоцитов ГЭБ. Особую сложность при клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования (ФГТ) вызывают ОНВ, чей эффект зависит от характера вариативной аллели (низкофункциональная или высокофункциональная, например, для rs2032582) [19]. В целом клинический эффект ранее изученных ОНВ зависит от биохимических последствий замены нуклеотидов в ДНК и от локализации ОНВ в структуре гена *ABCB1*.

Влияние ОНВ на функциональную активность Р-гр в зависимости от локализации в гене *ABCB1*

Высокофункциональные экзонные ОНВ оказывают прямое влияние на структуру и транспортную функцию Р-гр. Ярким примером служит высокофункциональный ОНВ rs2032582 (2677G>T) в экзоне 21, приводящий к замене аминокислоты аланина (Ala) серином (Ser), в отличие от низкофункционального ОНВ rs2032582 в этом же экзоне, приводящего к замене аланина (Ala) треонином (Thr). М. Schaefer et al. [20] показали, что у носителей минорной аллели 2677T активность Р-гр значительно увеличивается за счет увеличения его максимальной транспортной

Таблица 1. Низкофункциональные и нефункциональные однонуклеотидные варианты, расположенные в экзонах гена *ABCB1* [https://snpedia.com/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/, https://www.genokarta.ru/]

Table 1. Low-functional and non-functional single-nucleotide variants located in the exons of the *ABCB1* gene [https://snpedia.com/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/, https://www.genokarta.ru/]

ОНВ, RS ID	Локализация ОНВ в гене <i>ABCB1</i> (GRCh38)	Замена аминокислоты в белке	Изменение функции белка
Синонимичная замена (варианты, изменяющие вторичную структуру матричной РНК и приводящие к снижению ее стабильности и снижению экспрессии гена <i>ABCB1</i>)			
rs9282564	61A>G Экзон 2 (7:87600124)	Asn>Asp (влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Низкофункциональная аллель G. Транспортная активность Р-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (AG) и гомозиготного (GG) генотипов соответственно
rs1128503	1236C>T Экзон 12 (7:87550285)	Gly>Gly (не влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Низкофункциональная аллель T. Транспортная активность Р-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа T-T (rs1128503, rs2032582 и rs1045642)
rs2032582	2677G>A Экзон 21 (7:87531302)	Ala>Thr (влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Нефункциональная аллель A. Транспортная активность Р-гр умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (GA) и гомозиготного генотипов соответственно
rs1045642	3435C>T Экзон 26 (7:87509329)	Ile>Ile (не влияет на аминокислотный состав в белке Р-гр)	Низкофункциональная аллель T. Транспортная активность Р-гр умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа T-T (rs1128503, rs2032582 и rs1045642)

Примечания. ОНВ — однонуклеотидный вариант; RS ID — Reference SNV cluster ID (уникальный идентификатор ОНВ, присваиваемый в базе данных dbSNP (Database of Single Nucleotide Polymorphisms); GRCh38 — Genome Reference Consortium human 38 (референсная сборка генома человека 38); Asn — аспарагин; Asp — аспарагиновая кислота; Gly — глицин; Ala — аланин; Thr — треонин; Ile — изолейцин; Р-гр — Р-гликопротеин.

Notes. ОНВ — single nucleotide variant; RS ID — Reference SNV Cluster ID (a unique identifier for single nucleotide variant assigned in the dbSNP database (Database of Single Nucleotide Polymorphisms)); GRCh38 — Genome Reference Consortium human 38; Asn — asparagine; Asp — aspartic acid; Gly — glycine; Ala — alanine; Thr — threonine; Ile — isoleucine; Р-гр — P-glycoprotein.

Таблица 2. Низкофункциональные и нефункциональные однонуклеотидные варианты, расположенные в интронах гена ABCB1 [https://snpedia.com/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/, https://www.genokarta.ru/]**Table 2.** Low-functional and non-functional single-nucleotide variants located in the introns of the ABCB1 gene [https://snpedia.com/, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/, https://www.genokarta.ru/]

ОНВ, RS ID	Локализация ОНВ в гене ABCB1 (GRCh38)	Замена аминокислоты в белке	Изменение функции белка
Несинонимичная замена (вариант, изменяющий сплайсинг мРНК и регуляцию экспрессии гена ABCB1)			
rs10280101	C>A Инtron 1 (7:87524269)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель С. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа AA и значительно снижена у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067 и rs11983225)
rs2235015	T>G Инtron 2 (7:87570248)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель G. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (TG) и гомозиготного (GG) генотипов соответственно
Синонимичная замена (вариант, изменяющий сплайсинг мРНК и регуляцию экспрессии гена ABCB1)			
rs2235035	C>T Инtron 2 (7:87549770)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена в сцеплении этого варианта с ОНВ 3435C>T (rs1045642) за счет выраженного снижения экспрессии гена ABCB1
rs2235040	C>T Инtron 3 (7:87536434)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно
rs2091766	C>T Инtron 3 (7:87545188)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена в сцеплении этого варианта с ОНВ 3435T (rs1045642) за счет выраженного снижения экспрессии гена ABCB1
rs12720067	T>C Инtron 11 (7:87540040)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель С. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа CC и значительно снижена у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067 и rs11983225)
rs7787082	C>T Инtron 13 (7:87527735)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно
rs11983225	T>C Инtron 15 (7:87532204)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа CC и значительно снижена у носителей гаплотипа A-C-T (rs10280101, rs12720067 и rs11983225)
rs4148739	T>C Инtron 16 (7:87531733)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель С. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (TC) и гомозиготного (CC) генотипов соответственно
rs4148740	C>T Инtron 19 (7:87522787)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно
rs10248420	T>C Инtron 20 (7:87535670)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель С. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (TC) и гомозиготного (CC) генотипов соответственно
rs2235046	A>G Инtron 21 (7:87544750)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель G. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа GG и значительно снижена в сцеплении этого варианта с ОНВ 3435T (rs1045642) за счет выраженного снижения экспрессии гена ABCB1
rs2032583	C>T Инtron 22 (7:87531245)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа T-T-T (rs1128503, rs2032582, rs1045642, rs2032583)
rs3789243	C>T Инtron 25 (7:87591570)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Низкофункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно снижена у носителей гомозиготного генотипа TT и значительно снижена у носителей гаплотипа G-T-C (rs3789243-rs2032582-rs1045642)
rs1202186	A>G Инtron 27 (7:87583942)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель G. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (AG) и гомозиготного (GG) генотипов соответственно
rs2235067	C>T Инtron 27 (7:87520606)	Не влияет на аминокислотный состав P-gr	Нефункциональная аллель Т. Транспортная активность P-gr умеренно и значительно снижена у носителей гетерозиготного (CT) и гомозиготного (TT) генотипов соответственно

скорости, а Y. Yamasaki et al. [21] продемонстрировали, что активность Р-гр повышается в результате изменения структуры этого белка, но без изменения его продукции. Высокофункциональные интронные ОНВ, не изменяющие аминокислотную последовательность в белке Р-гр, имели прогностическую роль только в составе гаплотипов. В частности, rs12720067 (Т>С в интроне 26, 7:87540040), rs2235048 (Т>С в интроне 11, 7:87509195), rs6949448 (С>Т в интроне 26, 7:87512498) и rs1882478 (Т>С в интроне 27, 7:87507702) изменяли сплайсинг мРНК и регуляцию экспрессии гена *ABCB1*, приводя к значительному повышению продукции и транспортной активности Р-гр только у носителей гаплотипа Т-Т-Т-С-С rs1882478-rs2235048-rs2235047-rs1045642-rs6949448 [22].

Нефункциональные и низкофункциональные экзонные ОНВ (см. табл. 1), приводящие к изменению последовательности аминокислот в белке Р-гр, снижают его транспортную активность в результате нарушения его первичной структуры и/или сборки (вторичной структуры). А нефункциональные и низкофункциональные экзонные и интронные ОНВ, которые не приводят к изменению аминокислотного состава в белке Р-гр (например, rs1128503, rs1045642), могут модулировать его функцию (см. табл. 1, 2). S. Hoffmeyer et al. [23] показали, такие ОНВ ассоциированы со снижением продукции Р-гр и замедлением эффлюкса АП из головного мозга, что может приводить к избыточному терапевтическому ответу на АП и повышению риска развития неврологических НР. Однако клиническая роль вариативных аллелей rs1128503 и rs1045642 нуждается в уточнении [24].

Интронные низкофункциональные и нефункциональные ОНВ (см. табл. 2) снижают активность Р-гр опосредованно (через регуляторные процессы). Например, rs2235015 и rs2235035 нарушают донорные и акцепторные сайты сплайсинга, а также сайты сплайсинга регуляторных белков (SR-белков и hnRNP) в интронных энхансерах (генетических регуляторных элементах, усиливающих активность гена) и сайленсерах (генетических регуляторных элементов, благодаря которым ослабляется или блокируется активность гена) [25]. Это приводит к пропуску экзонов (кодирующих участков гена) и включению псевдоэкзонов (участков гена, которые обычно не кодируют белок, но могут ошибочно «считываться», как если бы это был экзон) при сплайсинге, что влияет на уровень зрелой мРНК [26] и количество продуцируемого зрелого белка Р-гр на мембранах эндотелиоцитов ГЭБ. Этот механизм подчеркивает важность включения интронных ОНВ в панель ФГТ для гена *ABCB1* [26].

Влияние гаплотипов гена *ABCB1* на функциональную активность Р-гр

Терапевтический ответ на АП у носителей вариативных аллелей гена *ABCB1* может быть двунаправленным и зависит от изменения активности и/или продукции Р-гр [3, 27]. Снижение активности Р-гр обусловлено (сливается) Р-гр обусловлено преимущественно гомозиготным и в меньшей мере гетеро-

зиготным носительством нескольких низкофункциональных и нефункциональных аллелей (гаплотипов), что ассоциировано со значительным или умеренным снижением эффлюкса АП через ГЭБ. С одной стороны, это потенцирует терапевтический ответ, а с другой стороны — увеличивает риск неврологических НР и псевдорезистентности (из-за избыточного терапевтического ответа в виде усиления позитивных и/или негативных симптомов РЛШС). Например, носительство гаплотипа Т-Т-Т (rs1045642, rs2032582 и rs1128503) в гене *ABCB1* ассоциировано со значительным снижением активности Р-гр, выраженным замедлением эффлюкса оланзапина и его кумуляцией в центральной нервной системе (ЦНС). Пациентам с таким гаплотипом может потребоваться меньшая доза препарата для достижения оптимального терапевтического эффекта и минимизации риска неврологических НР [28]. У китайских пациентов с параноидной шизофренией эти ОНВ (rs1045642, rs2032582, rs1128503) сами по себе не показали клинической значимости, но у носителей гаплотипа Т-Т-Т (rs1128503, rs2032582, rs1045642) выявлен статистически значимо лучший терапевтический ответ на оланзапин по сравнению с носителями других гаплотипов [29].

Результаты исследований влияния ОНВ гена *ABCB1* на межиндивидуальные различия при терапии клозапином противоречивы. В одном из исследований выявлена ассоциация между носительством вариативных аллелей ОНВ rs7787082 (аллель 87527735G) и rs10248420 (аллель 87535670A) со снижением выраженности психотических симптомов по шкале Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) при приеме клозапина, но не с изменением уровня АП в плазме по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), что подчеркивает роль фармакогенетики *ABCB1* в прогнозировании эффективности этого АП [30]. В другом исследовании в когорте пациентов с РЛШС, принимающих клозапин, была выявлена ассоциация «рисковых» минорных аллелей (87527735G для rs7787082 и 87535670A для rs10248420) с изменением терапевтического ответа в результате снижения эффлюкса АП через ГЭБ, кумуляции АП в ЦНС и аггравации симптомов психотического расстройства [31].

В исследовании ассоциации ОНВ гена *ABCB1* с нейроэндокринными НР при приеме оланзапина и арипипразола у носителей гаплотипа А-С-Т (rs10280101, rs12720067, rs11983225) найдены достоверно более высокие уровни пролактина в крови по сравнению с носителями других гаплотипов. Это может объяснять межиндивидуальные различия в профиле нейроэндокринных НР, связанных с гиперпролактинемией, при терапии АП благодаря достижению высокой концентрации АП в головном мозге при значительном снижении их эффлюкса из головного мозга в кровь с участием Р-гр [32].

Резюмируя, можно заключить, что нефункциональными ОНВ, представляющими наибольший исследовательский и клинический интерес, являются rs1128503, rs2032582 и rs1045642. Например, Д.В. Иващенко и соавт. (2021) [24] показали, что носители вариативной (минорной) аллели 3435Т

(rs1045642) отличались более высоким общим показателем по Шкале оценки побочных эффектов университета Кентукки на 14-й день АП-терапии острого психотического эпизода у подростков по сравнению с гомозиготными носителями распространенной (нормальной) аллели 3435С. Авторы [24] продемонстрировали, что носительство вариативной аллели 3435Т, с одной стороны, было связано с большей эффективностью АП при терапии острого психотического эпизода, а с другой стороны, увеличивало риск НР. Это позволяет предположить, что вариативная аллель 3435Т может модулировать транспорт психотропных средств через ГЭБ. Другие исследователи [33] показали, что гомозиготный генотип 2677GG чаще встречался у пациентов с ожидаемым терапевтическим ответом на АП и, вероятно, большим риском НР в некоторых регионах мира. Противоречивость исследований последнего десятилетия, а также дефицит исследований, направленных именно на изучение связи ранее идентифицированных ОНВ с резистентностью к АП и неврологическими НР, подчеркивает актуальность и необходимость продолжения целенаправленных исследований в этой области.

Обсуждение

Психофармакогенетика — динамично развивающаяся область медицинских знаний, помогающая понять генетические основы межиндивидуальных различий реакции на АП у пациентов с РШС. Ее практическим воплощением является ФГТ как научно обоснованная диагностическая стратегия для оптимизации подбора и дозирования АП [34, 35], которая действует по методу «равновесия», интегрируя все доступные данные: от клинических рекомендаций и персонализированной информации о пациенте (индивидуальный профиль симптомов, реакция на АП в прошлом, анамнез НР, наследственность и предпочтения пациента) к принципам «прецизионной» медицины, опирающейся на расширяющуюся базу фармакогенетических данных [36–39]. Однако практическая и экономическая эффективность ФГТ и его прямое влияние на клинические исходы лечения РШС остаются предметом дискуссий и нуждаются в проведении крупномасштабных исследований [40]. Пока ФГТ не упоминается в качестве стандартного метода диагностики или инструмента для подбора АП в действующих российских клинических рекомендациях по лечению шизофрении [41]. Основным препятствием для внедрения ФГТ в практику психиатров, включая идентификацию ОНВ гена *ABCB1*, является их недостаточная осведомленность о клинической значимости конкретных вариативных аллелей генов, кодирующих ключевые транспортные белки и ферменты метаболизма, важных для персонализации терапии РШС, и о доступности ФГТ для пациентов, получающих АП [42–44].

Вариативные аллели гена *ABCB1* несомненно имеют клиническую значимость, так как могут помочь персонализированно подойти к фармакотерапии РШС [45]. Исследование их носительства посредством ФГТ помогает оценить относительный риск резистентности и/или АП-индуцированных НР [46].

Например, в исследовании I.R. Bouko et al. [47] частота встречаемости нефункционального гомозиготного (3435ТТ) и гетерозиготного (3435СТ) генотипов для rs1045642 гена *ABCB1* у пациентов с РШС и АП-индуцированными НР составила 19,7 и 57,7 % соответственно. Авторы [47] отметили, что частота нефункциональной аллели Т этого ОНВ у пациентов европеоидной расы с психическими расстройствами, проживающих в Северо-Западном регионе России, составила 97,1 %, что было выше популяционной частоты в странах Северной Европы. Это объясняет актуальность рассматриваемой проблемы, хотя следует признать, что терапевтический ответ на АП носит мультифакторный характер и зависит не только от генетически детерминированного изменения их транспорта, но и от метаболизма, а также от влияния других модифицируемых (политерапия, длительность терапии, и др.) и немодифицируемых (пол, возраст, и др.) факторов риска.

Оптимальным выбором служат комбинаторные панели ФГТ, включающие ОНВ генов, ответственных за транспорт и метаболизм АП [48], результаты которых важно фиксировать в статических документах. Однако в разных лабораториях клиническая интерпретация «перевода» идентифицированного у пациента с РШС генотипа/гаплотипа в фенотип может отличаться и меняться по мере развития научного консенсуса в области психофармакогенетики и обновления знаний психиатров. В этом обзоре авторы описывают последствия переосмысления фенотипа пациентов с РШС после проведения ФГТ на примере идентификации «рисковых» генотипов и гаплотипов для вариативных аллелей гена *ABCB1*.

Основным ограничением этого обзора является недостаточная изученность многих ОНВ гена *ABCB1* у пациентов с РШС, получающих АП. Пока не изучена роль ОНВ, расположенных в промоторе и терминаторе гена *ABCB1*, хотя, теоретически, локализация в данных регионах гена может играть существенную роль в транскрипции и последующей продукции Р-гр. При изучении ОНВ гена *ABCB1* исследователи в основном принимают во внимание три «классических» ОНВ (rs1045642, rs1128503 и rs2032582). Клиническая роль других ОНВ гена *ABCB1*, представленных в настоящем обзоре, нуждается в дальнейшем изучении. Особую сложность при клинической интерпретации ФГТ вызывают ОНВ, клинический эффект которых зависит от вариативной аллели (например, rs2032582). Ассоциация между носительством гаплотипа А-С-Т (rs10280101, rs12720067, rs11983225) и уровнем пролактина представлена на основании единственного исследования [32], что серьезно ограничивает выводы.

Многие ОНВ гена *ABCB1* могут играть существенную роль в формировании межиндивидуальных различий ответа на АП у пациентов с РШС, но пока клиническая значимость показана только для четырех наиболее изученных низкофункциональных и нефункциональных ОНВ (rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048). Например, в клинических рекомендациях CPIC [49] рекомендации уровня С (низкий) при приеме АП у пациентов с РШС имеют rs1045642 (клозапин, оланзапин,

рисперидон), rs1128503 (арипипразол, рисперидон), rs2032582, rs7787082 (клозапин), rs10248420 (клозапин). Однако доступ к интернет-ресурсу CPIC (<https://www.clinpgx.org>) ограничен для российских пользователей с 2025 г., что может затруднять обновление знаний психиатров по вопросам ФГТ. Доступ к интернет-ресурсу группы DPWG (<https://www.clinpgx.org/page/dpwg>), которая разрабатывает доказательные рекомендации для адаптации дозировок ЛС на основе ФГТ и публикует pdf-документы, содержащие пары ген-ЛС, также ограничен для российских пользователей, хотя информация о рекомендациях DPWG доступна на сайте Королевской нидерландской ассоциации фармацевтов (KNMP) [50]. Однако пока этот ресурс предоставляет информацию только о гене *ABCG2*, но не для *ABCB1*. Кроме того, эти документы оперативно не отслеживаются на предмет возможных изменений/обновлений результатов новых исследований, а доступ к сайту заблокирован для российских пользователей с 2025 г. Тем не менее публикации руководств DPWG используются за рубежом для получения упреждающей информации о ФГТ, если это необходимо.

Перспективным является переход от изучения отдельных ОНВ к оценке гаплотипов и разработке полигенных шкал прогнозирования терапевтического ответа на АП и риск НР [43]. Это позволит учесть аддитивный вклад множества ОНВ в функциональную активность Р-гр, особенно при политерапии. В данном контексте аддитивный эффект подразумевает, что совокупное влияние ОНВ приближается к сумме их индивидуальных вкладов в изменение функциональной активности Р-гр, в отличие от синергического эффекта, который бы превосходил суммирование [51]. Например, рискметр панели РТАР-PGx [9, 52], предложенный Р.Ф. Насыровой и соавт. как практический инструмент для интеграции данных о множе-

ственных генетических вариантах и их совокупном влиянии на относительный риск развития неврологических НР, перспективен для облегчения перехода от анализа единичных ОНВ к комплексной оценке генетического профиля пациентов с РШС. Однако инструмент клинически пока не валидизирован.

Психиатры, назначающие АП, должны быть осведомлены о доказательной базе современной психофармакогенетики, чтобы обеспечить их безопасное и эффективное назначение конкретному пациенту с РШС [53]. Хотя ФГТ для уточнения генетически детерминированного изменения скорости эффлюкса АП не заменяет существующие терапевтические стратегии, оно может стать ценным диагностическим инструментом для принятия клинических решений более чем в 50 % случаев (например, гомозиготные и гетерозиготные носители нефункциональной аллели 3435T rs1045642 гена *ABCB1* составили 77,4 % в когорте пациентов с РШС, проживающих в Северо-Западном федеральном округе [47]). Фармакогенетическое тестирование может помочь улучшить подбор и дозирование конкретных АП и достичь оптимального баланса между их эффективностью и безопасностью [8].

Заключение

Настоящий обзор демонстрирует роль ОНВ гена *ABCB1* в формировании межиндивидуального ответа на АП у пациентов с РШС, но их клиническая значимость наиболее очевидна при рассмотрении в составе гаплотипов, а не изолированно. Фармакогенетическое тестирование гена *ABCB1* является перспективным инструментом персонализации применения АП в долгосрочной перспективе, но пока клиническая значимость показана только для четырех ОНВ (rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs2235048).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Мосолов С.Н., Цукерман Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299–328.
2. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2022. – Vol. 220 (3). – Pp. 115–120. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
3. Chan S.K.W., Chan H.Y.V., Honer W.G., et al. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: A 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders // Schizophr Bull. – 2021. – Vol. 47 (2). – Pp. 485–494. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa145>
4. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
5. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Novitsky M.A. et al. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Biomedicine. – 2021. – Vol. 9 (8). – Art. 879. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine9080879>
6. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 13 (1). – С. 132–136.
7. Горбачев В.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 35–45. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-35-45>
8. Nasyrova R.F., Shnayder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>
1. Mosolov S.N., Cukarzi J. Je. Je. Psihofarmakoterapija shizofrenii // Psihijatrija: nacionalnoe rukovodstvo / pod red. N.G. Neznanova, Ju.A. Aleksandrovskogo. – M.: GJeOTAR-Media, 2018. – S. 299–328.
2. Siskind D., Orr S., Sinha S. et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: Systematic review and meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2022. – Vol. 220 (3). – Pp. 115–120. – <https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61>
3. Chan S.K.W., Chan H.Y.V., Honer W.G., et al. Predictors of treatment-resistant and clozapine-resistant schizophrenia: A 12-year follow-up study of first-episode schizophrenia-spectrum disorders // Schizophr Bull. – 2021. – Vol. 47 (2). – Pp. 485–494. – <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa145>
4. Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
5. Vaiman E.E., Shnayder N.A., Novitsky M.A. et al. Candidate genes encoding dopamine receptors as predictors of the risk of antipsychotic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Biomedicine. – 2021. – Vol. 9 (8). – Art. 879. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine9080879>
6. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psihofarmakoterapii i metody ee preodolenija // Psihijatrija i psihofarmakoterapija. – 2002. – № 13 (1). – S. 132–136.
7. Gorbachev V.I., Bragina N.V. Gematojencefalicheskiy bar'er s pozicii anesteziologa-reanimatologa. Obzor literatury. Chast' 1 // Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova. – 2020. – № 3. – S. 35–45. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-3-35-45>
8. Nasyrova R.F., Shnayder N.A., Osipova S.M. et al. Genetic predictors of antipsychotic efflux impairment via blood-brain barrier: role of transport proteins // Genes (Basel). – 2023. – Vol. 14 (5). – Art. 1085. – <https://doi.org/10.3390/genes14051085>

9. Rosenhagen M.C., Uhr M. The clinical impact of ABCB1 polymorphisms on the treatment of psychiatric diseases // *Curr Pharm Des.* – 2011. – Vol. 17 (26). – Pp. 2843–51. – <https://doi.org/10.2174/138161211797440140>
10. Майборода А.А. Генетический полиморфизм: теория и практика // *Байкальский медицинский журнал.* – 2014. – № 131 (8). – С. 125–129.
11. Trost B., Loureiro L.O., Scherer S.W. Discovery of genomic variation across a generation // *Hum Mol Genet.* – 2021. – Vol. 30 (R2). – Pp. 174–186. – <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab209>
12. Khan A., Barapatre A.R., Babar N. et al. Genomic medicine and personalized treatment: A narrative review. // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87(3). – Pp. 1406–1414. – <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002965>
13. GeneCards: База данных генов человека. URL: <https://www.genecards.org/> (дата обращения 12.02.2026).
14. Xu L., Wang Y. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients // *Acta Neurol Belg.* – 2022. – Vol. 122 (4). – Pp. 1057–1064. – <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01714-1>
15. Lu H., Gao J., Shao Z. et al. A comprehensive gene-centric pleiotropic association analysis for 14 psychiatric disorders with GWAS summary statistics // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19 (1). – Art. 314. – <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02186-z>
16. Голоенко И.М., Объяедков В.Г., Голубева Т.С. и др. Актуальность фармакогенетического тестирования при антипсихотической терапии шизофрении // *Молекулярная и прикладная генетика.* – 2023. – № 34. – С. 121–132.
17. Иващенко Д.В., Кравченко А.Я., Хоанг Ш.З. и др. Фармакогенетические факторы безопасности галоперидола у подростков с острыми психотическими эпизодами // *Фарматека.* – 2023. – № 30 (4/5). – С. 121–126. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.121-126>
18. Докукина Т.В., Гилеп А.А., Голубева Т.С. и др. Совершенствование фармакогенетического тестирования с целью персонализации терапии – доктрина мирового развития здравоохранения // *Медицинские новости.* – 2017. – № 5. – С. 45–49.
19. Ammour A., Aberkane M., Boudjema A. et al. The Frequencies distribution of CYP3A5 rs776746 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms in the west Algerian population and relationships with pharmacogenetics // *Afr Health Sci.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Pp. 307–312. – <https://doi.org/10.4314/ahs.v24i1.36>
20. Schaefer M., Roots I., Gerloff T. In-vitro transport characteristics discriminate wild-type ABCB1 (MDR1) from ALA893SER and ALA893THR polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2006. – Vol. 16 (12). – Pp. 855–861. – <https://doi.org/10.1097/O1.fpc.0000230113.03710.34>
21. Yamasaki Y., Moriwaki T., Ogata S. et al. Influence of MDR1 gene polymorphism (2677G>T) on expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Utilizing novel P-glycoprotein humanized mice with mutation // *Pharmacogenet Genomics.* – 2022. – Vol. 2 (8). – Pp. 288–292. – <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000481>
22. Magarbeh L., Hassel C., Choi M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 study // *Clin Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 114 (1). – Pp. 88–117. – <https://doi.org/10.1002/cpt.2854>
23. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97 (7). – Pp. 3473–8. – <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3473>
24. Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В. и др. Ассоциации CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A и 3435C>T с эффективностью и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в течение 28 дней // *Качественная клиническая практика.* – 2021. – № 3. – С. 39–49. – <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-39-49>
25. Leschziner G.D., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: A critical review and recommendations for future research // *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol. 7 (3). – Pp. 154–179. – <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500413>
26. Zhang Q., Ai Y., Abdel-Wahab O. Molecular impact of mutations in RNA splicing factors in cancer // *Mol Cell.* – 2024. – Vol. 84 (19). – Pp. 3667–3680. – <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.07.019>
27. Soranzo N., Cavalleri G.L., Weale M.E. et al. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the ABCB1 multidrug resistance gene // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14 (7). – Pp. 1333–44. – <https://doi.org/10.1101/gr.1965304>
28. Zubiarr P., Soria-Chacartegui P., Villapalos-García G. et al. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine // *Pharmacogenomics.* – 2021. – Vol. 22 (14). – Pp. 939–958. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051>
29. Yan P., Song M., Gao B. et al. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in Chinese Han schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 293. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113470>
30. Park S.I., Kim S., Park K. et al. Predictors of clozapine concentration and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia // *PLoS One.* – 2025. – Vol. 20 (3). – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319037>
9. Rosenhagen M.C., Uhr M. The clinical impact of ABCB1 polymorphisms on the treatment of psychiatric diseases // *Curr Pharm Des.* – 2011. – Vol. 17 (26). – Pp. 2843–51. – <https://doi.org/10.2174/138161211797440140>
10. Majboroda A.A. Geneticheskij polimorfizm: teorija i praktika // *Bajkal'skij medicinskij zhurnal.* – 2014. – № 131 (8). – С. 125–129.
11. Trost B., Loureiro L.O., Scherer S.W. Discovery of genomic variation across a generation // *Hum Mol Genet.* – 2021. – Vol. 30 (R2). – Pp. 174–186. – <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab209>
12. Khan A., Barapatre A.R., Babar N. et al. Genomic medicine and personalized treatment: A narrative review. // *Ann Med Surg (Lond).* – 2025. – Vol. 87(3). – Pp. 1406–1414. – <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002965>
13. GeneCards: База данных генов человека. URL: <https://www.genecards.org/> (дата обращения 12.02.2026).
14. Xu L., Wang Y. Combined influence of ABCB1 genetic polymorphism and DNA methylation on aspirin resistance in Chinese ischemic stroke patients // *Acta Neurol Belg.* – 2022. – Vol. 122 (4). – Pp. 1057–1064. – <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01714-1>
15. Lu H., Gao J., Shao Z. et al. A comprehensive gene-centric pleiotropic association analysis for 14 psychiatric disorders with GWAS summary statistics // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19 (1). – Art. 314. – <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02186-z>
16. Goloenko I.M., Ob#edkov V.G., Golubeva T.S. i dr. Aktual'nost' farmakogeneticheskogo testirovanija pri antipsihoticheskoj terapii shizofrenii // *Molekul'naja i prikladnaja genetika.* – 2023. – № 34. – С. 121–132.
17. Ivashhenko D.V., Kravchenko A.Ja., Hoang Sh.Z. i dr. Farmakogeneticheskie faktory bezopasnosti galoperidola u podrostkov s ostrymi psihoticheskimi jepizodami // *Farmateka.* – 2023. – № 30 (4/5). – С. 121–126. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.121-126>
18. Dokukina T.V., Gilep A.A., Golubeva T.S. i dr. Sovershenstvovanie farmakogeneticheskogo testirovanija s cel'ju personalizacii terapii – doktrina mirovogo razvitiya zdoravoohraneniya // *Medicinskie novosti.* – 2017. – № 5. – С. 45–49.
19. Ammour A., Aberkane M., Boudjema A. et al. The Frequencies distribution of CYP3A5 rs776746 and ABCB1 rs1045642 polymorphisms in the west Algerian population and relationships with pharmacogenetics // *Afr Health Sci.* – 2024. – Vol. 24 (1). – Pp. 307–312. – <https://doi.org/10.4314/ahs.v24i1.36>
20. Schaefer M., Roots I., Gerloff T. In-vitro transport characteristics discriminate wild-type ABCB1 (MDR1) from ALA893SER and ALA893THR polymorphisms // *Pharmacogenet Genomics.* – 2006. – Vol. 16 (12). – Pp. 855–861. – <https://doi.org/10.1097/O1.fpc.0000230113.03710.34>
21. Yamasaki Y., Moriwaki T., Ogata S. et al. Influence of MDR1 gene polymorphism (2677G>T) on expression and function of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: Utilizing novel P-glycoprotein humanized mice with mutation // *Pharmacogenet Genomics.* – 2022. – Vol. 2 (8). – Pp. 288–292. – <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000481>
22. Magarbeh L., Hassel C., Choi M. et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis including results from the CAN-BIND-1 study // *Clin Pharmacol Ther.* – 2023. – Vol. 114 (1). – Pp. 88–117. – <https://doi.org/10.1002/cpt.2854>
23. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2000. – Vol. 97 (7). – Pp. 3473–8. – <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3473>
24. Ivashhenko D.V., Buromskaja N.I., Shimanov P.V. i dr. Associacii CYP2D6, ABCB1 2677G>T/A i 3435C>T s jeffektivnost'ju i bezopasnost'ju farmakoterapii ostrogo psihoticheskogo jepizoda u podrostkov v techenie 28 dnej // *Kachestvennaja klinicheskaja praktika.* – 2021. – № 3. – С. 39–49. – <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-39-49>
25. Leschziner G.D., Andrew T., Pirmohamed M., Johnson M.R. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: A critical review and recommendations for future research // *Pharmacogenomics J.* – 2007. – Vol. 7 (3). – Pp. 154–179. – <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500413>
26. Zhang Q., Ai Y., Abdel-Wahab O. Molecular impact of mutations in RNA splicing factors in cancer // *Mol Cell.* – 2024. – Vol. 84 (19). – Pp. 3667–3680. – <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2024.07.019>
27. Soranzo N., Cavalleri G.L., Weale M.E. et al. Identifying candidate causal variants responsible for altered activity of the ABCB1 multidrug resistance gene // *Genome Res.* – 2004. – Vol. 14 (7). – Pp. 1333–44. – <https://doi.org/10.1101/gr.1965304>
28. Zubiarr P., Soria-Chacartegui P., Villapalos-García G. et al. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine // *Pharmacogenomics.* – 2021. – Vol. 22 (14). – Pp. 939–958. – <https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051>
29. Yan P., Song M., Gao B. et al. Association of the genetic polymorphisms of metabolizing enzymes, transporters, target receptors and their interactions with treatment response to olanzapine in Chinese Han schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 293. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113470>
30. Park S.I., Kim S., Park K. et al. Predictors of clozapine concentration and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia // *PLoS One.* – 2025. – Vol. 20 (3). – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319037>

31. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–8. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>
32. Koller D., Almenara S., Mejia G. et al. Metabolic effects of aripiprazole and olanzapine multiple-dose treatment in a randomised crossover clinical trial in healthy volunteers: Association with pharmacogenetics // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1035–1054. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01566-w>
33. Daškevičiūtė A., Zaboras E., Navalinskas J. et al. A systematic review of ABCB1 polymorphisms and antiepileptic medication resistance: Insights from effect size and study power analysis // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26 (12). – Art. 5548. – <https://doi.org/10.3390/ijms26125548>
34. Carton L., Bordet R., Montastruc F., Guilhaumou R. Towards personalized pharmacology: Antipsychotics and schizophrenia // *Therapie.* – 2021. – Vol. 76 (2). – Pp. 137–147. – <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.12.010>
35. Richards-Brown M., Wei Y., Abidop R. et al. Patient and clinician perspectives on pharmacogenetic testing for antipsychotics // *Frontiers in Pharmacology.* – 2025. – Vol. 16. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1689300>
36. Brown L.C., Zai G., Kennedy J.L. et al. Psychiatric pharmacogenomic testing: A primer for clinicians // *Psychiatr Clin North Am.* – 2025. – Vol. 48 (2). – Pp. 257–264. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2025.01.004>
37. Grin O.S. Legal aspects of personalized medicine // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2025. – Vol. 5 (3). – Pp. 1–2.
38. Jameson A., Fylan B., Bristow G.C. et al. What are the barriers and enablers to the implementation of pharmacogenetic testing in mental health care settings? // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.740216>
39. Stahl S.M. Psychiatric pharmacogenomics: How to integrate into clinical practice // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22 (1). – Pp. 1–4. – <https://doi.org/10.1017/S109285291600095X>
40. Dunlop B.W. Beyond the bins: Interpreting and discussing pharmacogenomic reports with psychiatric patients // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0697>
41. Клинические рекомендации «Шизофрения» (взрослые) / Российское общество психиатров. – 2024. – 96 с. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 27.02.2026).
42. Насырова Р.Ф., Добродеева В.С., Скопин С.А. и др. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику в Российской Федерации // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* – 2020. – № 1. – С. 6–12. – <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
43. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: значение биоинформатики для имплементации в клиническую практику // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 3.
44. Cung M., Loftus J., Marzinko M.A., Stevenson J.M. Reinterpretation of pharmacogenomic phenotypes after combinatorial psychiatric testing // *Pharmacogenomics.* – 2025. – Vol. 26 (1–2). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1080/14622416.2025.2479409>
45. Palumbo S., Mariotti V., Pellegrini S. A narrative review on pharmacogenomics in psychiatry: scientific definitions, principles, and practical resources // *J Clin Psychopharmacol.* – 2024. – Vol. 44 (1). – Pp. 49–56. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001795>
46. Кайдан М.А., Захарова Н.В. Опыт фармакогенетического тестирования при лечении антипсихотиками // *Психиатрия.* – 2022. – № 20 (S3 (2)). – С. 68–69.
47. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V., Savelieva O.E. Frequency of "poor transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
48. Mizuno T., Dong M., Taylor Z.L. et al. Clinical implementation of pharmacogenetics and model-informed precision dosing to improve patient care // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2020. – Vol. 88 (4). – Pp. 1418–1426. – <https://doi.org/10.1111/bcp.14426>
49. CPIC (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) – Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики. – URL: <https://www.clinpgx.org> (дата обращения 12.02.2026).
50. KNMP (de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) – Королевская нидерландская ассоциация фармацевтов, размещающая доказательные руководства по фармакогенетике экспертной группы DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group). URL: <https://www.knmp.nl/> (дата обращения 16.02.2026).
51. Government of Canada, Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Synergism and related terms: OSH Answers. – 2019. – URL: <https://www.ccohs.ca> (дата обращения 12.02.2026).
52. Пат. 2821045 Российская Федерация. Способ выбора тактики лечения пациентов с психическими расстройствами / Насырова Р.Ф., Осипова С.М., Шнайдер Н.А., Абдрымханова А.К., Незнанов Н.Г.; заявитель, патентообладатель: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева. № 2022108385: заявл. 29.03.2022; опубл. 17.06.2024.
53. Bousman C.A., Bengesser S.A., Aitchison K.J. et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry // *Pharmacopsychiatry.* – 2021. – Vol. 54 (1). – Pp. 5–17. – <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>
31. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – Pp. 441–8. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>
32. Koller D., Almenara S., Mejia G. et al. Metabolic effects of aripiprazole and olanzapine multiple-dose treatment in a randomised crossover clinical trial in healthy volunteers: Association with pharmacogenetics // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38 (2). – Pp. 1035–1054. – <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01566-w>
33. Daškevičiūtė A., Zaboras E., Navalinskas J. et al. A systematic review of ABCB1 polymorphisms and antiepileptic medication resistance: Insights from effect size and study power analysis // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26 (12). – Art. 5548. – <https://doi.org/10.3390/ijms26125548>
34. Carton L., Bordet R., Montastruc F., Guilhaumou R. Towards personalized pharmacology: Antipsychotics and schizophrenia // *Therapie.* – 2021. – Vol. 76 (2). – Pp. 137–147. – <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.12.010>
35. Richards-Brown M., Wei Y., Abidop R. et al. Patient and clinician perspectives on pharmacogenetic testing for antipsychotics // *Frontiers in Pharmacology.* – 2025. – Vol. 16. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1689300>
36. Brown L.C., Zai G., Kennedy J.L. et al. Psychiatric pharmacogenomic testing: A primer for clinicians // *Psychiatr Clin North Am.* – 2025. – Vol. 48 (2). – Pp. 257–264. – <https://doi.org/10.1016/j.psc.2025.01.004>
37. Grin O.S. Legal aspects of personalized medicine // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2025. – Vol. 5 (3). – Pp. 1–2.
38. Jameson A., Fylan B., Bristow G.C. et al. What are the barriers and enablers to the implementation of pharmacogenetic testing in mental health care settings? // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 12. – <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.740216>
39. Stahl S.M. Psychiatric pharmacogenomics: How to integrate into clinical practice // *CNS Spectr.* – 2017. – Vol. 22 (1). – Pp. 1–4. – <https://doi.org/10.1017/S109285291600095X>
40. Dunlop B.W. Beyond the bins: Interpreting and discussing pharmacogenomic reports with psychiatric patients // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42 (2). – Pp. 111–112. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0697>
41. Клинические рекомендации «Шизофрения» (взрослые) / Российское общество психиатров. – 2024. – 96 с. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/451_3 (дата обращения 27.02.2026).
42. Nasyrova R.F., Dobrodeeva V.S., Skopin S.A. et al. Problemy i perspektivy vnedreniya farmakogeneticheskogo testirovaniya v real'nuju klinicheskuyu praktiku v Rossijskoj Federacii // *Vestnik neurologii, psichiatrii i neirohirurgii.* – 2020. – № 1. – С. 6–12. – <https://doi.org/10.33920/med-01-2003-01>
43. Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: znachenie bioinformatiki dlja implimentacii v klinicheskuyu praktiku // *Farmakogenetika i farmakogenomika.* – 2019. – № 2. – С. 3.
44. Cung M., Loftus J., Marzinko M.A., Stevenson J.M. Reinterpretation of pharmacogenomic phenotypes after combinatorial psychiatric testing // *Pharmacogenomics.* – 2025. – Vol. 26 (1–2). – Pp. 1–7. – <https://doi.org/10.1080/14622416.2025.2479409>
45. Palumbo S., Mariotti V., Pellegrini S. A narrative review on pharmacogenomics in psychiatry: scientific definitions, principles, and practical resources // *J Clin Psychopharmacol.* – 2024. – Vol. 44 (1). – Pp. 49–56. – <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001795>
46. Kajdan M.A., Zaharova N.V. Opyt farmakogeneticheskogo testirovaniya pri lechenii antipsichotikami // *Psichiatrija.* – 2022. – № 20 (S3 (2)). – С. 68–69.
47. Boyko I.R., Shnyder N.A., Grechikina V.V., Savelieva O.E. Frequency of "poor transporter" phenotype among patients with mental disorders: Pilot study // *Personalized Psychiatry and Neurology.* – 2024. – Vol. 4 (3). – Pp. 37–44. – <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>
48. Mizuno T., Dong M., Taylor Z.L. et al. Clinical implementation of pharmacogenetics and model-informed precision dosing to improve patient care // *British Journal of Clinical Pharmacology.* – 2020. – Vol. 88 (4). – Pp. 1418–1426. – <https://doi.org/10.1111/bcp.14426>
49. CPIC (The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) – Konsorcium po vnedreniju klinicheskoi farmakogenetiki. – URL: <https://www.clinpgx.org> (accessed February 12, 2026).
50. KNMP (de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie) – Koroлевskaja niderlandskaja associacija farmacevtov, razmeshhajushhaja dokazatel'nye rukovodstva po farmakogenetike jekspertnoj grupy DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group). URL: <https://www.knmp.nl/> (accessed February 16, 2026).
51. Government of Canada, Canadian Centre for Occupational Health and Safety. Synergism and related terms: OSH Answers. – 2019. – URL: <https://www.ccohs.ca> (accessed February 12, 2026).
52. Пат. 2821045 Rossijskaja Federacija. Sposob vybora taktiki lechenija pacientov s psichicheskiimi rasstrojstvami / Nasyrova R.F., Osipova S.M., Shnyder N.A., Abdrymhanova A.K., Neznanov N.G.; zjavitel', patentoobladatel': Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psichiatrii i nevrologii imeni V.M. Behtereva. № 2022108385: zjavl. 29.03.2022; opubl. 17.06.2024.
53. Bousman C.A., Bengesser S.A., Aitchison K.J. et al. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry // *Pharmacopsychiatry.* – 2021. – Vol. 54 (1). – Pp. 5–17. – <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>