

Фармакогенетические аспекты эффективности терапии клозапином при фармакорезистентной шизофрении

В.В. Кравцов^{1,2}, И.А. Филиппов^{1,2}, Н.А. Шнайдер¹, Н.Г. Незнанов¹, Р.Ф. Насырова¹

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

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ.

Актуальность. Встречаемость резистентной к терапии шизофрении оценивается в диапазоне 20–40% и остается без динамики в последнее десятилетие. Известно, что среди атипичных антипсихотиков только клозапин имеет необходимую доказательную базу и повышает эффективность терапии на 30–60% у пациентов с шизофренией, резистентных к терапии типичными и атипичными антипсихотиками.

Цель. Изучение и систематизация данных о влиянии генов-кандидатов и их ОНП на эффективность терапии клозапином при ФРШ.

Методы. Был проведен анализ англо- и русскоязычной литературы по ключевым словам. Глубина поиска составила 30 лет (1988–2018). Использовались следующие базы данных: PubMed, MedLine, Web of Science, Core Collection (Clarivate Analytics), Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, e-LIBRARY.

Результаты. Всего был проанализирован 41 однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) генов изоформ рецептора серотонина HTR (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4, 6), рецептора адреналина (ADRA2A, ADRB3) и других (NRXN1, Iα1, CNR, PIP4K, TNF, G-белок, GSK3) наименее изученных на данный момент ОНП, ассоциированных с эффективностью терапии клозапином. Была предпринята попытка объяснения противоречий, полученных в ходе исследования.

Вывод. ОНП генов серотонинергической системы являются перспективными маркерами терапевтического ответа на клозапин при резистентной к терапии шизофрении. Однозначные результаты на данный момент были получены только для rs6314 гена HTR2A, остальные ОНП дают либо противоречивый, либо недостаточно значимый вклад в развитие терапевтического ответа. Необходимо проведение многоцентровых исследований, акцентирование внимания исследователей на особенности эффекта ОНП генов-кандидатов среди представителей различных этнических групп.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клозапин, фармакогенетика, шизофрения, ОНП, персонализированная медицина

КОНТАКТ: nreginaf77@gmail.com

Перечень сокращений и условных обозначений:

ААП – атипичный антипсихотик; ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ФРШ – фармакорезистентная шизофрения; 5-НТ – 5-гидрокситриптамиин; *HTR* – ген, кодирующий рецептор серотонина; *ADR* – адренорецептор; *BDNF* – нейротрофический фактор мозга; *BPRS* – краткая психиатрическая оценочная шкала; *CNR* – каннабиноидный рецептор; *Iα1* – интер-альфа-трипсин-ингибитор; *NRXN* – нейрексин; *GSK3B* – киназа гликогенсинтазы 3β; *PANSS* – шкала оценки позитивных и негативных синдромов; *PIP4K* – фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа; *TNF* – фактор некроза опухоли.

Введение

Встречаемость ФРШ среди пациентов психиатрической практики на данный момент оценивается в диапазоне 20–40% [1]. Данная ситуация в клинической психиатрии остается без видимой динамики даже после введения в практику ААП [2, 3]. На данный момент среди ААП клозапин имеет наибольшую эффективность (30–60%) у пациентов с ФРШ [4–6]. Клозапин оказывает антипсихотическое действие в результате связывания, в том числе с серотониновыми рецепторами нескольких подтипов (5-НТ) [7].

Чтобы прояснить этот механизм, в исследованиях, обсуждаемых далее, нами были выявлены и систематизированы статистически значимые ассоциации ОНП наименее изученных подтипов рецептора 5-НТ и других нейромедиаторных систем.

Клозапин обладает высокой аффинностью к рецептору серотонина подтипа 2A (5-НТ2A) [8], значительно ингибирует подтип кортикального рецептора 5-НТ2A [8]. Кроме того, ряд исследований на основе методик позитронно-эмиссионной томографии показал, что системное введение клозапина пациентам с шизофренией приводит к 84–90% насыщению кортикальных рецепторов 5-НТ2A [10, 11]. В нескольких исследованиях была отмечена связь между полиморфизмом гена *HTR2A*, кодирующего рецептор серотонина, и ФРШ [12, 13], терапевтическим ответом на клозапин [14], хотя подобной ассоциации среди японской популяции зарегистрировано не было.

Поскольку в результатах исследований на животных сообщалось, что рецептор 5-НТ3A обладает потенциальными анксиолитическим и антипсихотическим свойствами, антагонисты рецептора 5-НТ3A исследуются в качестве терапевтических агентов для коррекции различных поведенческих расстройств [15].

Ген *HTR3*, кодирующий рецептор 5-НТ3A, расположен на хромосоме 11q23.1. Мутации и ОНП в данном локусе ассоциированы с риском развития

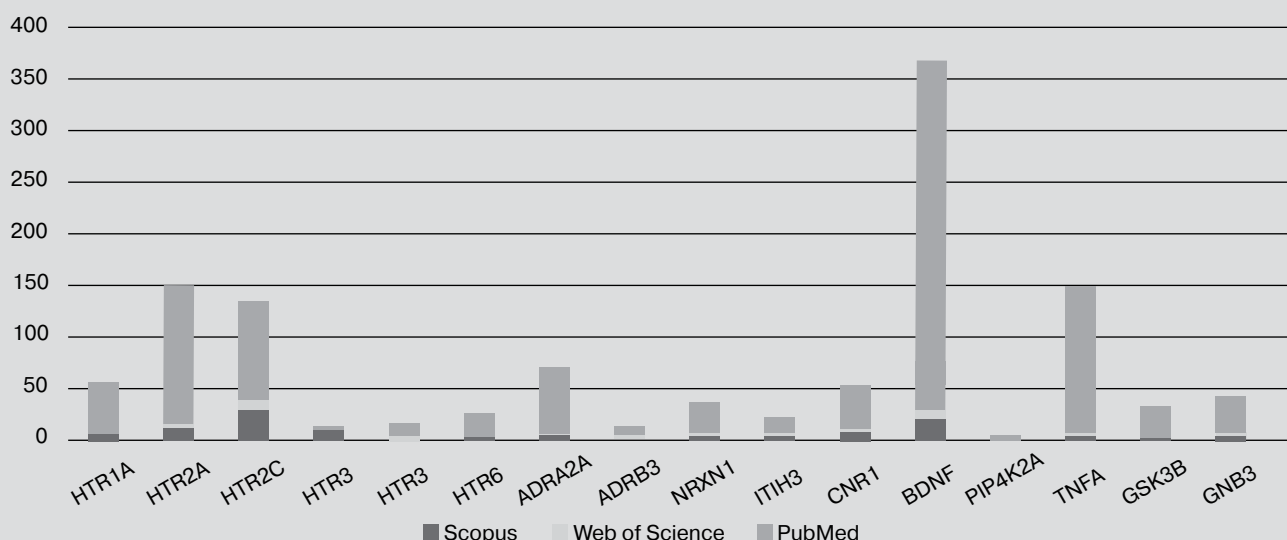


Рисунок 1. Количество найденных публикаций в анализируемых базах данных 1995–2019 гг. (по ключевым словам)

шизофрении [16, 17]. Кроме того, высказана гипотеза о том, что ОНП гена *HTR3* могут быть связаны с ответом на терапию у пациентов с ФРШ. Стоит отметить, что В. Гутьеррес и соавт. сообщали об отсутствии ассоциации между носительством ОНП гена *HTR3A* и ответом на клозапин [18], однако это исследование не учитывало целостную структуру гаплотипа и не охватывало всю область гена *HTR3A*.

Ген *HTR4*, кодирующий рецептор 5-HT₄, также ассоциирован с риском развития шизофрении [19]. Следовательно, этот ген также может быть геном-кандидатом для ФРШ. Таким образом, три гена-кандидата (*HTR2A*, *HTR3A*, *HTR4*) можно рассматривать как наиболее вероятные гены, связанные с развитием ФРШ. Кроме того, научный интерес представляют наименее изученные на данный момент ОНП генов-кандидатов, ассоциированные с эффективностью терапии клозапином (рис. 1).

Целью настоящего исследования является изучение влияния ОНП генов, кодирующих изоформы рецептора серотонина (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4, 6), а также других наименее изученных на данный момент генов-кандидатов (*NRXN1*, *ITIH3*, *CNR1*, *PIP4K*, *TNF*, G-белок, *GSK3*) на эффективность терапии клозапином при ФРШ.

Материалы и методы

Был проведен анализ русско- и англоязычных публикаций. Глубина поиска составляла 30 лет (1988–2018). Использовались следующие базы данных: PubMed, MedLine, Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, e-LIBRARY. Поиск осуществлялся по ключевым словам на русском и английском языках соответственно: клозапин, фармакогенетика, шизофрения, ОНП, персонализированная медицина; clozapine, pharmacogenetic, schizophrenia, SNP, personalized medicine. Согласно критериям поиска было найдено 539 статей. Однако цели настояще-

го исследования соответствовало 154 работы, из них было проанализировано 56 доступных полнотекстовых статей на русском и английском языках (табл. 1).

Результаты

Интерес к ассоциативным генетическим исследованиям ОНП генов системы серотонина и других нейромедиаторов, влияющих на эффективность терапии клозапином, впервые появился в 1995 г. [20] и достиг максимального роста в последнее десятилетие (рис. 2).

Наиболее изученными по данным общего числа проанализированных нами публикаций являются ОНП генов *HTR2A*, *HTR2C*, *BDNF*, *CNR1*, *TNFA* (рис. 2, 3). Результаты, полученные при поиске, представлены в табл. 2.

Обсуждение результатов

5-HT_{1A}-рецептор (*HTR1A*)

5-HT_{1A}-рецептор является трансмембранным метаболитическим рецептором, связанным с G_i-белком. Осуществляет тормозную нейротрансмиссию. Клозапин является парциальным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов [21].

Данный рецептор кодируется геном *HTR1A*, расположенным на хромосоме 5q12.3. Среди ОНП этого гена наиболее изученными в отношении клинической эффективности клозапина при шизофрении являются следующие: rs6295 (–1019, G > C), rs878567 (*287, T > G) (см. табл. 2). Так, у носителей гомозиготного генотипа GG по мажорному аллелю rs6295 была выявлена более выраженная редукция негативных симптомов шизофрении по шкале PANSS при терапии клозапином [21]. В другом исследовании выявлена ассоциация гомозиготного генотипа TT по мажорному аллелю rs878567 с повышением ответа на прием препарата [22].

Таблица 1. Результаты поиска по ключевым словам в некоторых базах данных

Рецептор / белок	Scopus	Web of Science	PubMed	MedLine	e-LIBRARY	Выбрано
HTR1A	4	0	51	0	3	2
HTR2A	10	2	137	0	14	4
HTR2C	30	7	96	11	13	3
HTR3	4	1	6	2	0	4
HTR4	1	1	13	1	0	1
HTR6	2	0	24	1	0	2
ADRA2A	2	2	65	1	0	1
ADRB3	1	2	10	1	1	1
NRXN1	3	2	30	3	0	2
IaI	3	2	17	2	0	1
CNR1	7	1	43	4	2	1
BDNF	21	6	339	6	15	3
PIP4K2A	1	0	3	0	0	1
TNF α	3	3	143	1	38	2
GSK3B	2	0	30	0	4	2
G-белок	4	2	35	1	3	2

5-HT_{2A}-рецептор (HTR2A)

5-HT_{2A}-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_q-белком. Эти рецепторы являются основными возбуждающими подтипами среди всех серотониновых G-белок-сопряженных рецепторов. ААП, в том числе клозапин, являются обратными агонистами 5-HT_{2A}-рецепторов, что отчасти опосредует их антипсихотическую и антидепрессивную активность, а также седативное и анксиолитическое действие [23].

Данный рецептор кодируется геном *HTR2A*, расположенным на хромосоме 13q14.2. Влияние ОНП этого гена на эффективность клозапина достаточ-

но хорошо освещено в научных работах последнего десятилетия, но результаты противоречивы. Наиболее интересными для исследователей можно назвать следующие ОНП: rs6314 (1102, C > T), rs6313 (160 + 869, C > T), rs6311 (-510, G > A) (см. табл. 2). Рядом авторов показана ассоциация носительства минорного аллеля T rs6314 со снижением ответа на терапию клозапином [23–25], но в одной работе эта ассоциация оказалась незначительной после статистической обработки [26]. В ранее проведенном мета-анализе ассоциативных генетических исследований ОНП гена *HTR2A* было показано снижение эффективности препарата у носителей мажорного аллеля C rs6313 [24], однако в других исследованиях

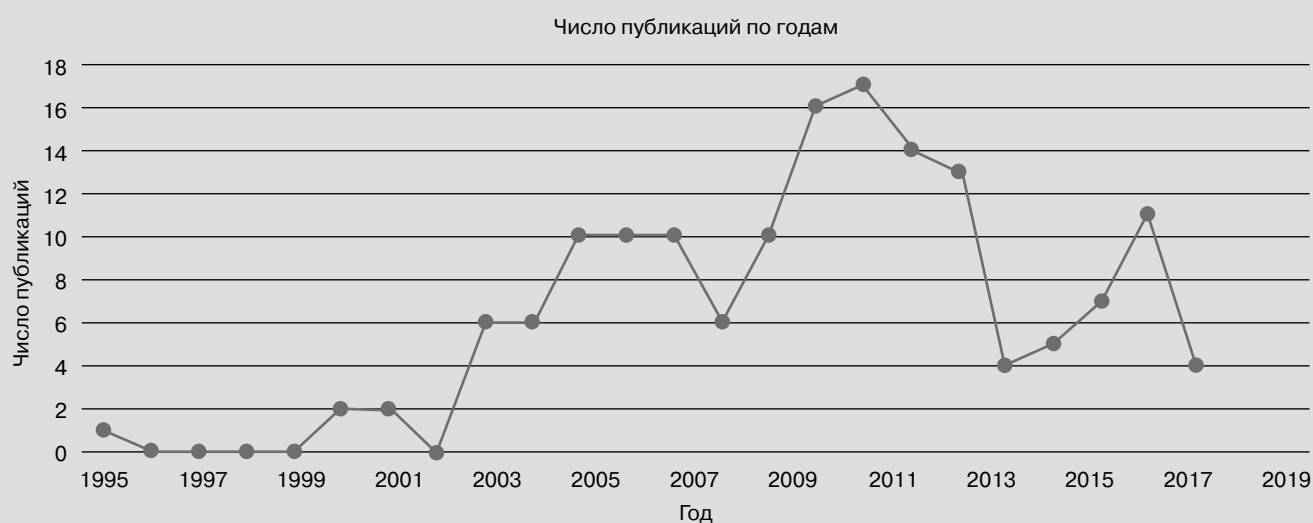


Рисунок 2. Динамика числа публикаций, освещающих результаты исследований ролей ОНП генов изоформ рецептора серотонина, влияющих на эффективность терапии клозапином (по данным аналитического сервиса Scopus, 2019 г.)

Таблица 2. Результаты ассоциативных генетических исследований эффективности клозапина у пациентов с ФРШ

Белки-мишени	Ген	ОНП	Эффект (влияние на эффективность терапии клозапином)	Публикации
HTR1A	HTR1A	rs6295 -1019, G > C	GG – повышает ¹	21
		rs878567 *287, T > G	ТТ – повышает	22
HTR2A	HTR2A	rs6314 1102, C > T	T – понижает	23–25
			T – повышает	26
		rs6313 160 + 869, C > T	C – понижает	15
			Нет ассоциации	25, 27
		rs6313 (160 + 869, C > T), rs6311 [-510, G > A]	Нет ассоциации	25
HTR2C	HTR2C	rs6311 -510, G > A	G – понижает	26
		rs3813929 -759, C > T	T – понижает ^{1, 2}	29
HTR3	HTR3A	rs6318 68, G > T	Нет ассоциации	30, 31
		rs1062613 -24, T > C	ТТ – понижает	32
			Нет ассоциации	33
			T – повышает	34
		rs2276302 282 + 141, G > A	G – повышает	34
	HTR3B	rs1176744	G – понижает	22
HTR4	HTR4	rs2278392 353 + 6, G > A	Нет ассоциации	32
		rs3734119 508–36, T > C	Нет ассоциации	32
HTR6	HTR6	rs1805054 267, C > T	T – повышает	35
			Нет ассоциации	36
ADRA2A	ADRA2A	rs1800544 -1252, G > C	Нет ассоциации	37
ADRB3	ADRB3	rs1048101 1039, T > C	Нет ассоциации	37
NRXN1	NRXN1	rs12467557 772 + 12370, T > C	T – повышает	38, 39
			C – понижает	40
		rs10490162 772 + 6983, A > G	A – повышает	38
		rs1045881	ТТ – понижает	40
lαl	ITIH3	rs2535629 789 + 112, G > A	A – повышает ⁶	41
CNR1	CNR1	rs1049353 1260, G > A	G – понижает	42
BDNF	BDNF	rs6265 196, G > A	A – понижает	43
			G – повышает	44
			Нет ассоциации	45
		rs11030104 25 – 4385, T > C	C – понижает	43
			T – повышает	44
		rs10501087	C – понижает	43
		rs7934165 (-22 + 9910, C > T), rs11030104 (25 – 4385, T > C)	Гаплотип C/C – понижает	44
			Гаплотип T/T – повышает ⁶	44
		rs11030104 (25 – 4385, T > C), rs6265 (196, G > A)	Гаплотип C/A – понижает	44
rs6265 (196, G > A), rs1519480	Гаплотип A/A – понижает	44		

Белки-мишени	Ген	ОНП	Эффект (влияние на эффективность терапии клозапином)	Публикация
PIP4K2A	PIP4K2A	rs1409396 492 + 1526, C > T	T – снижает ответ	46
		rs746203 (1036 + 192, G > A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052, rs1409396 (492 + 1526 C > T)	Галлотип A/T/T/G/C/T – понижает	46
TNF- α	TNFA	rs1800629 -488, G > A	Нет ассоциации	47
			A – повышает	48
G-белок	GNB3	rs5443 825, C > T	CC – повышает	49
			T – понижает ⁷	50
GSK3B	GSK3B	rs7624540 814 – 13592, G > T	Нет ассоциации ⁸	51
		rs4072520 478 – 372, G > T	Нет ассоциации ⁸	51
		rs6779828 88 + 37047, G > A	Нет ассоциации ⁸	51

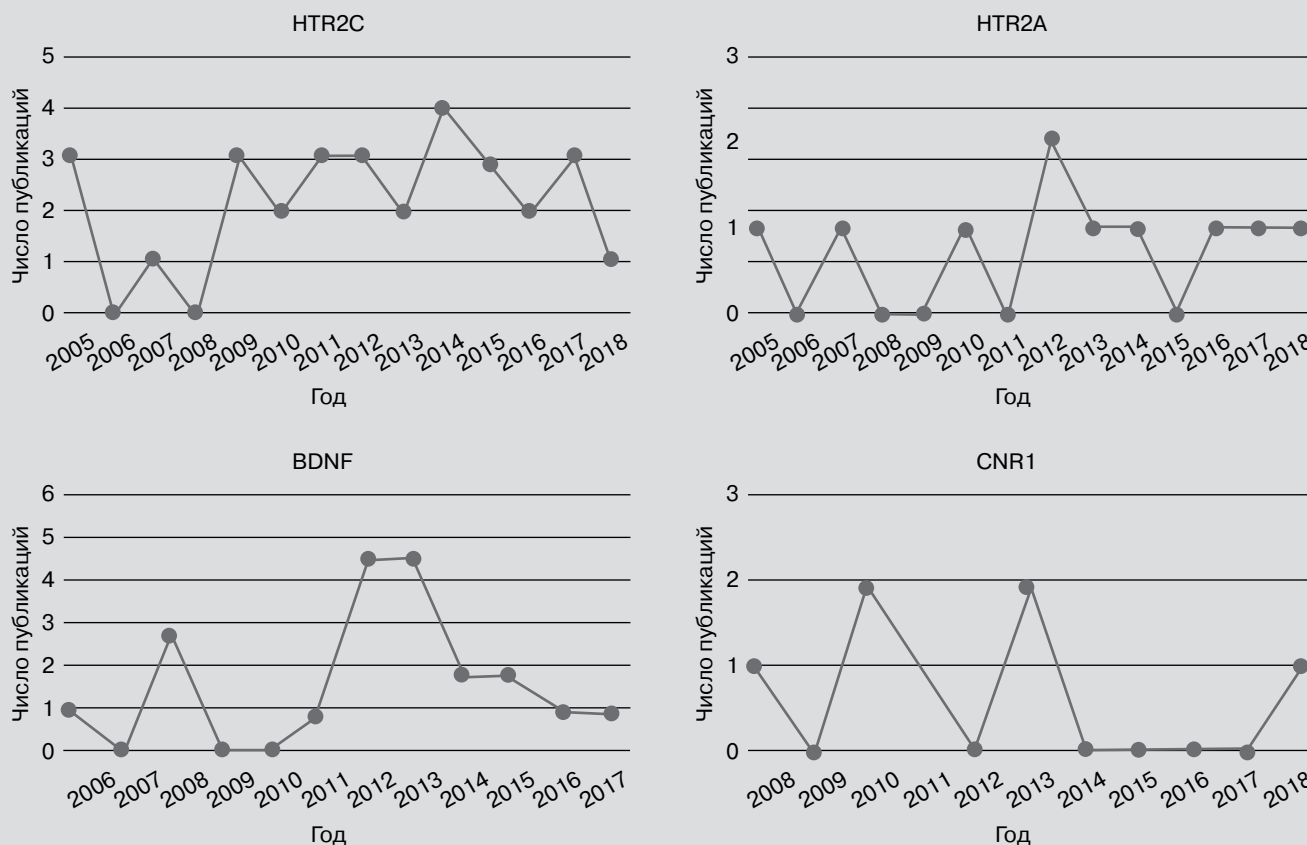
¹ По шкале PANSS.² В основном у мужчин.³ Доказана ассоциация только в афроамериканской группе.⁴ Доказана ассоциация только в европеоидной группе.⁵ По шкале BPOS, составляющей шкалы BPRS.⁶ По шкале BNEG, составляющей шкалы BPRS.⁷ Повышает риск возникновения припадков.⁸ Доказана ассоциация ОНП с шизофренией.

Рисунок 3. Динамика числа публикаций, освещающих результаты исследований ролей отдельных ОНП генов (по данным аналитического сервиса Scopus, 2019 г.)

эта ассоциация не подтвердилась [25, 27]. У носителей мажорного аллеля G rs6311 отмечается снижение терапевтического ответа на клозапин и повышение риска развития ФРШ [26]. Гаплотипная ассоциация ОНП rs6313 и rs6311 не обнаружена [25].

5-HT_{2C}-рецептор (HTR2C)

5-HT_{2C}-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_q-белком. Осуществляет возбуждающую нейротрансмиссию. ААП, включая клозапин, являются обратными агонистами данного подтипа рецепторов [28].

Данный рецептор кодируется геном *HTR2C*, расположенным на половой хромосоме Xq23. Такое расположение обуславливает различия в эффекте ОНП у мужчин и женщин.

Среди ОНП гена *HTR2C* (см. табл. 2) была выявлена ассоциация с ответом на терапию клозапином для rs3813929 (–759, C > T). Носители минорного аллеля T отличались сниженным уровнем редукции негативных и общих симптомов шизофрении по шкале PANSS [29]. Для ОНП rs6318 (68, G > T) ассоциации с эффективностью препарата не обнаружено [30, 31].

5-HT₃-рецептор (HTR3)

5-HT₃-рецептор является представителем семейства цис-петлевых лигандзависимых ионных каналов. Существует пять возможных субъединиц рецептора: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D}, 5-HT_{3E}. Пять субъединиц образуют ионный канал, проницаемый для ионов Na⁺, K⁺ и Ca²⁺. Клозапин наряду с некоторыми другими ААП является антагонистом данных рецепторов [32]. Среди субъединиц 5-HT₃-рецептора исследована роль в развитии ответа на терапию клозапином ОНП 5-HT_{3A} и 5-HT_{3B} (см. табл. 2).

Субъединица 5-HT_{3A} (HTR3A) кодируется геном *HTR3A*, расположенным на хромосоме 11q23.2. Результаты ассоциативных генетических исследований ОНП rs1062613 (24, T > C) гена *HTR3A* неоднозначны. В одной из работ была отмечена необходимость значительно более высоких суточных дозировок клозапина для носителей гомозиготного генотипа TT по мажорному аллелю [32]. Однако другое исследование выявило ассоциацию аллеля T с хорошим ответом на терапию препаратом [34]. Еще одна работа не показала ассоциации этого ОНП с эффективностью клозапина при шизофрении [33]. Такие кардинальные различия в результатах могут быть обусловлены популяционными различиями в исследуемых группах (первая работа была проведена в японской популяции).

Для ОНП rs2276302 (282 + 141, G > A) показана ассоциация мажорного аллеля G с повышением ответа на терапию клозапином [34], однако автор заявляет о значимости фармакогенетических особенностей только в комбинации с клиническими предикторами.

Субъединица 5-HT_{3B} (HTR3B) кодируется геном *HTR3B*, расположенным на хромосоме 11q23.2. Выявлена ассоциация мажорного аллеля G rs1176744 со снижением ответа на терапию клозапином [22].

5-HT₄-рецептор (HTR4)

5-HT₄-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_s-белком [32]. Данный рецептор кодируется геном *HTR4*, расположенным на хромосоме 5q32. Интерес для исследований представляли следующие ОНП: rs2278392 (353 + 6, G > A), rs3734119 (508 - 36, T > C) (см. табл. 2). Однако ассоциации с развитием эффекта клозапина при лечении пациентов с шизофренией не обнаружено [32].

5-HT₆-рецептор (HTR6)

5-HT₆-рецептор является трансмембранным метаботропным рецептором, связанным с G_s-белком. Данный рецептор осуществляет возбуждающую нейротрансмиссию в ЦНС. ААП, включая клозапин, являются антагонистами 5-HT-рецепторов [35].

Данный рецептор кодируется геном *HTR6*, расположенным на хромосоме 1p36.13. В настоящее время проведены ассоциативные генетические исследования одного ОНП у пациентов с шизофренией, получающих клозапин: rs1805054 (267, C > T) (см. табл. 2). Однако результаты разнились в зависимости от популяции. В китайской популяции была обнаружена ассоциация аллеля T с лучшим ответом на терапию препаратом [35]. В европеоидной группе пациентов ассоциации с развитием эффекта клозапина выявить не удалось [36].

Адренорецепторы

В аспекте прогнозирования эффективности клозапина при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования ОНП следующих генов-кандидатов, кодирующих рецепторы адренергической системы (см. табл. 2):

- ген *ADRA2A*, кодирующий α_{2A}-адренорецептор (ADRA2A), расположенный на хромосоме 10q25.2;
- ген *ADRB3*, кодирующий β₃-адренорецептор (ADRB3), расположенный на хромосоме 8p11.23.

В настоящее время не найдено ассоциации ОНП rs1800544 (–1252, G > C) гена *ADRA2A* и rs1048101 (1039, T > C) гена *ADRB3* с изменением уровня клозапина в крови и его эффективностью у пациентов, страдающих шизофренией [37].

Нейрексин-1 (NRXN1)

NRXN1 – представитель нейрексинов, мембранных белков в центральной нервной системе, играющих роль пресинаптических молекул клеточной адгезии, регулирующих активность нервной сети и нейротрансмиссии.

NRXN1 кодируется геном *NRXN1*, расположенным на хромосоме 2p16.3. Ранее было показано, что мутации и ОНП гена *NRXN1* могут играть роль в развитии различных психических расстройств, включая шизофрению [38, 52]. Также проведены исследования ассоциации носительства аллельных вариантов следующих ОНП этого гена с эффективностью клозапина и риском ФРШ: rs12467557 (772 + 12370,

T > C), rs10490162 (772 + 6983, A > G), rs1045881 (см. табл. 2). Результаты исследований rs12467557 согласуются друг с другом: выявлена ассоциация мажорного аллеля T с повышенной эффективностью клозапина [38, 39], а минорного аллеля C – с пониженной эффективностью и риском развития ФРШ [40]. Носители мажорного аллеля A rs10490162 имеют лучший клинический ответ на терапию клозапином [38]. Была показана ассоциация гомозиготного генотипа TT rs1045881 со снижением ответа на рассматриваемый препарат [40].

Интер- α -трипсин-ингибитор (*I α I*)

I α I – плазменный белок, ингибитор протеаз. Стоит из трех тяжелых цепей, выбранных из групп ITIN1, ITIN2, ITIN3 и ITIN4, а также из одной легкой цепи, выбранной из групп AMBP и SPINT2.

В процессе полногеномного поиска ассоциаций была обнаружена ассоциация кластера генов NEK4-ITIN1-ITIN3-ITIN4 с психическими расстройствами, такими как шизофрения. Позже была выявлена ассоциация с эффективностью клозапина ОНП гена тяжелой цепи 3 I α I – ITIN3, расположенного на хромосоме 3p21.1. Для носителей минорного аллеля A rs2535629 (789 + 112, G > A) (см. табл. 2) этого гена характерно более эффективное подавление негативных симптомов шизофрении по шкале BNEG во время терапии клозапином [41].

Каннабиноидный рецептор 1 (*CNR1*)

CNR1 – это каннабиноидный рецептор, связанный с G $_i$ -белком. Ранний дебют шизофрении, плохой прогноз и ответ на терапию антипсихотиками среди людей, употребляющих каннабис, послужили поводом для исследования каннабиноидной системы на предмет ассоциации тех или иных ОНП с эффективностью клозапина.

Данный рецептор кодируется геном *CNR1*, расположенным на хромосоме 6q15. У носителей мажорного аллеля G rs1049353 (1260, G > A) (см. табл. 2) этого гена была выявлена ассоциация со снижением эффективности клозапина и риском ФРШ [42].

Нейротрофический фактор мозга (*BDNF*)

BDNF – представитель нейротрофинов, веществ, стимулирующих и поддерживающих развитие нейронов. Есть сведения, что BDNF может играть роль в патогенезе шизофрении [43].

Данный белок кодируется геном *BDNF*, расположенным на хромосоме 11p14.1. Наиболее интересны ассоциативные исследования следующих ОНП этого гена с развитием эффекта клозапина: rs6265 (196, G > A), rs11030104 (25 – 4385, T > C), rs10501087, rs7934165 (–22 + 9910, C > T), rs1519480 (см. табл. 2). Выявленные тенденции не противоречат друг другу. Так, у больных шизофренией, носителей минорного аллеля A rs6265, отмечается снижение ответа на терапию клозапином [43], а у носителей мажорного аллеля G, наоборот, достигается хорошая эффективность препарата [44]. Лишь в одном исследовании не выяв-

лено ассоциации данного полиморфизма с развитием клинического эффекта на препарат [45]. Кроме того, показана ассоциация минорного аллеля C rs11030104 со сниженным ответом [43], а мажорного аллеля T, наоборот, с повышенным ответом на терапию препаратом [44]. Обладатели минорного аллеля C rs10501087 склонны к развитию резистентности к терапии клозапином [43].

Также для ОНП данного гена найдены гаплотипные ассоциации. Гаплотип C/C (ОНП rs7934165 и rs11030104 соответственно) ассоциирован со снижением эффективности клозапина, а гаплотип T/T этих же ОНП – с более выраженной редукцией негативных симптомов шизофрении, оцененных исследователями по шкале BNEG [44]. Носители гаплотипов C/A (ОНП rs11030104 и rs6265 соответственно) и A/A (ОНП rs6265 и rs1519480 соответственно) были склонны к пониженному ответу на терапию клозапином и повышению риска развития ФРШ [44].

Фосфатидилинозитол-5-фосфат-4-киназа 2 α -типа (*PIP4K2A*)

PIP4K2A – это фермент, катализирующий образование фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата, прекурсора двух мессенджеров фосфоинозитидных сигнальных путей. Данная сигнальная система может участвовать в патогенезе шизофрении и в развитии ответа на антипсихотики, в том числе на клозапин [46].

Данный фермент кодируется геном *PIP4K2A*, расположенным на хромосоме 10p12.2. В аспекте прогнозирования клинической эффективности клозапина при шизофрении проведены ассоциативные генетические исследования следующих ОНП: rs1409396 (492 + 1526, C > T), rs746203 (1036 + 192, G > A), rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 (см. табл. 2). У носителей минорного аллеля T rs1409396 выявлена ассоциация со снижением эффективности препарата [46].

Кроме того, показано, что большое число ранее изученных ОНП гена *PIP4K2A* участвуют в гаплотипной ассоциации: обладатели гаплотипа A/T/T/G/C/T (ОНП rs746203, rs10828317, rs709413, rs229662, rs11013052 и rs1409396 соответственно) склонны к худшему ответу на терапию препаратом и повышению риска ФРШ [46].

Фактор некроза опухоли альфа (*TNF- α*)

TNF- α является внеклеточным белком, представляющим многофункциональный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами, макрофагами, эозинофилами и нейронами. Дисрегуляция иммунной системы может играть роль в этиологии шизофрении [47].

Данный белок кодируется геном *TNFA*, расположенным на хромосоме 6p21.33. Интерес для исследований представляет ОНП rs1800629 (–488, G > A) (см. табл. 2) этого гена. Так, выявлена ассоциация носительства минорного аллеля A с повышенным ответом на терапию клозапином [48]. Однако другой группе исследователей обнаружить ассоциацию данного

ОНП с эффективностью препарата не удалось [47].

Гуанин-нуклеотид связывающий белок (G-белок)

G-белки – это семейство белков, внутриклеточных молекулярных переключателей, участвующих в передаче сигнала от внешних стимулов внутрь клетки. Составляют из трех субъединиц: α , β , γ [49].

Существуют доказательства, что ОНП гена бета-3 субъединицы G-белка (*GNB3*), расположенного на хромосоме 12p13.31, ассоциированы с ответом на антидепрессанты [53]. В связи с этим были проведены исследования на предмет ассоциации этих ОНП с эффективностью клозапина. Интересны несколько исследований ОНП rs5443 (825, C > T) (см. абл. 2) этого гена, которые продемонстрировали сопоставимые результаты. Применение клозапина у больных шизофренией, носителей гомозиготного генотипа CC по минорному аллелю более эффективно [49], в то время как носители мажорного аллеля T склонны к худшему ответу на терапию препаратом [50].

Киназа гликогенсинтазы 3 β (GSK3B)

GSK3B – это изоформа фермента киназы гликогенсинтазы, ответственного за фосфорилирование и инактивацию гликогенсинтазы. Сведения об измененных уровнях активности данного фермента у больных шизофренией послужили поводом для изучения ОНП кодирующего его гена в связи с эффективностью клозапина [51].

Данная изоформа фермента кодируется геном *GSK3B*, расположенным на хромосоме 3q13.33. Изучена ассоциация с эффективностью клозапина следующих ОНП этого гена: rs7624540 (814 – 13592, G > T), rs4072520 (478 – 372, G > T), rs6779828 (88 + 37047, G > A) (см. табл. 2). Однако ни в одном из проведенных исследований не выявлена ассоци-

ация носительства рассматриваемых ОНП с ответом на терапию препаратом [51], хотя была обнаружена ассоциация данных полиморфизмов с риском развития шизофрении в целом.

Заключение

Исследование полиморфизмов генов серотониновых рецепторов является перспективным для прогнозирования терапевтического ответа на клозапин и персонализированной оценки риска развития ФРШ [54]. Создание наиболее полной предиктивной генетической модели, включающей вышеперечисленные ОНП генов-кандидатов, позволит повысить эффективность терапии клозапином и снизить риск ФРШ. Сопоставимые результаты проанализированных нами исследований получены для носителей ОНП следующих генов: rs6295 *HTR1A*; rs6314 *HTR2A*; rs3813929 *HTR2C*; rs2276302 *HTR3A*; rs10490162 *NRXN1*; rs2535629 *ITIH3*; rs1049353 *CNR1*; rs10501087 *BDNF*; rs1409396 *PI4K2A*. Результаты ассоциативных генетических исследований других ОНП, представленных в настоящей статье, дают либо противоречивый, либо недостаточно значимый вклад в развитие терапевтического ответа на клозапин при лечении шизофрении. Данный факт может быть объяснен отсутствием единых (стандартизированных) критериев оценки эффективности терапии ААП у разных исследовательских групп, этнической гетерогенностью выборок, включением и исключением в гаплотипный анализ одних и тех же ОНП среди представленных работ, а также малым количеством пациентов в ряде исследований. Все вышеперечисленное объясняет необходимость проведения крупных многоцентровых исследований с единым дизайном, а также акцентирование внимания исследователей на особенности эффекта ОНП среди представителей различных этнических групп. Дальнейшее проведение проспективных многоцентровых ассоциативных генетических исследований позволит получить валидные фармакогенетические маркеры эффективности терапии клозапином с последующим внедрением их в реальную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29, No. 2. – P. 63–76.
- Weiss E.L., Longhurst J.G., Bowers M.B. et al. Olanzapine for treatment-refractory psychosis in patients responsive to, but intolerant of, clozapine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19, No. 4. – P. 378–380.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Annals of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 1.
- Точилев В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
- Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Wilson W.H. Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 7. – P. 951.
- Ashby Jr C.R., Edwards E., Harkins K.L. et al. Differential effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells: a microdialysis study // *European Journal of Pharmacology*. – 1989. – Vol. 166, No. 3. – P. 583.
- Meltzer H.Y., Nash J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacological Reviews*. – 1991. – Vol. 43, No. 4. – P. 587–604.
- Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review // *International Clinical Psychopharmacology*. – 2014. – Vol. 29, No. 2. – P. 63–76.
- Weiss E.L., Longhurst J.G., Bowers M.B. et al. Olanzapine for treatment-refractory psychosis in patients responsive to, but intolerant of, clozapine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19, No. 4. – P. 378–380.
- Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Annals of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 1.
- Тоцилов В.А., Кушнир О.Н. Клозапин – первый атипичный антипсихотик. Неиспользуемые возможности. Сообщение 1 // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2010. – № 3. – С. 8–10.
- Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клозапина при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
- Wilson W.H. Time required for initial improvement during clozapine treatment of refractory schizophrenia // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 7. – P. 951.
- Ashby Jr C.R., Edwards E., Harkins K.L. et al. Differential effect of typical and atypical antipsychotic drugs on the suppressant action of 2-methylserotonin on medial prefrontal cortical cells: a microdialysis study // *European Journal of Pharmacology*. – 1989. – Vol. 166, No. 3. – P. 583.
- Meltzer H.Y., Nash J.F. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors // *Pharmacological Reviews*. – 1991. – Vol. 43, No. 4. – P. 587–604.

9. Andree T.H., Mikuni M., Tong C.Y. et al. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin₂ receptors in rat cerebral cortex // *Journal of Neurochemistry*. – 1986. – Vol. 46, No. 1. – P. 191–197.
10. Nordström A.L., Farde L., Halldin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET // *Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 110, No. 3. – P. 365–367.
11. Farde L., Nordström A.L., Nyberg S. et al. D₁-, D₂-, and 5-HT₂-receptor occupancy in clozapine-treated patients // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 67–69.
12. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 1999. – Vol. 24, No. 2. – P. 141.
13. Grinshpoon A., Valevski A., Moskowitz M. et al. Beneficial effect of the addition of the 5-HT_{2A/2C} and α_2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients // *European Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, No. 6. – P. 388–390.
14. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 8. – P. 1092.
15. Bloom F.E., Morales M. The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders // *Neurochemical research*. – 1998. – Vol. 23, No. 5. – P. 653–659.
16. Maziade M., Raymond V., Cliche D. et al. Linkage results on 11Q21–22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 60, No. 6. – P. 522–528.
17. Levinson D.F., Mahtani M.M., Nancarrow D.J. et al. Genome scan of schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 6. – P. 741–750.
18. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
19. Suzuki T., Iwata N., Kitamura Y. et al. Association of a haplotype in the serotonin 5-HT₄ receptor gene (HTR4) with Japanese schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 121, No. 1. – P. 7–13.
20. Van Tol H.H.M., Seeman P. The dopamine D-receptor: A novel site for antipsychotic action // *Clinical Neuropharmacology*. – 1995. – Vol. 291, No. 15. – P. 59–66.
21. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A. et al. COMT Val158Met and 5-HT_{1A}-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // *Pharmacogenomics*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 35–44.
22. Gupta M., Jain S., Moily N.S. et al. Genetic studies indicate a potential target 5-HT_{3B} for Drug Therapy in Schizophrenia Patients // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2012. – Vol. 159, No. 8. – P. 1006–1008.
23. Arranz M.J., Collier D.A., Munro J. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine // *Neuroscience letters*. – 1996. – Vol. 217, No. 2–3. – P. 177–178.
24. Arranz M.J., Munro J., Sham P. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 1998. – Vol. 32, No. 2. – P. 93–99.
25. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y. et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 19, No. 2. – P. 123.
26. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine // *Molecular Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3, No. 1. – P. 61.
27. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W.Y. et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 1. – P. 57–60.
28. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Yang K.H. et al. Evidence for an Association between Polymorphism in the Serotonin-2A Receptor Variant (102T/C) and Increment of N100Amplitude in Schizophrenics Treated with Clozapine // *Neuropsychobiology*. – 2001. – Vol. 43, No. 2. – P. 79–82.
29. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X. et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 2. – P. 143–151.
30. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Clozapine response and the 5HT_{2C} Cys23Ser polymorphism // *Neuroreport*. – 1996. – Vol. 7, No. 13. – P. 2100–2102.
31. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D. et al. Association between clozapine response and allelic variation // *Neuroreport*. – 1995. – Vol. 7. – P. 169–72.
32. Ji X., Takahashi N., Saito S. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR_{3A}, HTR_{2A} and HTR₄) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neuroscience Letters*. – 2008. – Vol. 435, No. 2. – P. 95–98.
33. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
34. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A. et al. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR_{3A} gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 224, No. 3. – P. 441–449.
35. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Lin C.H. et al. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 6. – P. 1231–1233.
9. Andree T.H., Mikuni M., Tong C.Y. et al. Differential effect of subchronic treatment with various neuroleptic agents on serotonin₂ receptors in rat cerebral cortex // *Journal of Neurochemistry*. – 1986. – Vol. 46, No. 1. – P. 191–197.
10. Nordström A.L., Farde L., Halldin C. High 5-HT₂ receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET // *Psychopharmacology*. – 1993. – Vol. 110, No. 3. – P. 365–367.
11. Farde L., Nordström A.L., Nyberg S. et al. D₁-, D₂-, and 5-HT₂-receptor occupancy in clozapine-treated patients // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 1994. – Vol. 55. – P. 67–69.
12. Joobar R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 1999. – Vol. 24, No. 2. – P. 141.
13. Grinshpoon A., Valevski A., Moskowitz M. et al. Beneficial effect of the addition of the 5-HT_{2A/2C} and α_2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalized schizophrenic patients // *European Psychiatry*. – 2000. – Vol. 15, No. 6. – P. 388–390.
14. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine // *The American Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, No. 8. – P. 1092.
15. Bloom F.E., Morales M. The central 5-HT₃ receptor in CNS disorders // *Neurochemical research*. – 1998. – Vol. 23, No. 5. – P. 653–659.
16. Maziade M., Raymond V., Cliche D. et al. Linkage results on 11Q21–22 in Eastern Quebec pedigrees densely affected by schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics*. – 1995. – Vol. 60, No. 6. – P. 522–528.
17. Levinson D.F., Mahtani M.M., Nancarrow D.J. et al. Genome scan of schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, No. 6. – P. 741–750.
18. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
19. Suzuki T., Iwata N., Kitamura Y. et al. Association of a haplotype in the serotonin 5-HT₄ receptor gene (HTR4) with Japanese schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 121, No. 1. – P. 7–13.
20. Van Tol H.H.M., Seeman P. The dopamine D-receptor: A novel site for antipsychotic action // *Clinical Neuropharmacology*. – 1995. – Vol. 291, No. 15. – P. 59–66.
21. Bosia M., Lorenzi C., Pirovano A. et al. COMT Val158Met and 5-HT_{1A}-R-1019 C/G polymorphisms: effects on the negative symptom response to clozapine // *Pharmacogenomics*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 35–44.
22. Gupta M., Jain S., Moily N.S. et al. Genetic studies indicate a potential target 5-HT_{3B} for Drug Therapy in Schizophrenia Patients // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2012. – Vol. 159, No. 8. – P. 1006–1008.
23. Arranz M.J., Collier D.A., Munro J. et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine // *Neuroscience letters*. – 1996. – Vol. 217, No. 2–3. – P. 177–178.
24. Arranz M.J., Munro J., Sham P. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 1998. – Vol. 32, No. 2. – P. 93–99.
25. Masellis M., Basile V., Meltzer H.Y. et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients // *Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 19, No. 2. – P. 123.
26. Arranz M.J., Munro J., Owen M.J. et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine // *Molecular Psychiatry*. – 1998. – Vol. 3, No. 1. – P. 61.
27. Lin C.H., Tsai S.J., Yu Y.W.Y. et al. No evidence for association of serotonin-2A receptor variant (102T/C) with schizophrenia or clozapine response in a Chinese population // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 1. – P. 57–60.
28. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Yang K.H. et al. Evidence for an Association between Polymorphism in the Serotonin-2A Receptor Variant (102T/C) and Increment of N100Amplitude in Schizophrenics Treated with Clozapine // *Neuropsychobiology*. – 2001. – Vol. 43, No. 2. – P. 79–82.
29. Reynolds G.P., Yao Z., Zhang X. et al. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D₃ and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 2. – P. 143–151.
30. Malhotra A.K., Goldman D., Ozaki N. et al. Clozapine response and the 5HT_{2C} Cys23Ser polymorphism // *Neuroreport*. – 1996. – Vol. 7, No. 13. – P. 2100–2102.
31. Sodhi M.S., Arranz M.J., Curtis D. et al. Association between clozapine response and allelic variation // *Neuroreport*. – 1995. – Vol. 7. – P. 169–72.
32. Ji X., Takahashi N., Saito S. et al. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR_{3A}, HTR_{2A} and HTR₄) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population // *Neuroscience Letters*. – 2008. – Vol. 435, No. 2. – P. 95–98.
33. Gutiérrez B., Arranz M.J., Huezó-Díaz P. et al. Novel mutations in 5-HT_{3A} and 5-HT_{3B} receptor genes not associated with clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2002. – Vol. 58, No. 1. – P. 93–97.
34. Rajkumar A.P., Poonkuzhali B., Kuruvilla A. et al. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR_{3A} gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia // *Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 224, No. 3. – P. 441–449.
35. Yu Y.W.Y., Tsai S.J., Lin C.H. et al. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine // *Neuroreport*. – 1999. – Vol. 10, No. 6. – P. 1231–1233.

36. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. et al. Lack of association between the T → C 267 serotonin 5-HT₆ receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2001. – Vol. 47, No. 1. – P. 49–58.
37. Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // *Neuroscience Letters*. – 2000. – Vol. 280, No. 1. – P. 65–68.
38. Jenkins A., Apud J.A., Zhang F. et al. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, No. 9. – P. 2170.
39. Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Influence of neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms in clozapine response // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2010. – Vol. 25, No. 7–8. – P. 582–585.
40. Lett T.A., Tiwari A.K., Meltzer H.Y. et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 132, No. 2–3. – P. 121–124.
41. Brandt E.J., Lett T.A., Chowdhury N.I. et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response // *Schizophrenia research*. – 2016. – Vol. 176, No. 2–3. – P. 131–135.
42. Hamdani N., Tabeze J.P., Ramoz N. et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 18, No. 1. – P. 34–40.
43. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S. et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 146, No. 1–3. – P. 285–288.
44. Zai G.C., Zai C.C., Chowdhury N.I. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, No. 1. – P. 96–101.
45. Hong C.J., Yu Y.W.Y., Lin C.H. et al. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients // *Neuroscience Letters*. – 2003. – Vol. 349, No. 3. – P. 206–208.
46. Kaur H., Jajodia A., Grover S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, No. 7. – P. e102556.
47. Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W.Y. et al. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 65, No. 1. – P. 27–32.
48. Zai G., Müller D.J., Volavka J. et al. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 188, No. 2. – P. 171–182.
49. Müller D.J., De Luca V., Sicard T. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 5. – P. 525–531.
50. Kohlrusch F.B., Salatino-Oliveira A., Gama C.S. et al. G-protein gene 825C > T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics. – 2008. – Vol. 15, No. 5. – P. 1429–1436.
51. Souza R.P., Romano-Silva M. A., Lieberman J.A. et al. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response // *Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 200, No. 2. – P. 177.
52. Südhof T. C. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, No. 7215. – P. 903.
53. Zill P., Baghai T.C., Zwanzer P. et al. Evidence for an association between a G-protein $\beta 3$ -gene variant with depression and response to antidepressant treatment // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, No. 9. – P. 1893–1897.
54. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. – СПб.: Изд-во СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272 с.
36. Masellis M., Basile V.S., Meltzer H.Y. et al. Lack of association between the T → C 267 serotonin 5-HT₆ receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia // *Schizophrenia research*. – 2001. – Vol. 47, No. 1. – P. 49–58.
37. Bolonna A.A., Arranz M.J., Munro J. et al. No influence of adrenergic receptor polymorphisms on schizophrenia and antipsychotic response // *Neuroscience Letters*. – 2000. – Vol. 280, No. 1. – P. 65–68.
38. Jenkins A., Apud J.A., Zhang F. et al. Identification of candidate single-nucleotide polymorphisms in NRXN1 related to antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39, No. 9. – P. 2170.
39. Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Influence of neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms in clozapine response // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2010. – Vol. 25, No. 7–8. – P. 582–585.
40. Lett T.A., Tiwari A.K., Meltzer H.Y. et al. The putative functional rs1045881 marker of neurexin-1 in schizophrenia and clozapine response // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 132, No. 2–3. – P. 121–124.
41. Brandt E.J., Lett T.A., Chowdhury N.I. et al. The role of the ITIH3 rs2535629 variant in antipsychotic response // *Schizophrenia research*. – 2016. – Vol. 176, No. 2–3. – P. 131–135.
42. Hamdani N., Tabeze J.P., Ramoz N. et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 18, No. 1. – P. 34–40.
43. Zhang J.P., Lencz T., Geisler S. et al. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia // *Schizophrenia Research*. – 2013. – Vol. 146, No. 1–3. – P. 285–288.
44. Zai G.C., Zai C.C., Chowdhury N.I. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 39, No. 1. – P. 96–101.
45. Hong C.J., Yu Y.W.Y., Lin C.H. et al. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients // *Neuroscience Letters*. – 2003. – Vol. 349, No. 3. – P. 206–208.
46. Kaur H., Jajodia A., Grover S. et al. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, No. 7. – P. e102556.
47. Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W.Y. et al. No association of tumor necrosis factor alpha gene polymorphisms with schizophrenia or response to clozapine // *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 65, No. 1. – P. 27–32.
48. Zai G., Müller D.J., Volavka J. et al. Family and case-control association study of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene with schizophrenia and response to antipsychotic medication // *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 188, No. 2. – P. 171–182.
49. Müller D.J., De Luca V., Sicard T. et al. Suggestive association between the C825T polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit gene (GNB3) and clinical improvement with antipsychotics in schizophrenia // *European Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15, No. 5. – P. 525–531.
50. Kohlrusch F.B., Salatino-Oliveira A., Gama C.S. et al. G-protein gene 825C > T polymorphism is associated with response to clozapine in Brazilian schizophrenics. – 2008. – Vol. 15, No. 5. – P. 1429–1436.
51. Souza R.P., Romano-Silva M. A., Lieberman J.A. et al. Association study of GSK3 gene polymorphisms with schizophrenia and clozapine response // *Psychopharmacology*. – 2008. – Vol. 200, No. 2. – P. 177.
52. Südhof T. C. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease // *Nature*. – 2008. – Vol. 455, No. 7215. – P. 903.
53. Zill P., Baghai T.C., Zwanzer P. et al. Evidence for an association between a G-protein $\beta 3$ -gene variant with depression and response to antidepressant treatment // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, No. 9. – P. 1893–1897.
54. Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G. Введение в психофармакогенетику. – СПб.: Изд-во СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272 с.

Pharmacogenetic Aspects of the Effectiveness of Clozapine Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia

V.V. Kravtsov^{1, 2}, I.A. Filipov^{1, 2}, N.A. Shnayder¹, N.G. Neznanov¹, R.F. Nasyrova¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY:

The incidence of treatment-resistant schizophrenia (TRS) among psychiatric patients currently is estimated to be in the range of 20–40% and remains unchanged over the past decade. Among atypical antipsychotics only clozapine is known to have 30–60% efficacy in patients with TRS. **Purpose** of the study was to identify candidate genes, as well as study and systematization of data on the effect of SNPs on the effectiveness of clozapine therapy in resistant schizophrenia. **Methods.** Analysis of English and Russian-language literature by keywords was performed. Depth search was 1988–2018 years (30 years). Used the following databases: PubMed, MedLine, Web of Science Core Collection (Clarivate Analytics), Web Science, Russian Science Citation Index, Scopus, Scientific Research, Google Scholar, Oxford Press, eLIBRARY. **Results.** In total 41 SNPs of serotonin receptor genes isoforms HTR (1A, 2A, 2C, 3A, 3B, 4, 6), epinephrine receptor (ADRA2A, ADRB3) and the other SNPs associated with clozapine treatment efficiency was analyzed. An attempt to explain the contradictions obtained during the study was made.

Conclusion. SNPs of the serotonergic system genes are perspective markers of the therapeutic response to clozapine in TRS therapy. Univocal results at the moment were obtained only for rs6314 HTR2A. Other SNPs have either a controversial or insufficiently significant contribution to the development of a therapeutic response. It is necessary to conduct multi-center studies and pay more attention to features of the effect of SNP candidate genes among different ethnic groups.

KEY WORDS: clozapine, pharmacogenetic, schizophrenia, SNP, personalized medicine

CONTACT: nreginaf77@gmail.com