







КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА MEDICINE



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-7

УДК 616-08-035

Генетические предикторы эффективности и безопасности терапии клозапином (обзор)

Р.Ф. Насырова¹ , А.В. Кидяева^{1,2} , Н.В. Захарова¹ , Д.С. Пройдина³ ,
А.Ю. Кибирова^{2,4} , Н.А. Шнайдер^{1,5} 

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», ул. Бехтерева, д. 3, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация

² Государственное казённое учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца», наб. реки Мойки, д. 126, г. Санкт-Петербург, 190121, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», ул. Кирочная, д.41, г. Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», ул. Партизана Железняка, д. 1, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Автор для переписки: А.В. Кидяева (alla.kid@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Клозапин остается незаменимым антипсихотиком для пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, но его применение может индуцировать нежелательные реакции. Генетические особенности пациентов объясняют межиндивидуальную вариабельность концентрации клозапина в крови. Предсказать эффективность и безопасность клозапина может помочь предиктивное фармакогенетическое тестирование, определяющее носительство однонуклеотидных вариантов генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и транспорта. **Цель исследования:** Определить аллельные варианты генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и ключевые транспортеры клозапина, на основе анализа современной литературы. **Материалы и методы:** Поиск полнотекстовых статей проведен в библиографических базах PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. **Результаты:** Генотип AA *CYP1A2*1F* (rs762551) кодирует форму изофермента CYP1A2 с более высокой активностью в присутствии индуктора, такого как курение. Вариант

rs2472297 ассоциирован с более высокой активностью изофермента CYP1A2, в большей степени также в присутствии индуктора. Вариант *CYP1A2*1C* (rs2069514) ассоциирован со сниженной активностью изофермента CYP1A2 и повышением риска развития нежелательных реакций при приеме клозапина, а вариант *CYP3A4*22* (rs35599367) – со сниженной экспрессией этого изофермента. Противоречивы результаты ассоциативных исследований генотипа *CYP2C19*2/*2*. Не обнаружена связь полиморфизмов гена *CYP2D6* со скоростью метаболизма клозапина. Варианты изоферментов *UGT2B:GA* и *UGT1A4*3* не оказали влияния на эффективность клозапина, но были связаны с вариабельностью скорости глюкуронидации клозапина, что может влиять на его токсичность. Обнаружена достоверная связь между минорным аллелем C rs28379954 гена *NFIB* и сниженной концентрацией клозапина в крови, поэтому пациентам с генотипом rs1045642 CC требуются более высокие дозы этого антипсихотика для достижения тех же концентраций в плазме, что и пациентам с генотипами СТ или ТТ. У пациентов, являющихся носителями нефункциональных вариантов rs2032582 гена *ABCB1*, отмечался более низкий клиренс клозапина, а rs212090 гена *ABCC1* был связан с повышенным уровнем клозапина в сыворотке крови. Нефункциональные варианты rs2231142 гена *ABCG2*, по-видимому, сильнее всего влияют на экспозицию клозапина в головном мозге за счет значительного замедления его эффлюкса. **Заключение:** Генетические предикторы изменения скорости метаболизма и эффлюкса клозапина могут быть полезными для разработки персонализированных терапевтических стратегий при лечении психических расстройств с использованием клозапина.

Ключевые слова: клозапин; фармакогенетическое тестирование; однонуклеотидный вариант; фармакокинетика; фармакодинамика; безопасность; эффективность

Для цитирования: Насырова РФ, Кидяева АВ, Захарова НВ, и др. Генетические предикторы эффективности и безопасности терапии клозапином (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(3):462-480. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-7

Genetic predictors of efficacy and safety of clozapine therapy (review)

Regina F. Nasyrova^{1,2,3} , Alla V. Kidyayeva^{1,2} , Natalia V. Zakharova¹ , Darya S. Proydina³ , Alexandra Y. Kibirova^{2,4} , Natalia A. Shnayder^{1,5} 

¹ Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,
3 Bekhterev St., Saint Petersburg, 192019, Russia

² Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas,
126 Moika River Emb., Saint Petersburg, 190121, Russia

³ Almazov National Medical Research Center,
2 Akkuratova St., Saint Petersburg, 197341, Russia

⁴ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov,
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

⁵ Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia
Corresponding author: Alla V. Kidyayeva (alla.kid@mail.ru)

Abstract

Background: Clozapine remains an indispensable antipsychotic for patients with treatment-resistant schizophrenia, but its use can induce adverse drug reactions. Genetic characteristics of patients

explain interindividual variability in clozapine concentration in the blood. Predictive pharmacogenetic testing, which determines the carriage of single-nucleotide variants of genes encoding key enzymes of metabolism and transport, can help predict the efficacy and safety of clozapine for a specific patient. **The aim of the study:** To determine allelic variants of genes encoding key enzymes of metabolism and key transporters of clozapine, based on an analysis of modern literature. **Materials and methods:** A search for full-text articles was conducted in the bibliographic databases PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar. **Results:** The AA genotype of *CYP1A2*1F* (rs762551) encodes a form of the CYP1A2 isoenzyme with higher activity in the presence of an inducer, such as smoking. The rs2472297 variant is associated with higher activity of the CYP1A2 isoenzyme, to a greater extent also in the presence of an inducer. The *CYP1A2*1C* (rs2069514) variant is associated with reduced activity of the CYP1A2 isoenzyme and an increased risk of developing adverse drug reactions when taking clozapine, and the *CYP3A4*22* (rs35599367) variant is associated with reduced expression of this isoenzyme. The results of association studies of the *CYP2C19*2/*2* genotype are contradictory. No association was found between *CYP2D6* gene polymorphisms and the rate of clozapine metabolism. *UGT2B:GA* and *UGT1A4*3* isoenzyme variants did not affect the efficacy of clozapine, but were associated with variability in the rate of clozapine glucuronidation, which may affect its toxicity. A significant association was found between the minor C allele of rs28379954 of the *NFIB* gene and reduced blood clozapine concentrations, so patients with the rs1045642 CC genotype require higher doses of this antipsychotic to achieve the same plasma concentrations as patients with the CT or TT genotypes. Patients carrying nonfunctional variants of rs2032582 in the *ABCB1* gene had lower clozapine clearance, and rs212090 in the *ABCC1* gene was associated with increased serum clozapine levels. Nonfunctional variants of rs2231142 in the *ABCG2* gene appear to have the greatest impact on clozapine exposure in the brain by significantly slowing its efflux. **Conclusion:** Genetic predictors of changes in clozapine metabolism and efflux may be useful for developing personalized therapeutic strategies in the treatment of psychiatric disorders using clozapine.

Keywords: clozapine; pharmacogenetic testing; single nucleotide variant; pharmacokinetics; pharmacodynamics; safety; efficacy

For citation: Nasyrova RF, Kidyeva AV, Zakharova NV, et al. Genetic predictors of efficacy and safety of clozapine therapy (review). Research Results in Biomedicine. 2026;12(3):462-480. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-3-0-7

Введение. Резистентность к лечению пациентов с шизофренией остается актуальной проблемой, несмотря на современные достижения психофармакотерапии, и достигает 30% [1]. Единственным антипсихотиком с доказанной эффективностью при шизофрении, резистентной к терапии, в настоящее время является клозапин [2, 3, 4]. Это обусловлено уникальным сочетанием фармакодинамических и фармакокинетических свойств лекарственного средства (ЛС) [5]. Однако, в связи с широким спектром нежелательных реакций (НР) и связанной с этим необходимостью клинического и лабораторного мониторинга жизненно

важных показателей, клозапин назначают только 10-20% подходящих пациентов [6].

Терапевтический диапазон клозапина в крови варьирует от 350 до 600 нг/мл [2]. Уровень менее 350 нг/мл обуславливает плохой ответ на лечение и быстрый рецидив психического расстройства, а увеличение уровня выше 600 нг/мл связано с повышением риска НР. Наблюдается значительная межиндивидуальная вариабельность уровня клозапина в сыворотке крови. Например, у мужчин она ниже, чем у женщин [7, 8], а у лиц старше 45 лет выше, чем у более молодых пациентов [9]. Клозапин липофилен и откладывается в жировой ткани, что может объяснить снижение метаболизма

клозапина у лиц с ожирением [2]. Вероятно, наибольший вклад в вариабельность уровня клозапина в крови вносят генетически детерминированные различия в скорости его метаболизма в печени [10, 11].

Фармакогенетическое тестирование (ФГТ) может помочь определить индивидуальные генетические особенности метаболизма и эффлюкса (транспорта в направлении головной мозга – кровь) клозапина [12]. ФГТ позволяет определить носительство нефункциональных однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и белки-транспортеры клозапина, ассоциированных со снижением скорости его метаболизма и эффлюкса соответственно, и предсказать эффективность и безопасность его применения у конкретного пациента [13]. С учетом уникальной эффективности этого ЛС и необходимости его длительного приема желательно проводить предиктивное (до назначения клозапина) ФГТ, которое может помочь практикующим психиатрам выбрать оптимальную дозу клозапина для каждого пациента на основе его фармакогенетического профиля [14].

Цель исследования. Определить аллельные варианты генов, кодирующих ключевые ферменты метаболизма и ключевые транспортеры клозапина, на основе анализа современной литературы.

Материалы и методы исследования. Поиск статей проведен в библиографических базах PubMed, eLIBRARY.RU, Google Scholar без ограничения по времени публикации по ключевым словам: клозапин, фармакогенетическое тестирование, однонуклеотидный вариант (rs), фармакокинетика, фармакодинамика («clozapine», «pharmacogenetic testing», «single nucleotide variant» (rs), «pharmacokinetics», «pharmacodynamics») и их сочетаниям. В анализ включали все полнотекстовые статьи на английском и русском языках, содержащие результаты

проспективных и ретроспективных оригинальных исследований, исследований типа «случай–контроль», нарративных, систематических обзоров, метаанализов, описания клинических случаев. Первоначально было найдено 99 публикаций, 65 из них были исключены из анализа в связи с несоответствием цели обзора. Были проанализированы 34 публикации, соответствующих цели настоящего нарративного обзора (21 проспективное, 4 ретроспективных исследований, 4 нарративных обзора, 2 обзора клинических рекомендаций и 3 отчета о клинических случаях).

Результаты. Основным изоферментом Р-окисления клозапина до N-оксида *in vivo* считается изофермент 1A2 цитохрома P450 (CYP1A2), несмотря на способность некоторых других изоферментов (CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, FMO3) участвовать в окислении *in vitro* [15].

CYP1A2 – это ген, расположенный в хромосоме 15q24.1 и кодирующий гемотиолатмонооксигеназу, расположенную в эндоплазматическом ретикулуме. Как и у большинства изоферментов системы CYP450, его экспрессия у взрослых происходит, в основном, в печени. В кодирующей области гена этого цитохрома в настоящее время описан 41 гаплотип [16]. Роль CYP1A2 в метаболизме клозапина велика. Так, индукция CYP1A2 при курении и употреблении высоких доз кофеина снижает уровень клозапина в крови примерно на 20-30% [2, 9]. Ингибиторы CYP1A2 (провоспалительные цитокины, эстрогены) могут значительно повышать его уровень в крови и приводить к фатальным межлекарственным взаимодействиям [17, 18]. Исходя из этого, некурящим женщинам требуются самые низкие дозы клозапина, тогда как курящим мужчинам – самые высокие.

CYP1A2*1F (rs762551) присутствует в 67,1% из 125568 образцов, зарегистрированных в базе данных ОНВ Национального центра

биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information, NCBI) [16, 19]. В литературе существует некоторая путаница относительно обозначения этого ОНВ [20]. Большинство публикаций обозначают rs762551 как (-163)C>A [20], в том числе The Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB), но некоторые - как (-163)A>C [21]) и (-163)C>T [16].

Базовая активность изофермента одинакова у носителей и неносителей варианта *CYP1A2*1F*. Однако аллель A rs762551 ассоциирована с высокой индуцируемостью изофермента, характеризующейся его высокой активностью в присутствии индуктора, такого как курение [22]. У некурящих людей не замечена значимая разница в активности *CYP1A2* у носителей различных генотипов. Однако курящие носители гомозиготы AA имели в 1,6 раза более высокую активность *CYP1A2*, чем носители генотипов AC и CC [23, 24].

В исследовании Sangüesa E. и соавт. (2024) [25] 100 пациентов с шизофренией были разделены на две группы: с монотерапией клозапином (n=49) и политерапией клозапином и другими антипсихотиками (n=51). Значительное различие в фармакокинетических параметрах среди пациентов было связано с полиморфизмом гена *CYP1A2*. Курящие пациенты (>7 сигарет/день) с генотипом *1F/*1F гена *CYP1A2* значительно отличались по уровню клозапина в плазме и среднему отношению концентрации к дозе клозапина (p=0,029 и p=0,034 соответственно) по сравнению с генотипами *1/*1F и *1/*1. Пациенты с генотипом *1F/*1F (n=49) показали более низкие значения со значительными различиями между курящими (n=20) и некурящими (n=29) по дозе клозапина и общему отношению концентрации к дозе клозапина и норклозапина (p=0,002, p=0,035, p=0,046 и p=0,032 соответственно) [25].

Xu J.J. и соавт. (2024) [26] сообщили о случае китайского мужчины с

шизоаффективным расстройством, активного курильщика, не отвечающего на терапию клозапином (600 мг/сут). С помощью терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) было обнаружено низкое соотношение концентрации к дозе клозапина. В результате проведения ФГТ у пациента идентифицирован гомозиготный генотип *CYP1A2*1F/*1F*, ассоциированный со сверхбыстрым метаболизмом клозапина в печени. После добавления к терапии ингибитора изофермента *CYP1A2* (флувоксамина) уровень клозапина в плазме приблизился к референсному диапазону, а пациент достиг клинического улучшения [26]. Albitar O и соавт. (2024) на основании 270 образцов крови 33 участников зафиксировали, что носительство нефункционального ОНВ rs762551 гена *CYP1A2* (n=18) ассоциировано со снижением клиренса клозапина при однофакторном анализе [27], но авторы не оценивали статус курения у участников исследования.

Высокие дозы кофеина также могут играть роль индуктора *CYP1A2*. Среди некурящих пациентов при высоком потреблении кофеина (более 3 чашек кофе в день) гомозиготные носители генотипа AA rs762551 имели в 1,4 раза более высокую активность *CYP1A2*. При этом не было выявлено никаких различий в активности *CYP1A2* в зависимости от генотипа у людей, не употребляющих кофеин в больших количествах [23, 28].

Но стоит заметить, что влияние аллеля *CYP1A2*1F* на индуцируемость гена *CYP1A2* обнаружено при приеме клозапина, но не нашло подтверждения при приеме оланзапина [16].

*CYP1A2*1C (rs2069514)* представляет собой замену -(3860)G>A в гене *CYP1A2*, присутствует в 13,9% из 125568 образцов, зарегистрированных в базе данных ОНВ NCBI и связан со сниженной активностью изофермента *CYP1A2 in vivo* [16]. Ortega-Vázquez A и соавт. (2021) исследовали 48

взрослых мексиканских пациентов с резистентной шизофренией на монотерапии клозапином. Гомозиготный генотип *CYP1A2*1C/*1C* был связан с развитием клозапин-индуцированных НР (ОШ=3,55; 95% ДИ: 1,041-12,269, $p=0,043$) и риск их развития удваивался при сопутствующем употреблении алкоголя (ОШ=7,9; 95% ДИ: 1,473-42,369, $p=0,016$) [29]. Вариант *CYP1A2*1C*, по-видимому, связан с более высокими уровнями клозапина в сыворотке крови [30].

Pardiñas A.F. и соавт. (2019) обнаружили, что минорный аллель **T rs2472297** связан со снижением уровня клозапина в крови, примерно эквивалентным снижению дозы на 50 мг/день [31]. Lenk H.Ç. и соавт. (2023) исследовали влияние **rs2472297 C>T** на уровень клозапина в сыворотке у курящих и некурящих пациентов. В исследование ретроспективно было включено 526 пациентов из службы терапевтического мониторинга лекарственных средств Норвегии с известным статусом курения: 63,7% из них являлись курящими. У пациентов - носителей минорного аллеля **T rs2472297** концентрации клозапина с поправкой на дозу были снижены по сравнению с носителями, как среди курящих (-48%; $p<0,0001$), так и среди некурящих (-35%; $p=0,028$). При этом у курящих пациентов-носителей аллеля **T rs2472297** концентрации клозапина были на 66% ниже по сравнению с некурящими носителями этого аллеля ($p<0,0001$) [32].

Варианты **rs2069521** и **rs2069522** гена *CYP1A2* не обнаружили значимые корреляции с изменением фармакокинетики и уровнем клозапина в плазме крови [33].

Ген *CYP3A4* расположен в локусе хромосомы 7q22.1 и кодирует гемотиолатмонооксигеназу в эндоплазматическом ретикулуме. Изофермент *CYP3A4* экспрессируется у взрослых, в основном, в печени, и, в меньшей степени, в тонком кишечнике,

преимущественно, в двенадцатиперстной кишке [16]. В связи с индукцией *CYP3A4* во время беременности у беременных женщин выявлено незначительное снижение уровня клозапина в плазме [34]. Вариант *CYP3A4*22 (rs35599367)*, представляющий собой замену (15389)C>T в интроне 6, связан со сниженной экспрессией изофермента *in vivo* [35]. Этот ОНВ встречается в 3,2% из 125 568 образцов, зарегистрированных в базе данных ОНВ NCBI [16].

Исследование Jaquenoud Sirot E. и соавт. (2009) впервые продемонстрировало значительную роль *CYP2C19* в метаболизме клозапина *in vivo* [36]. Так, у медленных метаболизаторов (носителей гомозиготного генотипа **2/*2*) уровень клозапина в крови был в 2,3 раза выше ($p=0,036$), чем у экстенсивных (нормальных) метаболизаторов [36]. Однако, более позднее исследование Mansour K. и соавт. (2024) не выявили ассоциации варианта *CYP2C19*2* с клиренсом клозапина [37].

Продолжает обсуждаться роль изофермента *CYP2D6* в фармакокинетике клозапина. Высокополиморфный ген *CYP2D6* расположен в локусе 22q13.2 и кодирует гемотиолатмонооксигеназу в эндоплазматическом ретикулуме [16]. В кодирующей области этого гена описано 129 гаплотипов [16]. *CYP2D6* экспрессируется у взрослых, в основном, в печени, и, в меньшей степени, в тонком кишечнике, преимущественно, в двенадцатиперстной кишке [16]. Большинство исследований определяют роль *CYP2D6* в метаболизме клозапина как второстепенную [16]. Akamine Y. и соавт. (2017) среди 45 пациентов, получавших фиксированные дозы клозапина в течение четырех недель, не выявили существенных различий в отношении концентрации к дозе клозапина и N-десметилклозапина среди носителей генотипов *CYP2D6*2*, *CYP2D6*5* и *CYP2D6*10* [15]. Lee S.T. и соавт. (2012) отобрали 96 корейцев с

шизофренией, принимавших клозапин в постоянной дозе. Вариант **rs1135840** гена *CYP2D6* не показал ассоциации с уровнем клозапина в крови [33]. Также не обнаружено влияния гена *CYP2D6* на фармакокинетику клозапина в исследовании Jaquenoud Sirot E. и соавт. (2009) [36].

Исследования *in vivo* показывают, что определенную роль в фармакокинетике клозапина может играть изофермент *CYP3A43* [38]. При этом, не выявлено существенных различий в концентрациях клозапина и N-десметилклозапина среди носителей генотипов *CYP3A5* [36], в том числе, *CYP3A5*3* [15]. Также на фармакокинетику клозапина не влияют полиморфизмы генов *CYP2B6*, *CYP2C9* и *CYP3A7* [36].

Глюкуронидация является важным путем метаболизма клозапина, но влияние различных полиморфизмов фермента уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансфераз (**UGT**) на эффективность и метаболизм клозапина *in vivo* неясно. Smith R.L. и соавт. (2022) [39] исследовали образцы сыворотки 79 пациентов в Норвегии. У этих пациентов были генотипированы следующие варианты гена *UGT*: гаплотип *UGT2B:GA* (определен как *rs1513559A>G* и *rs416593T>A*) и *UGT1A4*3* (*rs2011425T>G*). Ни один из изученных генотипов не оказал значительного влияния на концентрацию клозапина ($p>0,05$). В то же время экспозиция метаболита клозапина – N+-глюкуронида – не изменилась у носителей аллеля *UGT1A4*3* по сравнению с носителями этого аллеля ($p=0,28$), но значительно снизилась у гетерозиготных (-50%, $p=0,016$) и гомозиготных носителей (-70%, $p=0,021$) минорного аллеля *UGT2B:GA* по сравнению с носителями *UGT2B:AT/AT* соответственно [39].

Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), проведенное Smith R.L. и соавт. (2020) [40], включало 10283 образцов сыворотки 484 пациентов,

принимавших клозапин в постоянной дозе. Была обнаружена достоверная связь между **rs28379954** (частота минорного аллеля С – 4,1%; 7,6% носителей гетерозиготного генотипа СТ в популяции) в гене, кодирующем **ядерный фактор 1 типа В (NFIB)** и сниженной концентрацией клозапина в сыворотке ($p = 1,68 \times 10^{-8}$, бета = -0,376; объясненная дисперсия 7,63%). При этом, не выявлена значимая связь между *rs28379954* и уровнем N-десметилклозапина ($p = 5,63 \times 10^{-5}$). Доля образцов сыворотки с уровнем клозапина менее 300 нмоль/л была значительно выше у носителей минорного аллеля С *rs28379954* [12,0% (95% ДИ: 9,4-14,7)] по сравнению с неносителями [6,2% (95% ДИ: 5,7-6,8), $p < 0,001$] [40].

Полученные результаты были подтверждены в исследовании Lenk H.Ç. и соавт. (2022) [32]. Авторы исследовали ассоциацию ОНВ *rs28379954 T>C* гена *NFIB* с уровнем клозапина в сыворотке у 335 курящих и 190 некурящих норвежцев. У пациентов, носителей минорной аллели *rs28379954*, отношение концентрации к дозе клозапина было ниже по сравнению с неносителями, как среди курящих пациентов (-48%; $p < 0,0001$), так и некурящих (-35%; $p = 0,028$) [32].

Роль флавиносодержащих монооксигеназ (FMO) в метаболизме клозапина пока мало изучена. Согласно исследованию Wagmann L. и соавт. (2016), изофермент FMO3 участвует в образовании менее чем 5% клозапин N-оксида [41].

Исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии клозапина, меченного C^{11} , показало, что он эффективно транспортируется через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в головной мозг при внутривенном введении [42], однако, ответственные за его транспорт переносчики не были идентифицированы.

Ген *ABCB1* (ATP-binding cassette subfamily B member 1) расположен в локусе 7q21.12 и кодирует Р-гликопротеин (P-gp),

являющийся членом подсемейства MDR/TAP, входящего в суперсемейство белков-транспортёров ABC. P-gp имеет большое количество субстратов и выводит молекулы ЛС через ГЭБ в направлении головной мозг - кровь, а также из кровотока в желудочно-кишечный тракт, желчь и мочу. Его экспрессия у взрослых происходит в основном в надпочечниках, кишечнике, печени, почках и головном мозге [16]. Три ОНВ (rs1045642, rs2032582 и rs1128503) гена *ABCB1* исследованы в ассоциации с антипсихотической эффективностью с положительными результатами несмотря на то, что данные о генотипах/аллелях риска частично противоречивы. Эти ОНВ образуют гаплотип, ассоциированный со снижением экспрессии гена *ABCB1* и снижением функциональной активности P-gp [43].

ОНВ rs1045642 представляет замену (3435)C>T в экзоне 26 гена *ABCB1*. Он присутствует в 50,2% из 246 062 образцов, зарегистрированных в базе данных ОНВ NCBI и связан с пониженной экспрессией гена *ABCB1* [16]. Гомозиготные носители аллеля T rs1045642 имели повышенные уровни клозапина и норклозапина в сыворотке ($p=0,054$) [44]. В исследовании 200 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией было установлено, что гетерозиготный генотип СТ *ABCB1* был более распространен в группе пациентов, ответивших на лечение клозапином, в то время как минорный гомозиготный генотип ТТ *ABCB1* был распространен в группе пациентов, не ответивших на лечение [45], а уровень клозапина в плазме носителей генотипа ТТ был в 1,6 раза выше, чем у носителей генотипа СС ($p=0,046$) [36].

Пациенты-носители минорной аллели А rs2032582 (2677T>G/A), показывали более низкий клиренс клозапина в однофакторном анализе ($n=12$) [27].

Также, в эффлюксе клозапина, вероятно, принимает участие белок-транспортёр *ABCC1* [44]. Piatkov I. и соавт.

(2017) обнаружили, что гомозиготный минорный аллель А rs212090 гена *ABCC1* был связан с повышенным уровнем клозапина и норклозапина в сыворотке ($p=0,054$ и $0,010$ соответственно) [44].

Вариант rs2231142 гена *ABCG2* (421C>A), по-видимому, сильнее всего влияет на экспозицию клозапина в головном мозге. Активность эффлюкса клозапина через ГЭБ *in vivo* у носителей минорного гомозиготного генотипа 421AA оценивается примерно в 23% от таковой у носителей мажорного гомозиготного генотипа 421CC [46, 47].

В экспериментах *in vitro* клозапин взаимодействовал с транспортёрами SLC22A2 и SLC22A3 [9]. Высказана гипотеза, что его транспорт в печени может осуществляться с участием транспортного белка SLC22A1 [9]. Dickens D. и соавт. (2018) провели исследования с использованием клеточных линий с повышенной экспрессией белков-транспортёров и опосредованного siRNA нокдауна транспортёров в эндотелиальных клетках головного мозга человека (hCME C/D3) и показали, что клозапин не является субстратом транспортёров OCT1 (SLC22A1), OCT3 (SLC22A3), OCTN1 (SLC22A4), OCTN2 (SLC22A5), ENT1 (SLC29A1), ENT2 (SLC29A2) и ENT4/PMAT (SLC29A4), а также клозапин не является ни субстратом, ни ингибитором транспортёров OATP1B1 и OATP1B3 [47].

Обсуждение В целом, доза ЛС, возраст, пол пациента и интенсивность курения объясняют примерно 50% вариабельности уровня клозапина в плазме крови, а остальные 50% ассоциированы с генетически детерминированной межиндивидуальной вариабельностью активности изоферментов, метаболизирующих этот ЛС [7], и белков-транспортёров, участвующих в его эффлюксе [48]. Кроме того, существуют этнические различия в метаболизме и эффлюксе клозапина, что объясняется дрейфом генов и различной этнической

частотой низкофункциональных и высокофункциональных ОНВ кандидатных генов, кодирующих ключевые ферменты и белки-транспортеры, участвующие в фармакокинетике и фармакодинамике клозапина. Существует пять основных групп ДНК-предков: африканцы, европейцы (и западноазиаты), азиаты (определяемые Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) как люди, чье происхождение географически простирается от Пакистана до Японии), океанийцы и коренные жители Америки. Азиаты и их потомки, коренные жители Америки, имеют более низкую активность изофермента *CYP1A2* и нуждаются в более низких (или минимальных) терапевтических дозах клозапина, чем европейцы, чтобы достичь его целевой уровень в крови по данным ТЛМ. Люди из Океании отделились от азиатов до отделения восточноазиатов. На основании ограниченного исследования и клинического опыта, а также до тех пор, пока не появятся дополнительные исследования, представляется разумным полагать, что людям из Океании могут потребоваться стартовые дозы и скорость титрования клозапина, аналогичные таковым у пациентов европейского происхождения. Значимых исследований ТЛМ клозапина у пациентов африканского происхождения не найдено [2], но показано, что клиренс клозапина был ниже у африканцев к югу от Сахары (n=4) и выше у европеоидов (n=9), чем у азиатов (n=20) [27].

Наиболее изученным ОНВ, связанный с изменением скорости метаболизма клозапина, представляется *CYP1A2*1F* (rs762551), а также его мажорный гомозиготный генотип AA, ассоциированный с формой изофермента с более высокой активностью в присутствии индуктора, такого как, например, курение [22-26].

ОНВ rs2472297 связан с более высокой активностью изофермента *CYP1A2*, больше у курящих [31]. Курящим пациентам, которые являются носителями минорного генотипа ТТ rs2472297 *CYP1A2* могут потребоваться в три раза более высокие дозы для предотвращения риска недостаточной эффективности терапии клозапином [32].

*CYP1A2*1C* (rs2069514) связана со сниженной активностью изофермента *CYP1A2* и повышением риска развития НР при приеме клозапина [16, 30]. Предиктивное генотипирование *CYP1A2* может использоваться для коррекции дозы клозапина и улучшения терапевтического ответа у пациентов с резистентной к лечению шизофренией. Рабочая группа по фармакогенетике Королевской ассоциации фармацевтов Нидерландов (DPWG) в мае 2021 года опубликовала документ с рекомендациями корректировать дозу клозапина в зависимости от носительства одной или двух аллелей *CYP1A2*1C* [49], но уже в следующем 2022 году данная рекомендация была отменена [49].

Со сниженной экспрессией изофермента *CYP3A4* ассоциирована минорная аллель *CYP3A4*22* (rs35599367) [35]. Противоречива роль носительства гомозиготного генотипа *CYP2C19*2/*2*: согласно результатам одних авторов [36], этот генотип ассоциирован с замедлением метаболизма клозапина; согласно другим [37] – ассоциация отсутствует.

В найденных нами исследованиях не обнаружена связь ОНВ гена *CYP2D6* со скоростью метаболизма клозапина [15, 33, 36]. Рабочая группа DPWG (2023) также не сформулировала рекомендации для гена *CYP2D6* и клозапина [49]. Другие авторы не видят целесообразности для дозирования клозапина в использовании ФГТ любых генов, в том числе *CYP1A2* и *CYP2D6* [2, 49]. Вероятно, на данный момент только в одобренной FDA инструкции по применению клозапина (ClozarilTM), указано, что может возникнуть

необходимость в снижении его дозы у пациентов со сниженной активностью изофермента CYP2D6, поскольку у таких людей могут развиваться более высокие, чем ожидалось, уровни клозапина в крови при приеме среднетерапевтических доз [50]. Интересно, что другие изоферменты метаболизма клозапина в инструкции не упоминаются.

Варианты генов *UGT2B:GA* и *UGT1A4*3* не оказали влияния на эффективность клозапина, но были связаны с различиями в глюкуронировании ЛС. Последнее может иметь потенциальное значение для безопасности клозапина, поскольку уровни метаболита N+-глюкуронида могут отражать образование и утилизацию реактивных метаболитов, связанных с токсичностью клозапина [39].

GWAS позволило обнаружить достоверную связь между носителями минорного аллеля C rs28379954 гена *NFIB* и сниженным уровнем клозапина в сыворотке [32, 40], что делает этот биомаркер новым генетическим предиктором ответа на терапию клозапином.

Средняя доза клозапина и распределение частоты генотипов rs1045462 гена *ABCB1* значительно

различались среди пациентов, ответивших на лечение клозапином, и среди пациентов, не ответивших на лечение ($p < 0,05$) [45]. Пациентам с гомозиготным мажорным генотипом CC rs1045642 требуются более высокие дозы клозапина для достижения тех же концентраций в плазме, что и пациентам с генотипами CT или TT [51]. У пациентов-носителей минорной аллели rs2032582 гена *ABCB1*, отмечался более низкий клиренс клозапина [27]. Минорный гомозиготный генотип rs212090 гена *ABCC1* был связан с повышенным уровнем клозапина в сыворотке крови [44]. Минорный гомозиготный генотип rs2231142 гена *ABCG2*, по-видимому, сильнее всего влияет на экспозицию клозапина в головном мозге, значительно замедляя его эффлюкс [46, 47]. Это может позволить рассматривать эти ОНВ в качестве потенциальных предикторов ответа на терапию клозапином. Однако, необходимы дополнительные исследования для выяснения роли полиморфизма трансмембранных белков-транспортеров в фармакокинетике клозапина и клиническом ответе.

Результаты нашего исследования представлены в таблице.

Таблица (начало)

Влияние однонуклеотидных вариантов генов, участвующих в метаболизме и транспорте клозапина, на его концентрацию в крови

Beginning of Table

The influence of single nucleotide variants of genes involved in the metabolism and transport of clozapine on its concentration in the blood

Ген	Однонуклеотидный вариант	Минорная аллель	Влияние на концентрацию клозапина в крови	Ссылки
<i>CYP1A2</i>	*1F (rs762551)	A	снижение в присутствии индуктора (никотин, кофеин)	[22, 23, 25, 26, 28]
	*1C (rs2069514)	A	повышение	[16, 27]
	rs2472297	T	снижение	[31, 32]
	rs2069521	A	не обнаружено	[33]
	rs2069522	C	не обнаружено	[33]
<i>CYP3A4</i>	*22 (rs35599367)	T	повышение	[35]
<i>CYP2C19</i>	*2	-	повышение	[36]
		-	не обнаружено	[37]
<i>CYP2D6</i>	*2	-	не обнаружено	[15]
	*5	-	не обнаружено	[15]

Таблица (окончание)

**Влияние однонуклеотидных вариантов генов, участвующих
в метаболизме и транспорте клозапина, на его концентрацию в крови**

End of Table

**The influence of single nucleotide variants of genes involved in the metabolism and transport
of clozapine on its concentration in the blood**

Ген	Однонуклеотидный вариант	Минорная аллель	Влияние на концентрацию клозапина в крови	Ссылки
	*10	-	не обнаружено	[15]
	rs1135840	G	не обнаружено	[33]
<i>CYP3A5</i>	*3 (rs776746)	G	не обнаружено	[15, 36]
<i>UGT2B</i>	rs1513559	G	не обнаружено (обнаружено снижение N+-глюкуронида)	[39]
	rs416593	A		
<i>UGT1A4</i>	*3 (rs2011425)	G	не обнаружено	[39]
<i>NFIB</i>	rs28379954	C	снижение	[32, 40]
<i>ABCB1</i>	rs1045642	T	повышение	[44]
	rs2032582	A	повышение	[27]
<i>ABCC1</i>	rs212090	A	повышение	[44]
<i>ABCG2</i>	rs2231142	A	повышение	[46, 47]

Примечание: *CYP1A2* – ген изофермента 1A2 цитохрома P450; *CYP3A4* – ген изофермента 3A4 цитохрома P450; *CYP2C19* – ген изофермента 2C19 цитохрома P450; *CYP2D6* – ген изофермента 2D6 цитохрома P450; *CYP3A5* – ген изофермента 3A5 цитохрома P450; *UGT2B* – ген уридиндифосфат-глюкоронилтрансферазы 2B; *UGT1A4* – ген уридиндифосфат-глюкоронилтрансферазы 1A4; *NFIB* – ген ядерного фактора 1 типа B; *ABCB1* – ген белка-транспортера P-гликопротеина; *ABCC1* – ген белка 1, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью; *ABCG2* – ген белка устойчивости рака молочной железы.

Note: *CYP1A2* – cytochrome P450 isoenzyme 1A2 gene; *CYP3A4* – cytochrome P450 isoenzyme 3A4 gene; *CYP2C19* – cytochrome P450 isoenzyme 2C19 gene; *CYP2D6* – cytochrome P450 isoenzyme 2D6 gene; *CYP3A5* – cytochrome P450 isoenzyme 3A5 gene; *UGT2B* – uridine diphosphate-glucuronyltransferase 2B gene; *UGT1A4* – uridine diphosphate-glucuronyltransferase 1A4 gene; *NFIB* – nuclear factor 1 type B gene; *ABCB1* – P-glycoprotein transporter protein gene; *ABCC1* – multidrug resistance-associated protein 1 gene; *ABCG2* – breast cancer resistance protein gene.

Знание генетически-детерминированных индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики у пациента с шизофренией до начала терапии может быть полезным при принятии решений о дозировке и темпов титрации клозапина [52, 53]. Несмотря на то, что ФГТ все больше внедряется в психиатрическую практику в связи с разработкой и повышением доступности скрининговых и расширенных ФГТ панелей, предиктивное ФГТ все еще не имеет широкого распространения. Большинство психиатров продолжает подбирать дозу клозапина эмпирически или использует реактивное ФГТ у пациентов с длительным анамнезом НР и/или терапевтической резистентности к клозапину [54], хотя предиктивное ФГТ экономически и клинически более

целесообразно. Подбор оптимальной дозы клозапина, основанный на результатах предиктивного ФГТ, позволяет предупредить развитие НР и повысить эффективность терапии, а также снизить экономические затраты на лечение [55].

Заключение Представленный обзор подтверждает, что ОНВ генов, кодирующих ключевые изоферменты и белки-транспортеры, участвующие в метаболизме и транспорте клозапина соответственно, могут существенно влиять на его концентрацию в крови и головном мозге. Разработка фармакогенетической панели ОНВ генов, достоверно влияющих на концентрацию клозапина в крови, и применение ее в клинической практике перед назначением клозапина позволит врачу-психиатру точнее подобрать дозу этого антипсихотика пациенту. Снижение

дозы клозапина пациентам с медленным метаболизмом и эфлюксом минимизирует риск развития нежелательных реакций, в то время как повышение дозы клозапина пациентам с быстрым метаболизмом и при наличии индуктора ферментов повысит эффективность терапии.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):38-47. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>
2. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(2):73-86. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
3. Keepers GA, Fochtman LJ, Anzia JM, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(9):868-872. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] [дата обращения: 24.09.2024]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BB%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D0%B%D0%B8%D0%BD&m=INN>
5. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A, et al. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(1):174-183. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160606093602>
6. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:609240. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>
7. Hassab Errasoul A, Alarabi MA. Factors predicting serum clozapine levels in Middle Eastern patients: an observational study. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):269. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03910-6>
8. Gorobets LN, Semenova ND, Litvinov AV. Application of antipsychotic medication: Gender differences in tolerance and medication response. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):57-66. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-57-66>
9. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2018;28(9):214-222. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000347>
10. Negay NA. Welcome to Personalized Psychiatry and Neurology. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):1-2. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-1-2>
11. Clozapine. DrugBank [Электронный ресурс] [дата обращения: 20.02.2024]. URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00363>
12. Avilov AY, Kidyaeva AV, Vaiman EE. Predictive pharmacogenetic testing in psychiatry: Pros and cons. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(1):40-49. DOI: <https://doi.org/10.52667/10.52667/2712-9179-2024-4-1-40-49>
13. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-Induced QT prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):78-83. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83>
14. Strelnik AI, Romanov DV, Strelnik SN. Generalized anxiety disorder therapy, associated with pronounced side effects, and prospects for the use of pharmacogenetic testing: Case report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-59-65>
15. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, et al. Quantification of the steady-state

- plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017;54(6):677-685. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563216686377>
16. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, et al. Review: Influence of the CYP450 genetic variation on the treatment of psychotic disorders. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(18):4275. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10184275>
17. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, et al. Ciprofloxacin and clozapine: a potentially fatal but underappreciated interaction. *Case Reports in Psychiatry*. 2016;2016:5606098. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5606098>
18. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenoconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(3):400-410. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061093>
19. Mahdavi S, Palatini P, El-Sohemy A. CYP1A2 genetic variation, coffee intake, and kidney dysfunction. *JAMA Network Open*. 2023;6(1):e2247868. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.47868>
20. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Nebert DW. Coffee, myocardial infarction, and CYP nomenclature. *JAMA*. 2006;296(7):764-765. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.296.7.764-b>
21. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, et al. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295(10):1135-1141. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.10.1135>
22. Wang L, Hu Z, Deng X, et al. Association between common CYP1A2 polymorphisms and theophylline metabolism in non-smoking healthy volunteers. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2013;112(4):257-263. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12038>
23. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, et al. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47(4):445-449. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x>
24. Sangüesa E, Cirujeda C, Concha J, et al. Exploring the usefulness of plasma level determination and pharmacogenetics for patients treated with clozapine. *Personalized Medicine*. 2022;19(3):181-192. DOI: <https://doi.org/10.2217/pme-2021-0029>
25. Sangüesa E, Fernández-Egea E, Concha J, et al. Impact of pharmacogenetic testing on clozapine treatment efficacy in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biomedicines*. 2024;12(3):597. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030597>
26. Xu JJ, Xiao C, Pan Y, et al. Utilizing plasma drug levels and genetic testing to achieve optimal treatment response in a patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Bipolar Disorders*. 2024;26(1):95-97. DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13385>
27. Albitar O, Harun SN, Sheikh Ghadzi SM. Semi-physiological pharmacokinetic model of clozapine and norclozapine in healthy, non-smoking volunteers: the impact of race and genetics. *CNS Drugs*. 2024;38(7):571-581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>
28. Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, et al. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(7):697-703. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0823-4>
29. Ortega-Vázquez A, Mayen-Lobo YG, Dávila-Ortiz de Montellano DJ, et al. Alcohol intake potentiates clozapine adverse effects associated to CYP1A2*1C in patients with refractory psychosis. *Drug Development Research*. 2021;82(5):685-694. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21774>
30. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, et al. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(5):697-704. DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
31. Pardiñas AF, Nalmpanti M, Pocklington AJ, et al. Pharmacogenomic variants and drug interactions identified through the genetic analysis of clozapine metabolism. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(6):477-486. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18050589>
32. Lenk HÇ, Løvsletten Smith R, O'Connell KS, et al. Impact of NFIB and CYP1A variants on clozapine serum concentration-A retrospective naturalistic cohort study on 526 patients with known smoking habits. *Clinical and Translational Science*. 2023;16(1):62-72.

DOI <https://doi.org/10.1111/cts.13422>

33. Lee ST, Ryu S, Kim SR, 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012;32(4):441-448. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>

34. Westin AA, Brekke M, Molden E, et al. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;103(3):477-484. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.770>

35. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, et al. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping recommendations: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2023;25(9):619-629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.06.008>

36. Sirot EJ, Knezevic B, Morena GP, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(4):319-326. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181acc372>

37. Mansour K, Fredj NB, Ammar H, et al. Exploring clozapine pharmacokinetics in Tunisian schizophrenic patients: A population-based modelling approach investigating the impact of genetic and non-genetic variables. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2024;134(6):805-817. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.14009>

38. Okon-Rocha E, Ramudo-Cela L, Taylor D. Genetic analysis of clozapine metabolism in a patient with subtherapeutic clozapine plasma concentrations-the importance of CYP3A5: a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022;42(6):604-606. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001615>

39. Smith RL, Wollmann BM, Kausberg M, et al. Effects of a novel UGT2B haplotype and UGT1A4*3 allele variants on glucuronidation of clozapine in vivo. *Current Drug Metabolism*. 2022;23(1):66-72. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200223666220201152953>

40. Smith RL, O'Connell K, Athanasiu L, et al. Correction: Identification of a novel polymorphism associated with reduced clozapine concentration in schizophrenia patients-a genome-wide association study adjusting for smoking habits. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):366. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01061-4>

41. Wagmann L, Meyer MR, Maurer HH. What is the contribution of human FMO3 in the N-oxygenation of selected therapeutic drugs and drugs of abuse? *Toxicology Letters*. 2016;258:55-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.06.013>

42. Park HS, Kim E, Moon BS, et al. In vivo tissue pharmacokinetics of carbon-11-labeled clozapine in healthy volunteers: a positron emission tomography study. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. 2015;4(5):305-311. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.38>

43. Moons T, de Roo M, Claes S, et al. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1193-1211. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>

44. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2017;10:235-242. DOI: <https://doi.org/10.2147/pgpm.s142314>

45. Naveen M, Patil AN, Pattanaik S, et al. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;48:101918. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101918>

46. Tanaka Y, Kitamura Y, Maeda K, et al. Quantitative analysis of the ABCG2 c.421C>A polymorphism effect on in vivo transport activity of breast cancer resistance protein (BCRP) using an intestinal absorption model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(9):3039-3048. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.24366>

47. Dickens D, Rädisch S, Chiduzza GN, et al. Cellular uptake of the atypical antipsychotic clozapine is a carrier-mediated process. *Molecular Pharmaceutics*. 2018;15(8):3557-3572. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>

48. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of "poor transporter"

phenotype among patients with mental disorders: Pilot study. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(3):37-44. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>

49. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *European Journal of Human Genetics*. 2024;32(3):278-285. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3>

50. Center for Devices, Radiological Health. Table of pharmacogenetic associations [Электронный ресурс]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2022 [дата обращения: 24.09.2024]. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

51. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1267-1276. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>

52. Limankin OV. Personalized psychiatry: achievements and prospects. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(2):126-127. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-126-127>

53. Sychev DA. "Multiomic" studies as a promising clinical pharmacological tool for personalization of socially significant diseases pharmacotherapy in Russia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2:1-2. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-1-2>

54. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2:4-21. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21>

55. Насырова РФ, Кидяева АВ, Гречкина ВВ, и др. Персонализированный подход к прогнозированию и профилактике клозапин-индуцированного удлинения интервала QT. *Психиатрия*. 2024;22(5):73-84. DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

References

1. Khasanova AK. Pharmacogenetic factors of clozapine-induced metabolic syndrome. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(2):38-47. DOI:

<https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-2-38-47>

2. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An international adult guideline for making clozapine titration safer by using six ancestry-based personalized dosing titrations, CRP, and clozapine levels. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(2):73-86. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>

3. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American psychiatric association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2020;177(9):868-872. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.177901>

4. State Register of Medicines [Internet] [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BB%D0%BE%D0%B7%D0%B0%D0%B%D0%B8%D0%BD&m=INN>

5. Yin J, Barr AM, Ramos-Miguel A, et al. Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis: a comprehensive review. *Current Neuropharmacology*. 2017;15(1):174-183. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160606093602>

6. Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, et al. A focused review of the metabolic side-effects of clozapine. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:609240. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.609240>

7. Hassab Errasoul A, Alarabi MA. Factors predicting serum clozapine levels in Middle Eastern patients: an observational study. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):269. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03910-6>

8. Gorobets LN, Semenova ND, Litvinov AV. Application of antipsychotic medication: Gender differences in tolerance and medication response. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):57-66. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-57-66>

9. Thorn CF, Müller DJ, Altman RB, et al. PharmGKB summary: clozapine pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2018;28(9):214-222. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000347>

10. Negay NA. Welcome to Personalized Psychiatry and Neurology. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):1-2. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-1-2>

11. Clozapine. DrugBank [Internet] [cited

2024 Feb 20]. Available from:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00363>

12. Avilov AY, Kidyayeva AV, Vaiman EE. Predictive pharmacogenetic testing in psychiatry: Pros and cons. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(1):40-49. DOI: <https://doi.org/10.52667/10.52667/2712-9179-2024-4-1-40-49>

13. Zhuravlev NM, Otmachov AP, Bartasinskaya AE. Clinical case of a 36-year-old patient with paranoid schizophrenia and drug-Induced QT prolongation. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2(2):78-83. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-78-83>

14. Strelnik AI, Romanov DV, Strelnik SN. Generalized anxiety disorder therapy, associated with pronounced side effects, and prospects for the use of pharmacogenetic testing: Case report. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2023;3(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2023-3-1-59-65>

15. Akamine Y, Sugawara-Kikuchi Y, Uno T, et al. Quantification of the steady-state plasma concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine in Japanese patients with schizophrenia using a novel HPLC method and the effects of CYPs and ABC transporters polymorphisms. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017;54(6):677-685. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563216686377>

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

17. Meyer JM, Proctor G, Cummings MA, et al. Ciprofloxacin and clozapine: a potentially fatal but underappreciated interaction. *Case Reports in Psychiatry*. 2016;2016:5606098. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5606098>

18. Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenoconversion of polymorphic drug metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metabolism and Disposition*. 2015;43(3):400-410. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061093>

19. Mahdavi S, Palatini P, El-Sohemy A. CYP1A2 genetic variation, coffee intake, and kidney dysfunction. *JAMA Network Open*. 2023;6(1):e2247868. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.47>

868

20. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Nebert DW. Coffee, myocardial infarction, and CYP nomenclature. *JAMA*. 2006;296(7):764-765. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.296.7.764-b>

21. Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, et al. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295(10):1135-1141. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.10.1135>

22. Wang L, Hu Z, Deng X, et al. Association between common CYP1A2 polymorphisms and theophylline metabolism in non-smoking healthy volunteers. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2013;112(4):257-263. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12038>

23. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, et al. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47(4):445-449. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x>

24. Sangüesa E, Cirujeda C, Concha J, et al. Exploring the usefulness of plasma level determination and pharmacogenetics for patients treated with clozapine. *Personalized Medicine*. 2022;19(3):181-192. DOI: <https://doi.org/10.2217/pme-2021-0029>

25. Sangüesa E, Fernández-Egea E, Concha J, et al. Impact of pharmacogenetic testing on clozapine treatment efficacy in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Biomedicines*. 2024;12(3):597. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030597>

26. Xu JJ, Xiao C, Pan Y, et al. Utilizing plasma drug levels and genetic testing to achieve optimal treatment response in a patient with treatment-resistant schizoaffective disorder. *Bipolar Disorders*. 2024;26(1):95-97. DOI: <https://doi.org/10.1111/bdi.13385>

27. Albitar O, Harun SN, Sheikh Ghadzi SM. Semi-physiological pharmacokinetic model of clozapine and norclozapine in healthy, non-smoking volunteers: the impact of race and genetics. *CNS Drugs*. 2024;38(7):571-581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01092-1>

28. Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, et al. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(7):697-703. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0823-4>

29. Ortega-Vázquez A, Mayen-Lobo YG,

- Dávila-Ortiz de Montellano DJ, et al. Alcohol intake potentiates clozapine adverse effects associated to CYP1A2*1C in patients with refractory psychosis. *Drug Development Research*. 2021;82(5):685-694. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.21774>
30. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, et al. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(5):697-704. DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>
31. Pardiñas AF, Nalmpanti M, Pocklington AJ, et al. Pharmacogenomic variants and drug interactions identified through the genetic analysis of clozapine metabolism. *American Journal of Psychiatry*. 2019;176(6):477-486. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18050589>
32. Lenk HÇ, Løvsetten Smith R, O'Connell KS, et al. Impact of NFIB and CYP1A variants on clozapine serum concentration-A retrospective naturalistic cohort study on 526 patients with known smoking habits. *Clinical and Translational Science*. 2023;16(1):62-72. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.13422>
33. Lee ST, Ryu S, Kim SR, 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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012;32(4):441-448. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>
34. Westin AA, Brekke M, Molden E, et al. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2018;103(3):477-484. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.770>
35. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, et al. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping recommendations: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2023;25(9):619-629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.06.008>
36. Sirot EJ, Knezevic B, Morena GP, et al. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(4):319-326. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181acc372>
37. Mansour K, Fredj NB, Ammar H, et al. Exploring clozapine pharmacokinetics in Tunisian schizophrenic patients: A population-based modelling approach investigating the impact of genetic and non-genetic variables. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2024;134(6):805-817. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.14009>
38. Okon-Rocha E, Ramudo-Cela L, Taylor D. Genetic analysis of clozapine metabolism in a patient with subtherapeutic clozapine plasma concentrations-the importance of CYP3A5: a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022;42(6):604-606. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001615>
39. Smith RL, Wollmann BM, Kausberg M, et al. Effects of a novel UGT2B haplotype and UGT1A4*3 allele variants on glucuronidation of clozapine in vivo. *Current Drug Metabolism*. 2022;23(1):66-72. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200223666220201152953>
40. Smith RL, O'Connell K, Athanasu L, et al. Correction: Identification of a novel polymorphism associated with reduced clozapine concentration in schizophrenia patients-a genome-wide association study adjusting for smoking habits. *Translational Psychiatry*. 2020;10(1):366. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01061-4>
41. Wagmann L, Meyer MR, Maurer HH. What is the contribution of human FMO3 in the N-oxygenation of selected therapeutic drugs and drugs of abuse? *Toxicology Letters*. 2016;258:55-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.06.013>
42. Park HS, Kim E, Moon BS, et al. In vivo tissue pharmacokinetics of carbon-11-labeled clozapine in healthy volunteers: a positron emission tomography study. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. 2015;4(5):305-311. DOI: <https://doi.org/10.1002/psp4.38>
43. Moons T, de Roo M, Claes S, et al. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1193-1211. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.11.55>
44. Piatkov I, Caetano D, Assur Y, et al. ABCB1 and ABCC1 single-nucleotide polymorphisms in patients treated with clozapine.

Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2017;10:235-242. DOI:

<https://doi.org/10.2147/pgpm.s142314>

45. Naveen M, Patil AN, Pattanaik S, et al. ABCB1 and DRD3 polymorphism as a response predicting biomarker and tool for pharmacogenetically guided clozapine dosing in Asian Indian treatment resistant schizophrenia patients. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;48:101918. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101918>

46. Tanaka Y, Kitamura Y, Maeda K, et al. Quantitative analysis of the ABCG2 c.421C>A polymorphism effect on in vivo transport activity of breast cancer resistance protein (BCRP) using an intestinal absorption model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(9):3039-3048. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.24366>

47. Dickens D, Rädisch S, Chiduzza GN, et al. Cellular uptake of the atypical antipsychotic clozapine is a carrier-mediated process. *Molecular Pharmaceutics*. 2018;15(8):3557-3572. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00547>

48. Boyko IR, Shnayder NA, Grechkina VV, et al. Frequency of “poor transporter” phenotype among patients with mental disorders: Pilot study. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2024;4(3):37-44. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2024-4-3-37-44>

49. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *European Journal of Human Genetics*. 2024;32(3):278-285. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3>

50. Center for Devices, Radiological Health. Table of pharmacogenetic associations [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2022 [cited 2024 Sep 24]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

51. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1267-1276. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.09.51>

52. Limankin OV. Personalized psychiatry: achievements and prospects. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2021;1(2):126-127. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2021-1-2-126-127>

53. Sychev DA. “Multiomic” studies as a promising clinical pharmacological tool for personalization of socially significant diseases pharmacotherapy in Russia. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2:1-2. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-2-1-2>

54. Shnayder NA, Abdyrakhmanova AK, Nasyrova RF. Phase I of antipsychotics metabolism and its pharmacogenetic testing. *Personalized Psychiatry and Neurology*. 2022;2:4-21. DOI: <https://doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-4-21>

55. Nasyrova RF, Kidyaeva AV, Grechkina VV, et al. Personalized Approach to Prediction and Prevention Clozapine-Induced QT Prolongation. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(5):75-86. Russian. DOI: <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-5-75-86>

Статья поступила в редакцию 31 октября 2024 г.

Поступила после доработки 10 февраля 2025 г.

Принята к печати 24 февраля 2025 г.

Received 31 October 2024

Revised 10 February 2025

Accepted 24 February 2025

Информация об авторах

Регина Фаритовна Насырова, доктор медицинских наук, невролог, психиатр, клинический фармаколог, главный научный сотрудник, научный руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.

Алла Викторовна Кидяева, заведующая психиатрическим отделением ГКУЗ «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца»; младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: alla.kid@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>.

Наталья Вячеславовна Захарова, кандидат медицинских наук, психиатр, доцент, ведущий научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: nataliza80@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>.

Дарья Сергеевна Пройдина, психиатр, ординатор кафедры психиатрии и психотерапии с клиникой ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: proydinadaria@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8656-6943>.

Александра Юрьевна Кибирова, психиатр ГКУЗ «Психиатрическая больница св. Николая Чудотворца»; ординатор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: gi.ponomarenko@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0698-535X>.

Наталья Алексеевна Шнайдер, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», г. Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск, Российская Федерация, E-mail: naschnaider@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>.

Information about the authors

Regina F. Nasyrova, Doct. Sci. (Medicine), Neurologist, Psychiatrist, Clinical Pharmacologist,

Chief Researcher, Scientific Director, Institute of Personalised Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: regina_nmrcpn@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>.

Alla V. Kidyayeva, Head of the Psychiatric Department, Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas; Junior Researcher, Institute of Personalised Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: alla.kid@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8999-9296>.

Natalia V. Zakharova, Cand. Sci. (Medicine), Psychiatrist, Associate Professor, Leading Researcher, Institute of Personalised Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, E-mail: nataliza80@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>.

Darya S. Proydina, Psychiatrist, Resident, Department of Psychiatry and Psychotherapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia, E-mail: proydinadaria@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8656-6943>.

Alexandra Y. Kibirova, Psychiatrist, Saint Petersburg State Psychiatric Hospital of St. Nicholas; Resident, Department of Psychiatry and Narcology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, E-mail: gi.ponomarenko@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0698-535X>.

Natalia A. Shnayder, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Institute of Personalised Psychiatry and Neurology, Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg; Leading Researcher, Center for Collective Use «Molecular and Cellular Technologies», Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia, E-mail: naschnaider@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>.