

История фармакогенетики в психиатрии

Иващенко Д.В., Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Резюме. Фармакогенетика — относительно новая научная дисциплина, которая в настоящее время является основным инструментом персонализированной медицины. С 70-х годов XX века фармакогенетические исследования проводятся и в психиатрии. В настоящем обзоре освещены основные этапы развития фармакогенетики психотропных препаратов. Особое внимание уделено современному периоду — с 2000 г. по настоящее время. Наиболее перспективным направлением является разработка алгоритмов подбора препарата на основе результатов фармакогенетического тестирования, таких как AmpliChip P450, GeneSight. Но чувствительность и специфичность фармакогенетического тестирования психотропных препаратов ещё недостаточна для его внедрения в рутинную практику. В заключение приводятся современные отечественные исследования в области персонализированной психофармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакогеномика, психиатрия, история

The history of pharmacogenetics in psychiatry

Ivashchenko D.V., Nasyrova R.F., Ivanov M.V., Neznanov N.G.

V.M. Bekhterev Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute, Russia, Saint-Petersburg

Abstract. Pharmacogenetics — relatively new science, which now represents main method of personalized medicine. Since 1970, pharmacogenetics studies are conducted in psychiatry. Present review highlights the milestones of pharmacogenetics' development in psychopharmacology. Special attention have been paid for recent period — from 2000 through today. The most perspective way is pharmacogenetic-based algorithms for drug administration as AmpliChip P450, GeneSight. However, sensitivity and specificity of pharmacogenetic tests for psychotropic drugs remains insufficient to be recommended for routine using. In conclusion, Russian modern research of personalized psychopharmacotherapy were given.

Key words: pharmacogenetics, pharmacogenomics, psychiatry, history

Автор, ответственный за переписку:

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: reginaf@bekhterev.ru; адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Введение

Фармакогенетика — это наука о влиянии генетических факторов на действие лекарственных средств. История фармакогенетики в целом уже достаточно подробно описана в соответствующих обзорах [1-3]. В данной статье будут рассмотрены исторические аспекты развития фармакогенетики психотропных препаратов.

Становление персонифицированного подхода к применению психотропных препаратов

В общей медицине фармакогенетические исследования стали проводиться с 30-х годов XX века. Как известно, в то время психофармакотерапия фактически отсутствовала в медицине: открытие первых антипсихотиков и антидепрессантов пришлось на 50-е годы [4], практически совпав с оформлением фармакогенетики в отдельную науку. В 1957 году *Motulsky A.* обобщил все доступные на

тот момент данные проведённых генетических исследований лекарственных препаратов [5], в 1959 году *Vogel F.* ввёл термин «фармакогенетика» [6]. Наконец, в 1962 году *Kalow W.* была опубликована первая книга по фармакогенетике [7], а в 1967 в Нью-Йорке состоялась первая конференция [1].

Активное изучение генетических особенностей пациентов, получающих психофармакотерапию, началось только с 70-х годов. Наиболее значимым является открытие полиморфизма гена фермента, метаболизирующего большинство психотропных препаратов — цитохрома P450 2D6 — *CYP2D6* [8, 9]. Влияние генетически детерминированного типа метаболизма *CYP2D6* на фармакокинетику лекарственных средств активно изучалось примерно с того же времени (закономерно, что кандидатом стал хлорпромазин — один из самых первых нейролептиков) [10]. Вскоре были опубликованы исследования галоперидола [11], имипрамина [12], клозапина [13]. В 90-е годы активно изучалось влияние мультиаллель-

ного генетического полиморфизма гена *CYP2D6* на тип метаболизма («ультрабыстрый», «быстрый», «промежуточный», «медленный»), концентрацию психотропных препаратов в крови, позднее — их эффективность и безопасность [14-18]. Дизайн первых исследований был примерно одинаковым: проводилось генотипирование пациентов психиатрического стационара по *CYP2D6*, результаты соотносились с концентрацией препарата в крови, его клиническим эффектом и наблюдаемыми побочными явлениями. Стоит отметить, что не все работы находили чёткие корреляции между носительством определённых аллелей *CYP2D6* и фармакокинетикой препарата, ещё реже генотип мог прогнозировать эффективность и безопасность. Очевидно, что один генетический маркер был недостаточен для персонализации терапии.

Исходя из этого, стали появляться работы, включающие гены не только фармакокинетических, но и фармакодинамических факторов (т.е. вовлечённых в реализацию эффекта препарата — рецепторов, белков-переносчиков, нейромедиаторов и т.п.). Как известно, основной мишенью «типичных» антипсихотиков являются рецепторы дофамина 2 типа (D2). Самые первые работы в этом направлении выявили, что наличие мутаций генов, кодирующих рецепторы дофамина, влияет на аффинность препарата к молекулам-мишеням посредством этого существенно изменяет механизм действия [19-21]. Таким образом, было положено начало изучению сразу нескольких генов в аспекте действия и переносимости психотропного препарата (что параллельно происходило в других медицинских специальностях). Примерно в то же время впервые прозвучал термин «фармакогеномика» (1997 г.), означавший влияние всего генома человека на лекарственный ответ и переносимость препаратов [22]. Зачастую этот термин употребляется вместо слова «фармакогенетика», что допускается в современной литературе [23]. Начиная с 2000 года, этот подход применялся уже ко всем классам психотропных препаратов.

Современный этап персонализации психофармакотерапии

По мере накопления данных о влиянии тех или иных генов-кандидатов на эффективность и безопасность психотропных препаратов, были предприняты попытки стандартизировать персонализацию подбора препаратов. Значительным шагом в этом отношении является утверждение FDA (Food and Drug Administration) руководства для внедрения фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [24]. Это послужило стандартом разработки фармакогенетических тест-систем и автоматизированных алгоритмов. Наиболее известной тест-системой, используемой для подбора психотропных препаратов, является AmpliChip P450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная в 2004 году группой учёных во главе с *de Leon J.* [25-27]. AmpliChip учитывал гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, конкретно *CYP2D6* и *CYP2C19*. На основе расширенного

генетического теста пациент получал рекомендации, какой психотропный препарат (как правило, тест применялся для подбора антипсихотиков и антидепрессантов) будет наиболее эффективен и безопасен при имеющемся у пациента типе метаболизма. Но, несмотря на успешное применение на ранних этапах, в последнее время результаты тестирования при помощи AmpliChip P450 не считаются достаточными для прогнозирования эффективности препарата. Вероятно, это в том числе связано с отсутствием учёта генов фармакодинамических факторов [28, 29]. Из других тест-систем, в разное время внедрившихся в практику, можно назвать The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit (не была одобрена FDA, поэтому применялась в научных целях для генотипирования по *CYP*) [27], «PhizioType» [30], «PGxPredict: Clozapine test» [31] и «LGC clozapine response test» [32]. Но данные системы не были одобрены регулирующими инстанциями для применения в рутинной клинической практике.

В последние 4 года активно разрабатывается и внедряется автоматизированный алгоритм для подбора антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight. Он включает в себя интерпретацию комплексного генетического тестирования пациента по полиморфизмам нескольких генов, связанных как с фармакокинетикой, так и с фармакодинамикой психотропных препаратов. Большинство работ, проведённых с использованием алгоритма, посвящены подбору антидепрессантов, и поэтому учитывали биомаркеры, показавшие значимую ассоциацию с эффективностью и безопасностью именно этой группы препаратов [33-35]. GeneSight обладает очень удобным интерфейсом интерпретации: для каждого пациента, согласно результатам тестирования, он создаёт три перечня препаратов — «Применять без предостережений», «Применять с осторожностью», «Применять с частым мониторингом состояния» — в которые наглядно распределяет антидепрессанты и антипсихотики. Более того, программа даёт комментарии, по какой причине тот или иной препарат отнесён в соответствующую группу и чего именно стоит опасаться, если принято решение лекарственное средство назначить. Таким образом, алгоритм в настоящее время считается перспективным и многообещающим. Но пока он не одобрен для внедрения в клиническую практику повсеместно, хотя успешно применяется в США.

Но более популярным подходом на данный момент остаётся фармакогенетическое тестирование единичных полиморфизмов, показавших наиболее высокий уровень доказательности в многоцентровых исследованиях и значимо ассоциированных с эффективностью и безопасностью психотропных препаратов. Сегодня таких маркеров немного, а среди них нет пока ни одного, который был бы рекомендован для рутинного использования при назначении определённых препаратов. За последние 10 лет были проведены несколько крупных многоцентровых исследований, включавших фармакогенетическое тестирование участников: STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) [36], MARS (Munich Antidepressant Response Signature) [37], CATIE (Clinical Antipsychotic

Trials of Intervention Effectiveness) [38], GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression) [39]. Результаты данных работ достаточно противоречивы: несмотря на то, что отдельные публикации подтверждают наличие влияния полиморфизмов генов на фармакокинетику, эффективность и безопасность психотропных средств, надёжные биомаркёры выделены не были.

Новым и активно развивающимся подходом являются полногеномные ассоциативные исследования (GWAS — genome-wide association study). Проведение GWAS подразумевает полногеномное секвенирование генома участников, результаты которого подвергаются сложному статистическому анализу для поиска ассоциаций с нужным заболеванием, ответом на лекарственное средство, побочным эффектом и т.п. Проведение GWAS стало возможным благодаря расшифровке генома человека. Однако, данный метод требует включения сотен геномов (желательно — нескольких тысяч) для достижения достаточной чувствительности и специфичности [40, 41]. GWAS-анализы по фармакогенетике психотропных препаратов активно проводятся в последние годы, однако, значимых биомаркёров выявить пока не удалось [42, 43]. Это хорошо показывает мета-анализ, проведённый в 2013 году по результатам GWAS-анализов, выполненных на базе ДНК исследований STAR*D, MARS и GENDEP: авторы заключают, что значимых генетических предикторов исхода лечения антидепрессантами выявлено не было, хотя и отмечено существенное влияние некоторых полиморфизмов на индивидуальный ответ на терапию [44].

Несмотря на то, что абсолютно чувствительного и специфичного маркёра для психотропных препаратов пока не найдено, существуют клинические рекомендации по подбору терапии определёнными препаратами с учётом результатов фармакогенетического тестирования. Так, в 2013 году вышло в свет руководство *Hicks J.K. et al.* по подбору дозы трициклических антидепрессантов на основании носительства определённых аллелей *CYP2D6* и *CYP2C19* [41]. В том же году опубликовано руководство по назначению карбамазепина в зависимости от наличия у пациента аллеля *HLA-B*15:02* (многочисленные исследования показали, что данный аллель увеличивает риск развития кожных реакций гиперчувствительности — синдрома Стивенса-Джонса, токсического эпидермального некролиза) [42]. Кроме того, информация о влиянии генетических факторов на безопасность и эффективность некоторых препаратов (в том числе психотропных) в настоящее время доступна на официальном сайте FDA [43], а также в инструкциях по применению лекарственных средств. Но всё же, это носит рекомендательный характер и не является пока общепринятым.

Таблица 1 содержит основные этапы развития фармакогенетики как науки.

В настоящее время фармакогенетика психотропных средств бурно развивается, цель исследований данного направления по всему миру — выявить значимые генетические маркёры для внедрения их учёта в рутинную клиническую практику. Отмечается общая тенденция к синтезу

смежных дисциплин: фармакогеномики, протеомики, метабомики. Обобщение данных о фенотипе пациента должно стать ключом к прогнозированию фармакокинетики и фармакодинамики препарата в организме. Самые оптимистичные прогнозы сводятся к однократному анализу при подборе терапии в будущем — точному фармакогенетическому тестированию. Но достижение такого результата в психиатрии видится ещё очень отдалённым.

Персонализированная психофармакотерапия — современные российские исследования

В нашей стране фармакогенетические исследования психотропных препаратов стали проводиться практически одновременно с появлением аналогичных работ за рубежом. В 1973 года на базе 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова была создана лаборатория фармакологической генетики, в которой начали проводить исследования по фармакогенетике психотропных препаратов. С 1986 года данная лаборатория существует в составе «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» РАН [44]. К 1979 году под руководством академика А.В. Вальдмана разработаны положения об индивидуальных реакциях на бромдигидрохлорфенилбензодиазепин и мезокарб; кроме того, активно развивалось изучение эффектов психотропных средств на эмоциональную сферу пациентов [45, 46]. Дальнейшие разработки в области психофармакогенетики привели к пониманию ангиогенеза на уровне ГАМК-А-бензодиазепинового рецепторного комплекса; эти данные позволили учёным во главе с акад. РАМН С.Б. Середениным разработать новый противотревожный препарат — афобазол [46, 47].

Помимо научной группы «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова» РАН, фармакогенетикой психотропных препаратов активно занимаются исследователи из других регионов России. В качестве примеров можно привести многочисленные работы по противоэпилептическим препаратам [48-58], антипсихотикам [59-69], антидепрессантам [70-75].

Достаточно много работ посвящено проблеме антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных побочных эффектов (материалом в основном послужили пациенты, проживающие в Сибирском регионе) [59-69]. Показано, что с развитием поздней дискинезии (осложнение длительной терапии антипсихотиками) были ассоциированы полиморфизмы генов *DRD3* (рецептор дофамина 3 типа), *5HTR2C* (рецептор серотонина 2C) и *CYP1A2*. Работа, выполненная на популяции русских и татар, проживающих в республике Башкортостан, выявила высокий риск экстрапирамидных нарушений при приёме галоперидола у носителей следующих генотипов: *RGS2*T/*T* (rs2746073), *RGS2*C/*C* (rs4606), *RGS2*A/*A* (rs2746071); *RGS2* — ген, кодирующий регулятор сигнальной активности G-протеина 2. Данные для генов *GRIN2A* и *GRIN2B* (кодируют А и В субъединицы NMDA-рецептора глутамата) пока противоречивы: указано, что их полиморфизмы ассоциированы с риском развития параноидной шизофрении у

Основные исторические этапы развития фармакогенетики как науки (адаптировано по *Pirmohammed M.* (2011 г.) [3])

Год	Событие
510 до н.э.	Пифагор описал «фавизм» — гемолиз у определённых средиземноморских народов при употреблении в пищу бобов фава, связанный с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [2]
1866	Мендель открыл основные законы наследования генов [76]
1906	Опубликована работа «Врождённые ошибки метаболизма» (<i>Garrod A.</i> , 1906 г.), переиздана в 1931 г. [77]
1932	Описание семейных случаев гемолитической анемии при применении примахина (<i>Snyder L.H.</i> , 1932 г.) [78]
1952	Описание семейного случая акаталаземии [79]
1956	Открытие наследственно обусловленного дефицита глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы в эритроцитах [80]
1957	Издана первая обобщающая работа по генетически обусловленным лекарственным феноменам (<i>Motulsky A.G.</i> , 1957 г.) [5]
1959	Введён термин «фармакогенетика», означающий «изучение клинически значимых наследственных особенностей ответа на лекарственные препараты» (<i>Vogel F.</i> , 1959 г.) [6]
1960	Выявлено, что вариабельность концентрации изониазида в плазме крови обусловлена различной скоростью его ацетилирования [81]
1962	Опубликована книга «Фармакогенетика — наследственность и ответ на лекарственные средства» (<i>Kalow W.</i> , 1962 г.) [7]
1969	Определено, что частоты «медленных» ацетиляторов среди европеоидов и монголоидов различаются (<i>Evans D.A.</i> , 1969 г.) [82]
1977	Установлено, что фенотип «медленного метаболизма» дебризохина связан с полиморфизмом гена <i>CYP2D6</i> (<i>Mahgoub A.</i> , 1977 г.) [83]
1979	Описан фенотип «медленный метаболизатор» фермента <i>CYP2D6</i> (<i>Eichelbaum M.</i> , 1979 г.) [8]
1980	Описан наследственный дефицит тиопуринметилтрансферазы, связанный с токсическим действием 6-меркаптопурина [84]
1988	Описаны аллельные варианты гена <i>CYP2D6</i> и их влияние на скорость метаболизма дебризохина [85]
1997	Введён в употребление термин «фармакогеномика» [22]
1998	Появление термина «Персонализированная медицина», в свет вышла одноимённая монография [86]
2000	Национальный институт здоровья США (National Institute of Health — NIH) объявил о создании Научной сети по изучению фармакогенетики (Pharmacogenetics Research Network) [3]
Начало 2000-х	Начата разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора лекарственного средства и их режимов дозирования
2003	Завершение проекта «Геном человека» (полная расшифровка ДНК) [87]
2004	FDA одобрено применение первого алгоритма фармакогенетического тестирования психотропных препаратов AmpliChip P450 [27]
2005	Совет международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) издал руководство «Фармакогенетика: предстоящее улучшение применения лекарственных средств» [88]
2007	FDA утверждено руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов [89]
2007	Проведён расширенный полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), включавший 14000 человек, на основе которого были показаны достоверные связи между генетическими полиморфизмами и некоторыми заболеваниями. Данное исследование положило начало применению GWAS-анализов в медицине [90]
2010	Проект «1000 геномов», на основе которого установлено до 95% встречаемых в различных популяциях полиморфизмов, мутаций, структурных изменений ДНК, многие из которых ранее описаны не были [91]

татар, но значимых корреляций с эффективностью и безопасностью антипсихотиков не получено, в том числе для этнических русских [62, 66]. Фармакогенетические исследования антидепрессантов подтвердили влияние полиморфизмов генов *CYP2D6* и *MDR1* на фармакокинетику и эффективность препаратов [70-74]. Кроме того, недавно опубликованы положительные результаты проспективного исследования влияния носительства полиморфизмов генов транспортеров дофамина и серотонина (*SLC6A3* и *SLC6A4*) на эффективность антидепрессантов [75].

Генотипирование с годами становится доступнее для клиницистов, что обещает в ближайшем будущем

увеличение количества и качества проводимых в России фармакогенетических исследований психотропных препаратов. Многоцентровой подход особенно важен, если принимать во внимание территориально-этнические особенности: только комплексные исследования позволят найти клинически значимые для различных этносов биомаркёры и внедрить их в практику. Создание коллабораций, как показывает мировой опыт, способно повысить достоверность получаемых результатов, многократно увеличить выборку и в режиме «реального времени» установить наличие (отсутствие) межэтнических различий. В настоящее время в ком-

мерческих лабораториях России доступны некоторые генетические тесты, которые могут помочь в подборе оптимальной дозы психотропных препаратов: *CYP2D6*, *ABCBI*, *CYP2C19*, *DRD2* и др. Но высокая стоимость анализа (от 700 рублей за 1 полиморфизм до нескольких тысяч), долгое ожидание результата (от 5 суток до недель, в зависимости от лаборатории), концентрация коммерческих лабораторий в основном в крупных городах существенно осложняют доступ практического врача к методам персонализированной терапии психических расстройств.

Заключение

Фармакогенетика в психиатрии, несомненно, перспективный и нужный инструмент ввиду специфики

данного направления персонализированной медицины. Психофармакотерапия и в настоящее время подбирается эмпирическим путём: развитие нежелательных явлений на инициальном этапе лечения ведёт к инкомплаентности у пациента, частая смена препаратов — к псевдорезистентности. Персонализация подбора психотропной терапии крайне необходима, так как позволит минимизировать риск неадекватного выбора лекарственного средства, снизить число госпитализаций, а также существенно снизить финансовое бремя терапии психических расстройств на здравоохранение. В настоящее время происходит переходный период в истории фармакогенетики и фармакогеномики — данные дисциплины уже охватывают практически все медицинские специальности, постепенно приближая эру максимально персонализированной медицины.

Литература

1. Герасимова К.В., Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: исторический очерк. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012. — 3. — С. 87 — 94.
2. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. // *Pharmacogenomics J.* — 2006. — 6(3). — P. 162-5.
3. Pirmohamed M. Pharmacogenetics: past, present and future. // *Drug Discov Today.* — 2011. — 16(19-20). — P. 852-61.
4. Hudepohl N.S., Nasrallah H.A. Antipsychotic drugs. // *HandbClin Neurol.* — 2012. — 106. — P. 657-67.
5. Motulsky A.G. Drug reactions enzymes, and biochemical genetics. // *J Am Med Assoc.* 1957. — 165(7). — P. 835-7.
6. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. // *Ergeb Inn Med Kinderheilkd.* — 1959. — 12. — P. 52—125.
7. Kalow W. Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs. // W.B. Saunders, Philadelphia, PA: London, 1962.
8. Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B., Dengler H.J. Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. // *Eur J ClinPharmacol.* — 1979. — 16(3). — P. 183-7.
9. Diukov V.A. [Pharmacogenetic research in clinical psychiatry]. // *ZhNevropatolPsihiatrIm S SKorsakova.* — 1976. — 76(4). — P. 597-604.
10. Castellano C., Eleftheriou B.E., Bailey D.W., Oliverio A. Chlorpromazine and avoidance: a genetic analysis. // *Psychopharmacologia.* — 1974. — 34(4). — P. 309-16.
11. Tyndale R.F., Kalow W., Inaba T. Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol: involvement of human P450IID6 (sparteine/debrisoquine monooxygenase). // *Br J ClinPharmacol.* — 1991. — 31(6). — P. 655-60.
12. Brosen K., Zeugin T., Meyer U.A. Role of P450IID6, the target of the sparteine-debrisoquin oxidation polymorphism, in the metabolism of imipramine. // *ClinPharmacolTher.* — 1991. — 49(6). — P. 609-17.
13. Fischer V., Vogels B., Maurer G., Tynes R.E. The antipsychotic clozapine is metabolized by the polymorphic human microsomal and recombinant cytochrome P450 2D6. // *J PharmacolExpTher.* — 1992. — 260(3). — P. 1355-60.
14. Mihara K., Suzuki A., Kondo T., Yasui N., Furukori H., Nagashima U., Otani K., Kaneko S., Inoue Y. Effects of the CYP2D6*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. // *ClinPharmacolTher.* — 1999. — 65(3). — P. 291-4.
15. Shibata N., Ohnuma T., Baba H., Shimada H., Takahashi T., Arai H. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics. // *Psychiatr Genet.* — 1999. — 9(3). — P. 145-8.
16. de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Boyle J., Chou W.H., Wedlund P.J. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. // *Am J Psychiatry.* — 1998. — 155(9). — P. 1278-80.
17. Jerling M., Merlé Y., Mentré F., Mallet A. Population pharmacokinetics of nortriptyline during monotherapy and during concomitant treatment with drugs that inhibit CYP2D6 — an evaluation with the nonparametric maximum likelihood method. // *Br J ClinPharmacol.* — 1994. — 38(5). — P. 453-62.
18. Hamelin B.A., Dorson P.G., Pabis D., Still D., Bouchard R.H., Pourcher E., Rail J., Turgeon J., Crismon M.L. CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients. // *Pharmacotherapy.* — 1999. — 19(9). — P. 1057-63.
19. Cravchik A., Sibley D.R., Gejman P.V. Analysis of neuroleptic binding affinities and potencies for the different human D2 dopamine receptor missense variants. // *Pharmacogenetics.* — 1999. — 9(1). — P. 17-23.
20. Arranz M.J., Li T., Munro J., Liu X., Murray R., Collier D.A., Kerwin R.W. Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. // *Pharmacogenetics.* — 1998. — 8(6). — P. 481-4.
21. Cravchik A., Gejman P.V. Functional analysis of the human D5 dopamine receptor missense and nonsense variants: differences in dopamine binding affinities. // *Pharmacogenetics.* — 1999. — 9(2). — P. 199-206.
22. Marshall A. Genset-Abbott deal heralds pharmacogenomics era. // *Nat Biotechnol.* — 1997. — 15(9). — P. 829-30.
23. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. // *Br J ClinPharmacol.* — 2001. — 52(4). — P. 345-7.

24. *Savage D.R.* US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission. // *Nat Rev Drug Discov.* — 2003. — 2(12). — P. 937-8.
25. *de Leon J.* AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. // *Expert Rev Mol Diagn.* — 2006. — 6(3). — P. 277-86.
26. *Pouget J.G., Müller D.J.* Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. // *Methods Mol Biol.* — 2014. — 1175. — P. 557-87.
27. *Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Richter M.A.* The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. // *Genet Test Mol Biomarkers.* — 2012. — 16(8). — P. 897-903.
28. *Pouget J.G., Müller D.J.* Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. // *Methods Mol Biol.* — 2014. — 1175. — P. 557-87.
29. *Müller D.J., Brandl E.J., Hwang R., Tiwari A.K., Sturgess J.E., Zai C.C., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Richter M.A.* The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. // *Genet Test Mol Biomarkers.* — 2012. — 16(8). — P. 897-903.
30. *Ruaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al.* Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. // *Mol Psychiatry.* — 2007. — 12(5). — P. 474-82.
31. *Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R., et al.* Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* — 2005. — 138b:22
32. *Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al.* Pharmacogenetic prediction of clozapine response. // *Lancet.* — 2000. — 355(9215). — P. 1615-6
33. *Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A.* Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. // *Transl Psychiatry.* — 2013. — 3. — e242.
34. *Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D., Hall-Flavin D.K., Dechairo B.M., Winner J.G.* Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes. // *Pharmacogenomics J.* — 2015. — doi: 10.1038/tpj.2014.85.
35. *Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A., Allen J.D., Dechairo B.M.* A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. // *Discov Med.* — 2013. — 16(89). — P. 219-27.
36. *Laje G., Perlis R.H., Rush A.J., McMahon F.J.* Pharmacogenetics studies in STAR*D: strengths, limitations, and results. // *Psychiatr. Serv.* — 2009. — 60(11). — P. 1446-57.
37. *Horstmann S., Lucae S., Menke A., Hennings J.M., Ising M., Roeske D., Müller-Myhsok B., Holsboer F., Binder E.B.* Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment. // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — 35(3). — P. 727-40.
38. *Alkelai A., Greenbaum L., Rigbi A., Kanyas K., Lerer B.* Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — 206(3). — P. 491-9.
39. *Hodgson K., Uher R., Crawford A.A., Lewis G., O'Donovan M.C., Keers R. et al.* Genetic predictors of antidepressant side effects: a grouped candidate gene approach in the Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression (GENDEP) study. // *J Psychopharmacol.* — 2014. — 28(2). — P. 142-50.
40. *Al-Chalabi A.* Genome-wide association studies. *Cold Spring Harb. Protoc.* — 2009. — 2009(12). — doi:10.1101/pdb.top66.
41. *Lewis S.N., Nsoesie E., Weeks C., Qiao D., Zhang L.* Prediction of disease and phenotype associations from genome-wide association studies. // *PLoS One.* — 2011. — 6(11). — e27175.
42. *Alkelai A., Greenbaum L., Rigbi A., Kanyas K., Lerer B.* Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. // *Psychopharmacology (Berl).* — 2009. — 206(3). — P. 491-9.
43. *Biernacka J.M., Sangkuhl K., Jenkins G., Whaley R.M., Barman P., Batzler A.* The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): a genome-wide association study of antidepressant treatment response. // *Transl Psychiatry.* — 2015. — 5. — e553.
44. *GENDEP Investigators; MARS Investigators; STAR*D Investigators.* Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. // *Am J Psychiatry.* — 2013. — 170(2). — P. 207-17.
45. *Hicks J.K., Swen J.J., Thorn C.F., Sangkuhl K., Kharasch E.D., Ellingrod V.L. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2013. — 93(5). — P. 402-8.
46. *Leckband S.G., Kelsoe J.R., Dunnenberger H.M., George A.L. Jr., Tran E., Berger R. et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. // *Clin Pharmacol Ther.* — 2013. — 94(3). — P. 324-8.
47. *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling.* <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>.
48. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В.* История развития фармакогенетики. // *Клиническая фармакогенетика.* — Геотар-Медиа. — 2007.
49. *Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М., Вальдман А.В.* Психофармакология эмоций. — Москва — 1976.
50. *Seredenin S., Blednov Y.* Pharmacogenetic approach to search for new selective anxiolytic design. // *Phys. Chem. Biol. Med.* — 1993. — 1. — P. 53-60.
51. *Середенин С.Б.* Лекции по фармакогенетике. // *МИА.* — Москва. — 2004. — 302 с.
52. *Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шаповалова Е.А., Литвяков Н.В., Денисов Е.В.* Случай аггравации эпилептических приступов на фоне применения вальпроевой кислоты у семилетнего ребенка — гомозиготного носителя минорного аллеля CYP2C9*2 гена, кодирующего изофермент цитохрома P450 2C9. // *Лекарственные средства: прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* — 2011. — №1. — С. 56-59.

53. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А. Персонализированный подход к лечению эпилепсии — путь к снижению случаев фармакорезистентности. // Биомедицина. — 2010. — 1(3). — С. 172-174.
54. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — 7(4). — С. 111-118.
55. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты. // Заместитель главного врача. — 2011. — №7(62). — С. 50-63.
56. Толстова Н.В., Чуканова А.С. Изучение взаимосвязи полиморфизма гена FABP2 с эффективностью действия вальпроевой кислоты. // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2006. — № 2. — С. 66.
57. Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Качалин Е.Ю., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Гусев Е.И. Анализ полиморфизма гена FABP2 и его связи с эффективностью действия препаратов вальпроевой кислоты. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 1 (107). — С. 42-46.
58. Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Качалин Е.Ю., Бадалян О.Л., Ридер Ф.К., Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.А., Гусев Е.И. Ассоциация полиморфизма C802T гена глюкуронозилтрансферазы с эффективной дозой топирамата. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2007. — № 5 (107). — С. 63-64.
59. Тушканов М.А., Качалин Е.Ю., Чуканова А.С., Бурд С.Г., Аксенова М.Г., Синицина О.О. Влияние полиморфных вариантов генов UGT2B7 и RLP76 на эффективную дозу топамакса. // Молекулярная медицина. — 2010. — № 6. — С. 52-55.
60. Крикова Е.В., Вальдман Е.А., Авакян Г.Н., Андреев Я.А., Денисов Е.В., Ридер Ф.К., Биктимеров Р.Р., Чуканова А.С., Бурд С.Г. Изучение ассоциации полиморфизма гена SCN1 с эффективной дозой ламотриджина. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — № 10 (109). — С. 57-62.
61. Аксенова М.Г., Качалин Е.Ю., Бурд С.Г., Авакян Г.Н., Бадалян О.Л., Савенков А.А., Тертышник О.Ю., Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Гусев Е.И. Связь полиморфизма C3435T гена MDR1 с эффективностью действия карбамазепинов. // Медицинская генетика. 2007. — № 6(6). — С. 39-41.
62. Чуканова А.С., Тушканов М.А., Барский В.И., Граждан И.К., Крикова Е.В., Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Гусев Е.И. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TPH2 с побочными эффектами на фоне терапии топираматом с учетом гендерных особенностей. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — №2 (3). — С. 45-54
63. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. // ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry. — 2009. — 33(3). — P. 475-81.
64. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V. et al. Association Study Indicates a Protective Role of Phosphatidylinositol-4-Phosphate-5-Kinase against Tardive Dyskinesia. // Int J Neuropsychopharmacol. — 2014. — 18(6). — pii: pii098.
65. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — 1(76). — С. 12-17.
66. Ivanova S.A., Loonen A.J., Pechlivanoglou P., Freidin M.B., AlHadithy A.F., Rudikov E.V. et al. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. // Transl Psychiatry. — 2012. — 2:e67.
67. Ivanova S.A., Al Hadithy A.F., Brazovskaya N., Semke A., Wilffert B., Fedorenko O. et al. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. // Hum Psychopharmacol. — 2012. — 27(3). — P. 334-7.
68. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S. et al. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. // World J Biol Psychiatry. — 2015. — 16(3). — P. 200-5.
69. Gareeva A.E., Zakirov D.F., Valinurov R.G., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of RGS2 gene: genetic markers of risk for schizophrenia and pharmacogenetic markers of typical neuroleptics efficiency. // MolBiol (Mosk). — 2013. — 47(6). — P. 934-41.
70. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации ряда полиморфных локусов генов CACNA1C, ITIH4, ANK3, HIST1H2AG с риском развития параноидной шизофрении и ответом на галоперидол. // Медицинская генетика. — 2014. — №5(13). — С. 25-30.
71. Gareeva A.E., Zakirov D.F., Khusnutdinova E.K. Association polymorphic variants of GRIN2B gene with paranoid schizophrenia and response to common neuroleptics in Russians and Tatars from Bashkortostan Republic. // Genetika. 2013. — №9 (49). — P. 1106-13.
72. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Ахмерова И.Ю., Валинуров Р.Г., Хуснутдинова Э.К. Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов DRD2, COMT и GNB3 с ответом на типичные нейролептики. // Молекулярная медицина. — 2012. — №2. — С. 33-38.
73. Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Чомский А.Н., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф. Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2014. — №3. — С. 8-13.
74. Савельева М.И., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. и др. Значение генетического полиморфизма изоферментов цитохрома P450 для персонализированного выбора и режимов дозирования антидепрессантов и антипсихотиков. // Клиническая медицина. — 2008. — №11(86). — С. 22—8.
75. Савельева М.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукуес В.Г. Влияние аллельных вариантов изофермента CYP2D6 на фармакокинетику амитриптилина. // Фармация. — 2009. — №1. — С. 47-50.
76. Ташенова А.И., Исмагилов Т.Г., Савельева М.И., Кукуес В.Г. Влияние полиморфизма гена MDR1, кодирующего р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля. // Биомедицина. — 2010. — №4 (1).
77. Савельева М.И. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств. // Диссертация на соискание степени докт. мед. наук. — Москва. — 2009.

78. Кукес В.Г., Иванец Н.Н., Сычев Д.А. и др. Влияние генетического полиморфизма *CYP2D6* и *MDR1* на эффективность и безопасность терапии антидепрессантами у пациентов с депрессивными расстройствами в условиях психиатрического стационара. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2013. — №5 (15). — С. 11—5.
79. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В., Изюмина Т.А., Максимова Т.Н., Орлов С.В., Лукьянова А.В., Сысоева В.П. Взаимосвязь полиморфизмов генов белков — переносчиков серотонина и дофамина (*SLC6A4*, *SLC6A3*) с эффективностью антидепрессантов. // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. — 2015. — №1. — С. 4-1.
80. Mendel G. Gregor Mendel's letters to Carl Nägeli, 1866-1873. // Genetics. — 1950. — 35(5 2). P. 1-29.
81. Garrod A.E. The inborn factors of disease. // Oxford Univ. Press, London, UK. — 1931. — P. 1-160.
82. Snyder L.H. Studies in human inheritance IX. The inheritance of taste deficiency in man. // Ohio J. Sci. — 1932. — 32. — P. 436—468.
83. Takahara S. Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasaemia); report of nine cases. // Lancet. — 1952. — 2(6745). — P. 1101-4.
84. Alving A.S., Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. // Science. — 1956. — 124(3220). — P. 484-5.
85. Evans D.A., Manley K.A., McKusick V.A. Genetic control of isoniazid metabolism in man. // Br Med J. — 1960. — 2(5197). — P. 485-91.
86. Evans D.A. An improved and simplified method of detecting the acetylator phenotype. // J Med Genet. — 1969. — 6(4). — P. 405-7.
87. Mahgoub A., Idle J.R., Dring L.G., Lancaster R., Smith R.L. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. // Lancet. — 1977. — 2(8038). — P. 584-6.
88. Weinshilboum R.M., Sladek S.L. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. // Am J Hum Genet. — 1980. — 32(5). — P. 651-62.
89. Gonzalez F.J., Skoda R.C., Kimura S., Umeno M., Zanger U.M., Nebert D.W., Gelboin H.V., Hardwick J.P., Meyer U.A. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. // Nature. — 1988. — 331(6155). — P. 442-6.
90. Jain R.R. Personalized Medicine, Decision Resources Inc. Waltham, MA, USA, 1998
91. Venter J.C., Adams M.D., Myers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G. et al. The sequence of the human genome. // Science. — 2001. — 291(5507). — P. 1304-51.
92. Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS — Pharmacogenetics towards improving treatment with medicines (2005).
93. Guidance on Pharmacogenetic Tests and Genetic Tests for Heritable Markers. Document issued on: June 19, 2007. URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077862.htm>.
94. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. // Nature. — 2007. — 447(7145). — P. 661-78.
95. Abecasis G.R., Altshuler D., Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Gibbs R.A., Hurles M.E., McVean G.A. 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. // Nature. — 2010. — 467(7319). — P. 1061-73.