

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и
неврологии имени В.М. Бехтерева»**

На правах рукописи

СОСИН
Дмитрий Николаевич

**ПРЕДИКТОРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ
ШИЗОФРЕНИИ (КЛИНИКО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ)**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.06—Психиатрия**

Научный руководитель:
Иванов Михаил Владимирович
д.м.н., профессор,
руководитель отделения биологической
терапии психически больных
ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева
Минздрава России

Научный консультант:
Сычев Дмитрий Алексеевич
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и терапии,
ректор ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ:

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Актуальность	21
1.2. Теории развития шизофрении.....	22
1.3. Клиническая картина шизофрении	25
1.4. Когнитивные нарушения при шизофрении	29
1.5. Терапия шизофрении	30
1.6. Терапевтическая резистентность при шизофрении.....	32
1.7. Клинические характеристики терапевтической резистентности при шизофрении	36
1.8. Генетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении	38
1.9. Концепция эндофенотипов шизофрении.....	41
1.10. Влияние фармакотерапии на когнитивные функции	44
1.11. Фармакогенетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	48
Дизайн клинического исследования	50
Набор исследуемой выборки	50
Критерии включения/невключения.....	50
Критерии терапевтической резистентности при шизофрении	51
Оценка психического состояния и социального функционирования.....	51
Оценка когнитивных функций.....	52
Взятие биоматериала	52
Анализ психофармакотерапии шизофрении	53
Методика определения полиморфных аллельных вариантов <i>Taq1A DRD2</i> , <i>Ser9Gly DRD3</i> , <i>rs6265 BDNF</i> , <i>T102C HTR2A</i> , <i>CYP2D6*4</i> , <i>CYP2D6*10</i>	54
Статистическая обработка результатов	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	57

1. Сравнительный анализ особенностей клинического течения шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности	57
1.1. Клинико – анамнестические характеристики шизофрении в исследуемых группах	57
1.2. Оценка психического состояния, социального функционирования и когнитивных функций пациентов с шизофренией по шкалам PANSS, GAF, BACS.....	59
1.3. Сравнительный анализ психофармакотерапии шизофрении в исследуемых группах	62
2. Сравнительный анализ текущего курса психофармакотерапии шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности	63
3. Частота носительства генотипов однонуклеотидных полиморфизмов <i>rs6265 BDNF</i> , <i>Taq1A DRD2</i> , <i>Ser9Gly DRD3</i> , <i>T102C HTR2A</i> , <i>CYP2D6*4</i> , <i>CYP2D6*10</i> у пациентов с шизофренией в исследуемых группах	65
4. Анализ ассоциаций носительства полиморфизмов <i>rs6265 BDNF</i> , <i>Taq1A DRD2</i> , <i>Ser9Gly DRD3</i> , <i>T102C HTR2A</i> с клиническими характеристиками шизофрении и данными фармакологического анамнеза у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности	67
4.1 Клинико-анамнестические характеристики шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности	67
4.2 Терапевтическая резистентность при шизофрении.....	69
4.3 Когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов BACS	70
4.4 Психическое состояние пациентов с шизофренией на основании шкалы PANSS.....	71
4.5 Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакодинамических генов с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в исследуемых группах.....	79

4.6 Эффективность курсов антипсихотической терапии шизофрении по данным фармакологического анамнеза в исследуемых группах	83
5. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов <i>CYP2D6*4</i> и <i>CYP2D6*10</i> с клиническими характеристиками шизофрении, эффективностью и безопасностью психофармакотерапии у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности	85
5.1 Клинико-anamнестические характеристики шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности	85
5.2 Терапевтическая резистентность при шизофрении.....	86
5.3 Когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов ВАСС	86
5.4 Психическое состояние пациентов с шизофренией на основании шкалы PANSS.....	87
5.5. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакокинетических генов с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом МАІ в исследуемых группах.....	91
5.6 Эффективность курсов антипсихотической терапии шизофрении по данным фармакологического анамнеза в исследуемых группах	94
5.7. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов <i>CYP2D6*4</i> и <i>CYP2D6*10</i> с дозами (аминазиновый эквивалент) и сроками приема антипсихотической терапии в исследуемых группах	95
6. Прогностическая оценка влияния клинических и фармакогенетических биомаркеров на когнитивные функции и риск развития терапевтической резистентности при шизофрении	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .	106
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	116
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	118
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Распространенность шизофрении в мире достигает 0,28% от общего населения (Charlson F.J. et al., 2018). За несколько последних десятилетий заболеваемость увеличилась с 13,1 млн. в 1990 году до 20,9 млн. в 2016 году. Около 21 млн. человек в мире страдает данным психическим расстройством (Charlson F.J. et al., 2018). В Российской Федерации распространенность расстройств шизофренического спектра составляет 384,5 на 100 000 населения (Семенова Н.В. и соавт., 2018). Только за 2015 год в нашей стране диагноз одного из расстройств шизофренического спектра был впервые выставлен 15573 пациентам (Семенова Н.В. и соавт., 2018). По причине шизофрении 356491 пациент имели какую-либо группу инвалидности (Казаковцев Б.А. и соавт., 2014).

Несмотря на большое разнообразие различных терапевтических вмешательств, на сегодняшний день примерно треть всех пациентов имеют терапевтическую резистентность при шизофрении (ТРШ), то есть недостаточный ответ, либо полное отсутствие ответа на терапию антипсихотиками (АП) (Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., 2018; Lally J., MacCabe J.H., 2015). ТРШ несет в себе большое количество проблем не только для самого пациента, но и для его родственников. Значительное увеличение сроков госпитализации и применение большого числа дорогостоящих лекарственных средств (ЛС) приводят к большим финансовым затратам государства на лечение пациентов с шизофренией (Iasevoli F. et al., 2016). Согласно фармакоэкономическому анализу в США, ТРШ приводит к повышению затрат на здравоохранение на 34 миллиарда долларов (Kennedy J.L. et al., 2014). Дополнительные сложности вносит отсутствие общепринятых

диагностических критериев ТРШ, в связи с чем многие практикующие специалисты поздно диагностируют данное состояние (Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., 2017).

На сегодняшний день большое количество авторов сходятся во мнении, что ТРШ может быть диагностирована при наличии у пациента следующих критериев (Мосолов С.Н. и соавт., 2012; Elkis H., 2007; Correll C.U. et al., 2011; Stahl S.M. et al., 2013): 1) после двух курсов АП терапии (один из которых должен быть проведен АП второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4-6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики; 2) сохранение стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента; 3) сохранение суицидальных тенденций, насильственных действий или злоупотребления психоактивными веществами.

В результате проведенных исследований установлено, что клиническими предикторами ТРШ являются: более ранний возраст начала психического расстройства (Reichert A. et al., 2008); большая длительность психотической симптоматики без терапии (Owens, D.C. et al., 2010); отягощенная психотическими расстройствами наследственность; зависимость от различных психоактивных веществ; мужской пол; наличие выраженных негативных расстройств (Crespo-Facorro B. et al., 2013; Hassan A.N., De Luca V., 2015; Lindenmayer J, Khan A., 2010).

Общепринятым считается, что пациенты с ТРШ имеют более выраженные когнитивные расстройства (Barnes T.R.E., Buckley P., Schulz S.C., 2003). Данное утверждение является достаточно логичным, однако, N. Woodward и H. Meltzer (2010) провели анализ работ в данной области и пришли к выводу, что исследований, демонстрирующих более низкие когнитивные функции у пациентов с ТРШ не много (Woodward N., Meltzer H., 2010). Последующие исследования не внесли ясность в данную проблему, так как результаты их были противоречивы (de Bartolomeis A. et al., 2013; Frydecka

D. et al., 2016; Keefe R.S. et al., 2006; Elkis H., Buckley P.F., 2016). На основании этого, ни лишеным смысла представляется предположение, что ТРШ имеет свой специфический профиль когнитивного дефицита (Elkis H., Buckley P.F., 2016). Кроме того, сегодня достаточно приоритетным является направление разработки ЛС, воздействующих именно на когнитивный дефицит при шизофрении (Kroken R.A. et al., 2014). Выделение особенностей когнитивного дефицита у пациентов с ТРШ может помочь понять механизм их развития и прогнозировать развитие ТРШ на ранних стадиях развития психического расстройства. Изучение механизма возникновения когнитивных расстройств, в свою очередь, может пролить свет на вопрос будут ли эффективны сходные терапевтические вмешательства для их терапии у пациентов с ТРШ и хорошим ответом на АП.

На сегодняшний день ни одна из теорий патогенеза шизофрении не может в полной мере объяснить развитие ТРШ (Wolkin A., Barouche F., Wolf A.P., 1989; Nucifora F.C. et al., 2017; Tarazi F.I., Zhang K., Baldessarini R.J., 2004). Возможно, что причиной ТРШ могут являться не нарушения только одной нейромедиаторной системы, а более глубокие метаболические расстройства и взаимодействие целого комплекса различных реакций в организме конкретного пациента (Stone J.M. et al., 2010; Mouchlianitis E. et al., 2016).

Учитывая тот факт, что пациенты с психопатологически-отягощенной наследственностью имеют больший риск развития ТРШ (Crespo-Facorro B. Et al., 2013; Hassan A.N., De Luca V., 2015) представляется достаточно актуальным поиск генетических маркеров ТРШ. Основные результаты ранее проведенных исследований можно разделить по генам различных систем человеческого организма: иммунной (Lahdelma L. et al., 1998; Jia P. et al., 2011), дофаминовой (Kohlrausch F.B. et al., 2008; Kondo T. et al., 2003; Bilic P. et al., 2014), серотониновой (Anttila S. et al., 2007; Arranz M.J., de Leon J., 2007; Anttila S. et al., 2007) и других (Goldberger C. et al., 2005; Pinheiro D.S. et al., 2017).

Учитывая выраженную фенотипическую и генотипическую

гетерогенность шизофрении (Kim N.G., Kim H., 2017), широко обсуждается вопрос о выделении эндофенотипов шизофрении, в том числе эндофенотипов ТРШ (Киренская А. В. и соавт., 2013). В качестве кандидата на роль такого фенотипа активно исследуются когнитивные функции (Sabb F.W. et al., 2013; Stone W.S. et al., 2015; Zheutlin A.B. et al., 2016).

Помимо наследственности на когнитивные функции оказывают влияния экзогенные факторы, к которым относится фармакотерапия, при этом результаты исследований ее негативного влияния на когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией достаточно противоречивы (Kontis D. et al., 2010; Albert N. Et al., 2018). Кроме того, нерациональная фармакотерапия может увеличивать риск развития ТРШ (Данилов Д.С., 2008). Генетически детерминированные фармакокинетические факторы могут влиять на метаболизм психофармакотерапии, тем самым приводя к изменению концентрации ЛС в крови.

Показано, что в метаболизме широко применяемых для лечения шизофрении ЛС принимают участие изоферменты 18 семейств цитохрома P450 печени (CYP). Из них наиболее активно участвуют в метаболизме ЛС изоферменты семейств CYP1, CYP2, CYP3 (Thümmler S. et al., 2018). Изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме около 20% ЛС, в том числе большинства АП и нормотимиков (Kapur В.М., Lala P.К., Shaw J.L., 2014). Кодированный этот изофермент ген, имеет более 100 различных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) (Hicks J.K. et al., 2015). Ранее показано, что определенные ОНП гена *CYP2D6* ответственны за плохую переносимость АП (Butwicka A. et al., 2014), однако их распространенность варьируется у представителей разных этнических групп (Zanger U.M., Schwab M., 2013).

Так как носительство отдельных ОНП гена *CYP2D6* влияет на метаболизм ЛС, принимаемых при шизофрении, не случайно, что большое количество исследователей пишут о его связи с эффективностью и безопасностью АП терапии (Prows C.A. et al., 2009; Butwicka A. et al., 2014;

Gassó P. et al., 2014; Youngster I. et al., 2014). Однако, исследования ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* с риском развития ТРШ немногочисленны. А комплексные фармакогенетические исследования генетических маркеров метаболизма ЛС, применяемых при шизофрении, с включением ОНП генов, кодирующих фармакокинетику и фармакодинамику АП и нормотимиков у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ, одиночные. Это побудило нас к проведению данного исследования.

Степень разработанности данной проблемы

Поиск генетических предикторов ТРШ на сегодняшний день осуществляется по разным направлениям, к одному из приоритетных относятся ассоциативные фармакогенетические исследования, включая исследования ОНП генов-кандидатов патогенеза шизофрении и мишеней ЛС: *HLA-A1* (Lahdelma L. et al., 1998), *FAS* (Jia P. et al., 2011), *RELN* (Goldberger C. et al., 2005), *GSTM1*, *GSTT1* (Pinheiro D.S. et al., 2017), *DISC1* (Shokouhifar A. et al., 2018; Mouaffak F. et al., 2011), *BDNF* (Krebs M.O. et al., 2000; Zhang J.P. et al., 2013; Kaur H. et al., 2014), *DRD2* (Kondo T. et al., 2003), *DRD3* (Kohlrausch F.B. et al., 2008), *DAT* (Bilic P. et al., 2014), *HTR2A* (Anttila S. et al., 2007; Arranz M.J., de Leon J., 2007), *SERT* (Bilic P. et al., 2014), *TPH1* (Anttila S. et al., 2007). Однако, результаты ранее проведенных работ о влиянии ОНП вышеперечисленных генов-кандидатов на формирование ТРШ противоречивы (Bilic P. et al., 2014; Terzić T. et al., 2015; Anttila S. et al., 2005; Notta Y. et al., 2011), что может быть обусловлено несколькими факторами: отсутствием стандартизированных критериев ТРШ и, как следствие, использование различных подходов к диагностике ТРШ; формирование неравноценных выборок; этнической разнородностью исследуемых групп (Thümmeler S. et al., 2018; McGrane I.R., Loveland J.G., 2016; Scordo M.G. et al.,

2004). В связи с этим, полученные результаты нельзя реплицировать на популяцию пациентов, проживающих в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации.

Помимо фармакогенетических исследований ТРШ, существуют исследования, сравнивающие профиль когнитивных расстройств у пациентов с ТРШ и ответом на АП, но эти работы также немногочисленны и локальны (Woodward N., Meltzer H., 2010; de Bartolomeis A. et al., 2013; Frydecka D. et al., 2016). В целом, в настоящее время нет ясности в вопросе влияния психофармакотерапии на когнитивные функции пациентов с шизофренией. Ранее проведенные исследования весьма противоречивые. Так, T. Veselinovic и соавт. (2013) показали, что АП ухудшают когнитивные функции у здоровых добровольцев при их приеме (Veselinovic T. et al., 2013). Показано негативное влияния АП первой и второй генераций на когнитивные функции у пациентов с шизофренией (Medalia A., Gold J., Merriam A., 1998; Rehse M. et al., 2016). Однако, согласно данным M. Clissold и S.F. Crowe (2018), АП второй генерации, напротив, улучшали когнитивные функции в данной группе пациентов (Clissold M., Crowe S.F., 2018). При все этом в двух крупных исследованиях показано, что АП первой и второй генераций в равной степени улучшали когнитивные функции у пациентов с шизофренией (Keefe R.S. et al., 2007; Davidson M. et al., 2009).

В клинической практике режим монотерапии шизофрении встречается достаточно редко. При режиме политерапии повышается риск возникновения различных межлекарственных взаимодействий, которые, в свою очередь, могут оказывать негативное влияние на когнитивные функции. Полипрагмазия значительно ухудшает когнитивные функции у пациентов с шизофренией (Keefe R.S. et al., 2006; Elie D. et al., 2010). Однако, D. Kontis и соавт. (2010), показали, что политерапия шизофрении не оказывает влияния на когнитивные функции (Kontis D. et al., 2010). Таким образом, проведенные ранее работы влияния фармакотерапии шизофрении на когнитивные функции противоречивы и нуждаются в дополнительном изучении.

Принимая во внимание современные теории патогенеза шизофрении, ряд исследователей, изучили роль ОНП генов-кандидатов в развитии когнитивных расстройств при шизофрении, включая: *COMT* (Barnett J.H. et al., 2007; Twamley E.W. et al., 2014; Greenwood T.A. et al., 2011), *BDNF* (Алфимова М. В., Голимбет В. Е., Митюшина Н. Г., 2003; Rybakowski J.K. et al., 2006; Ho B.C. et al., 2007; Chung S. et al., 2010; Egan M.F., Weinberger D.R., Lu B., 2003; Ho B.C. et al., 2006; Zhang X.Y. et al., 2012), *HTR2A* (Chen R.Y. et al., 2001; Alfimova M.V. et al., 2008; Ucoк A. et al., 2007; Poleskaya O.O., Sokolov B.P., 2002).

Другие предложили выделить предикторы ТРШ на основе изучения ассоциаций ОНП генов системы цитохромов Р450. Одно из исследований на небольшой выборке (n = 186) показало вклад ОНП генов *CYP3A5* и *DRD3* в формирование ТРШ при применении АП первой генерации (Kohlrausch F.V. et al., 2008).

Thümmler S. и соавт. (2018) изучая влияние носительства ОНП гена *CYP2D6* на формирование терапевтической резистентности к АП у 9 подростков с диагнозами из различных рубрик (шизофрения, расстройства аутистического спектра, пост-травматическое стрессовое расстройство и пограничное расстройство личности, умственная отсталость с нарушением поведения, вызывающее оппозиционное расстройство) (Thümmler S. et al., 2018), показали ассоциацию носительства функционально-аномальных ОНП гена *CYP2D6* с терапевтической резистентностью к психотропной терапии.

Разработанность данной проблемы в Российской Федерации

В Российской Федерации проблема выделения биомаркеров ТРШ изучена недостаточно. В исследовании А.А. Недува (2015), выделены клинические предикторы терапевтической резистентности при острых

эндогенных психозах, но не исследовались фармакогенетические предикторы ТРШ (Недува А.А., 2015).

Бочарова А.В. и соавт. (2017) показали ассоциацию ОНП rs2616984 гена *CSMD1* с когнитивными расстройствами у пациентов с шизофренией (Бочарова А.В. и соавт., 2017). Голимбет В.Е. и соавт. (2019) выявили влияние различных генетических и эпигенетических факторов на когнитивные функции при шизофрении (Алфимова М.В. и соавт., 2019; Голимбет В.Е. и соавт., 2018; Алфимова М.В. и соавт., 2018; Голимбет В.Е. и соавт., 2017; Алфимова М.В. и соавт., 2016; Алфимова М.В. и соавт., 2017; Каледа В.Г. Эбштейн Р.П., Рогаев Е.И., 2005; Golimbet V.E. et al., 2018). Однако, доступные публикации результатов ранее проведенных исследований проведены у пациентов с шизофренией без выделения групп пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ и учета межлекарственных взаимодействий.

Фармакогенетические исследования в России основаны на поиске предикторов эффективности (Гареева А.Э. и соавт., 2015) и безопасности АП, включая риск развития лекарственно-индуцированной дискинезии (Бохан Н.А., Иванова С.А., Лунен А.Д.М., 2015; Иванова С.А., 2018), метаболических нарушений (Иванова С.А. и соавт., 2018; Османова Д.З. и соавт., 2018). Исследований, выделяющих фармакогенетические предикторы ТРШ в доступной отечественной литературе не найдено.

Работы, выполненные ранее на небольших выборках немногочисленны и противоречивы, что побуждает нас к проведению настоящего исследования, с комплексной оценкой ассоциации ОНП генов-кандидатов, кодирующих как мишени действия АП, так и их метаболизм. Кроме того, большой научный интерес представляют подобные исследования с включением пациентов с ТРШ, что реализовано нами в настоящем исследовании.

Цель исследования – определение предиктивной роли клинико-терапевтических и фармакогенетических маркеров терапевтической резистентности на основе сравнительного изучения пациентов с шизофренией.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ особенностей клинического течения шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ.
2. Провести сравнительный анализ когнитивных расстройств у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ.
3. Оценить влияние рациональности психофармакотерапии на формирование ТРШ.
4. Установить ассоциации носительства ОНП генов, кодирующих мишени психотропной терапии T102C *HTR2A*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, rs6265 *BDNF* и ОНП гена *CYP2D6*, участвующего в метаболизме психотропных препаратов, с когнитивными расстройствами у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ.
5. Оценить прогностическую значимость клинических и фармакогенетических биомаркеров как факторов риска развития ТРШ.
6. Установить ассоциацию носительства ОНП генов, кодирующих мишени антипсихотической терапии T102C *HTR2A*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, rs6265 *BDNF* и ОНП гена *CYP2D6*, участвующего в метаболизме психотропных препаратов, с ТРШ.

Научная новизна

Впервые на популяции пациентов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации проведено комплексное сравнительное исследование пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ. Проведена оценка влияния клинических факторов на формирование ТРШ, с выделением профиля когнитивных расстройств, свойственных для данной группы пациентов. Проведена комплексная оценка влияния эндогенных

(генетически) и экзогенных (тяжесть психопатологической симптоматики и влияние психофармакотерапии) факторов на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. Впервые на популяции пациентов Северо-Западного Федерального округа проведено фармакогенетическое исследование ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* на формирование ТРШ. Комплексно оценена прогностическая значимость исследованных факторов, влияющих на формирование ТРШ, и разработан способ прогнозирования развития ТРШ на раннем этапе течения шизофрении.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в исследовании результаты продемонстрировали, что пациенты с ТРШ имеют более выраженные когнитивные нарушения, по сравнению с группой «респондеров» (от англ. responder – пациент, отвечающий на терапию). Этот факт свидетельствует о необходимости терапевтических вмешательств именно на данный вид нарушений у пациентов с ТРШ.

В результате проведенного исследования была выявлена ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* с исполнительными функциями. Влияние этих ОНП на когнитивные функции может быть как прямым, так и опосредованным за счет изменения метаболизма психотропных препаратов. Клиническую значимость работы подтверждает установление взаимосвязи индекса рациональности терапии (МАИ – Medication Appropriateness Index) с формированием ТРШ. Это свидетельствует о целесообразности использования определения индекса МАИ с целью прогнозирования развития ТРШ.

Выявлена ассоциация носительств «диких» (наиболее часто встречающихся в популяции) генотипов (СС у ОНП *CYP2D6*10* и GG у

*CYP2D6*4*) с более рациональной фармакотерапией. Данный факт говорит о том, что носители гетерозиготных генотипов (СТ и GA, соответственно) имеют более высокий риск развития ТРШ. Этим объясняется целесообразность использования фармакогенетического тестирования для оценки риска развития ТРШ.

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование Сосина Д.Н., изучающее вопросы клинико-терапевтических и фармакогенетических факторов с целью установления предиктивной роли при формировании ТРШ на основании сравнительного изучения пациентов с шизофренией, соответствует формуле специальности 14.01.06. – «Психиатрия» и областям исследования: п.№1 – «Общие патогенетические основы психической патологии»; п.№3 – «Частная психиатрия»; п.№4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных». Область – «Медицинские науки».

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретической базой проведенного исследования являются исследования других авторов, в которых были получены данные об отличии клинических характеристик пациентов с ТРШ, в том числе были выделены специфические нарушения когнитивных функций у данной категории пациентов. Однако, подобных исследований в Российской Федерации не проводилось.

Кроме этого исследовались ассоциации ОНП различных генов с расстройствами когнитивных функций у пациентов, страдающих шизофренией. Ряд исследователей предлагают использование когнитивных функций в качестве эндофенотипа при шизофрении. Однако, к настоящему времени работ, выделяющих специфические когнитивные эндофенотипы у пациентов с ТРШ не проводилось. Существуют работы, оценивающие влияние экзогенных факторов (психофармакотерапия, психическое состояние) на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. Однако, комплексной оценки влияния как ОНП генов-кандидатов, так и тяжести психопатологической симптоматики, а также проводимой психофармакотерапии при анализе литературных публикаций не обнаружено.

В последние годы активизировались фармакогенетические исследования, изучающие ассоциацию ОНП генов, кодирующих ферменты биотрансформации (семейство CYP) с эффективностью и безопасностью АП, а также ТРШ. Однако, работ отечественных авторов, целью которых являлось исследование роли носительства ОНП *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на формирование ТРШ, также не обнаружено. Приведенные обстоятельства послужили предпосылкой настоящего исследования роли клинических, фармакогенетических, клинико-терапевтических характеристик при формировании ТРШ.

Методологической базой исследования являлось использование полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) для определения носительства аллельных вариантов генов *BDNF*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *CYP2D6* и поиска их ассоциации с ТРШ.

В качестве объекта исследования выступало пациенты, с наличием ТРШ, получавшие амбулаторное или стационарное лечение в психиатрическом отделении. 130 пациентов с диагнозом из рубрики F20 согласно кодов Мировой классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), получающих лечение в условиях психиатрических стационаров ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России и СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П.

Кашенко», а также в амбулаторных отделениях СПб ГБУЗ «ПНД №2» и СПб ГБУЗ «ПНД №3» в период с 02.07.2018 по 18.10.2018 годы.

Методы исследования: для оценки психического состояния пациента, а также его дальнейшего описания и проверки на соответствие критериям включения в исследование использовался клинико-психопатологический метод. Для более объективной оценки текущего психического состояния, а также оценки когнитивных функций, использовался психометрический метод (применялись оценочные шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), CGI-S (Clinical Global Impression scale), GAF (Global Assessment of Functioning), батарея тестов BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Носительство ОНП генов *BDNF*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, и *CYP2D6* определялось с помощью приборов CFX384 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) и Applied Biosystems StepOne™ (Life Technologies, USA) методом ПЦР-РВ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ТРШ в рамках диагностической рубрики F20 по МКБ-10 «Шизофрения параноидная форма» превалирует галлюцинаторно-параноидный синдром. В группе «респондеров» – депрессивный синдром. У пациентов, страдающих «Шизоаффективным расстройством» (F25) течение психического расстройства реже сопровождалось развитием терапевтической резистентности.
2. Пациенты с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении имеют менее рациональную психофармакотерапию в анамнезе. Данный факт говорит о целесообразности определения индекса рациональности фармакотерапии – MAI (Medical Appropriateness Index) во время лечения у

пациентов с шизофренией для оценки риска развития терапевтической резистентности.

3. Существует ассоциация носительства однонуклеотидного полиморфизма *CYP2D6*4* с исполнительными функциями у пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики и/или проводимой психофармакотерапии. Носители генотипа GA данного однонуклеотидного полиморфизма имели более высокие показатели исполнительных функций.
4. Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с терапевтической резистентностью при шизофрении отсутствует. Этот факт свидетельствует о нецелесообразности использования данных биомаркеров для прогнозирования терапевтической резистентности при шизофрении в популяции европеоидов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования основана в первую очередь на достаточном объеме исследования и оборудовании, соответствующем международным стандартам и имеющем все необходимые сертификаты. В частности, носительство ОНП генов *BDNF*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *CYP2D6* было определено при помощи приборов CFX 384 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA, 2013) и Applied Biosystems StepOne™ (Life Technologies, USA, 2010).

Генотипирование проводилось в сертифицированной лаборатории НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России квалифицированными сотрудниками (Ж.А. Созаевой, К.А. Рыжиковой, к.м.н. Д.В. Иващенко).

В исследовании использовались современные методики сбора и обработки информации. Представленные группы пациентов рандомизированы правильно, количество пациентов в группах достаточно для обоснования заключений. Закону Харди-Ваенберга соответствовало распределение генотипов ОНП rs6265 *BDNF* ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$), T102C *HTR2A* ($\chi^2 = 0,06$; $p > 0,05$). Распространение генотипов ОНП Taq1A *DRD2* ($\chi^2 = 6,92$; $p > 0,005$), Ser9Gly *DRD3* ($\chi^2 = 10,65$; $p < 0,005$), *CYP2D6*10* ($\chi^2 = 10,25$; $p < 0,005$), *CYP2D6*4* ($\chi^2 = 5,69$; $p < 0,005$) не соответствовало правилу Харди-Вайнберга.

Выбор методов исследования осуществлялся в соответствии с поставленными целями и задачами. В исследовании были использованы валидизированные шкалы (PANSS, BACS, MAI). Обработка полученных данных проведена адекватными методами математической статистики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования.

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 полнотекстовая статья в издание из перечня SCOPUS, 8 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций: ECNP Seminar in Neuropsychopharmacology, XIII Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия», Stress, brain and behavior – 2018, XIV Юбилейной Всероссийской школы молодых психиатров – 2019, 2-ой Российской зимней школы молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии – 2019, ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe – 2019, 27th European Congress of Psychiatry.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных и стендовых докладов на научных конференциях: 25th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference “Stress, brain and

behavior” (16-19 May 2018. Saint-Petersburg, Russia); Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств (17 – 18 мая 2018г. Санкт-Петербург, Россия); XIII Международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия» (11 – 13 октября 2018 г. Санкт-Петербург, Россия); Зимней школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (12 – 15 февраля 2019 г. Москва, Россия); ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (7 – 10 March 2019. Nice, France); Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход (14 – 15 марта 2019 г. Казань, Россия); 27th European Congress of Psychiatry (6 – 9 April 2019, Warsaw, Poland); 26th Multidisciplinary International Neuroscience and Biological Psychiatry Conference Stress, brain and behavior (16-19 May 2018. Saint-Petersburg, Russia); Региональной научно-практической конференции в северо-западном федеральном округе «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход» (30 – 31 мая 2019. г. Санкт-Петербург, Россия).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описании материалов и методов исследования, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения, списка использованной литературы, включающего 213 источников, из них 30 отечественных и 183 зарубежных. Работа содержит 5 таблиц и 31 диаграмму. Раздел «Приложения» содержит 45 таблиц.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность

Понять причину расстройств шизофренического спектра пытались с давних времен (Hill G.H., 1900; Kraepelin E., 2014). Впервые, сам термин «шизофрения» (от др. греческого «расщеплять», «раскалывать» + «ум, мышление, мысль») ввел Э. Блейлер более ста лет назад. Под ним понимают достаточно сложное, комплексное, гетерогенное психическое расстройство, затрагивающее наиболее трудоспособные слои населения, чем оно наносит значительный социальный урон для общества в целом (Jääskeläinen E. et al., 2013).

Распространенность шизофрении в мире 0,28% от общего население (Charlson F.J. et al., 2018). За несколько последних десятилетий ее заболеваемость увеличилась с 13,1 млн. в 1990 году до 20,9 млн. в 2016 году (Charlson F.J. et al., 2018), таким образом около 21 млн. человек в мире страдает данным психическим расстройством. В Российской Федерации, распространенность расстройств шизофренического спектра составляет 384,5 на 100000 населения (Семенова Н.В. и соавт., 2018). Только за 2015 год в нашей стране диагноз из рубрики F20 по МКБ-10 был впервые выставлен 15573 пациентам (Семенова Н.В. и соавт., 2018). По причине шизофрении 356491 человек находились на инвалидности (Казаковцев Б.А. и соавт., 2014).

Даже в странах с высоко развитой экономикой пациенты с шизофренией имеют достаточно низкий уровень жизни. Диагноз данного психического расстройства остается одним из наиболее стигматизирующих (Barnett R., 2018). Безработица у таких пациентов достигает уровня 80 – 90% (Кооуман I. et al., 2007), а общая продолжительность жизни снижается в среднем на 10 – 20 лет (Schizophrenia Commission., 2012).

1.2. Теории развития шизофрении

Этиология шизофрении по настоящее время остается неизвестной. К развитию данного психического расстройства приводят нарушения развития нервной системы, а в частности головного мозга (Laruelle M., 2014; Sørensen H.J. et al., 2010; Woodberry K.A., Giuliano A.J., Seidman L.J., 2008; Reichenberg A. et al., 2010). Имеются указания, что у пациентов, страдающих шизофренией имеются отклонения в различных нейромедиаторных системах.

Лидирующей теорией шизофрении, в середине прошлого века, являлась дофаминовая (Yang A.C., Tsai S.J., 2017). Ее появлению предшествовало начало применения первых АП. Данная теория основывалась на нескольких факторах. Seeman P. и Lee T. обнаружили, что эффективность АП напрямую зависит от степени блокады D2 рецепторов дофамина (Seeman P., Lee T., 1975). Позднее, В. Angrist и D.P. van Kammen, сообщили, что вещества, увеличивающие концентрацию дофамина в крови обладают психоактивным действием (Angrist B., van Kammen D.P., 1984). У пациентов, страдающих хронической шизофренией, обнаружена высокая концентрация дофаминовых терминалей и D2 рецепторов дофамина в подкорковых областях, таких как полосатое тело и прилежащее ядро, а в остром психотическом состоянии происходит увеличение активации рецепторов дофамина второго типа (Laruelle M., 2014). Изменение активности этого вида рецепторов в полосатом теле обнаружено на всех стадиях развития шизофрении, начиная с продромальной (Howes O.D. et al., 2009).

Однако, в последующем было отмечено, что антагонисты D2 рецепторов дофамина, оказывающие терапевтический эффект при позитивных симптомах шизофрении не оказывали эффекта на симптомы негативного ряда, а также когнитивный дефицит (Laruelle M., 2014). Таким образом, с точки зрения дофаминовой теории не возможно в полной мере объяснить все изменения при данном психическом расстройстве.

Еще в 1970-х группой исследователей было обнаружено, что в спинномозговой жидкости у пациентов, страдающих шизофренией был снижен уровень глутамата. В связи с чем сделано предположение, что в основе шизофрении может лежать снижение активности глутамата (Kim J.S. et al., 1980). Также ученые обратили внимание, что при приеме антагонистов NMDA – рецепторов (NMDA-рецептор, ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат) у психически здоровых людей развиваются поведенческие и когнитивные нарушения, сходные с шизофренией и, напротив, препараты, активирующие NMDA – рецепторы приводили к улучшению психического состояния пациентов, страдающих шизофренией (Hasan A. et al., 2014; Javitt D.C., 2010). В посмертных образцах пациентов с шизофренией обнаружены аномалии плотности и состава NMDA – рецепторов в префронтальной, темпоральной коре и таламусе (Meador-Woodruff J.H., Nealy D.J., 2000). В другой работе показано снижение концентрации глутамата и аспартата в префронтальной коре, а также снижение концентрации глутамата в гиппокампе у пациентов с шизофренией (Stahl S.M., 2013). Найденные нарушения в глутаматергической системе определили дальнейшее направление большей части научных исследований патогенеза шизофрении, а также поиска терапевтических воздействий на нее (Hasan A. et al., 2014).

Глутаматергические рецепторы, как ионо-, так и метаболитропные, относятся к активирующим рецепторам, они значительно влияют на внутриклеточные метаболические процессы (Sapkota K. et al., 2017).

При этом глутаматная теория развития шизофрении не противоречит дофаминовой, так как есть данные о том, что глутамат может влиять на активность дофамина в «черной субстанции» («substantia nigra»). Кроме того, известно, что снижение NMDA нейротрансмиссии приводит к снижению префронтальной активности и тем самым может привести к мезокортикальной передаче дофамина у пациентов с шизофренией (Howes O.D. et al., 2009).

Другой концепцией развития шизофрении является серотониновая теория (Stahl S.M., 2016). Взаимосвязь серотонина с психозами, в частности шизофрении берет начало от открытия А. Хофманном диэтиламид d-лизергиновой кислоты. Было показано, что лекарственно-индуцированное психотическое состояние являлось результатом антагонистического или агонистического действия в отношении рецепторов серотонина (5-НТ рецепторов) (Geyer M.A., Vollenweider F.X., 2008). Эта концепция привела к мысли, что серотонин имеет роль в патогенезе психических расстройств и, следовательно, агонисты или антагонисты серотониновых рецепторов могут быть использованы для лечения психозов (Abi-Dargham A., 2007). Развитие шизофрении связывали, как с чрезмерной активацией, так и с сниженной нейротрансмиссией 5-НТ рецепторов (Baumeister A.A., Hawkins M.F., 2004).

Помимо вышеописанных нарушений у пациентов с шизофренией найдены изменения в системе норадреналина (López-Muñoz F., Álamo C., 2011). Известно, что норадреналин участвует в физиологической регуляции дофамина, роль которого при шизофрении не оставляет сомнений, кроме этого некоторые АП (клозапин, кветиапин) реализуют свое терапевтическое действие, в том числе за счет действия на рецепторы норадреналина (López-Muñoz F., Álamo C., 2011).

Определенную роль в развитии шизофрении также играют процессы воспаления, в частности воспалительные цитокины (Müller N. et al., 2015). Сильное влияние про- и противовоспалительных цитокинов на метаболизм триптофана/кинурина, глутаматергическую нейротрансмиссию, а также не резко выраженный положительный терапевтический эффект противовоспалительной терапии при шизофрении говорят о серьезной роли воспалительного процесса при шизофрении (Müller N. et al., 2015).

1.3. Клиническая картина шизофрении

Клиническая картина шизофрении достаточно сложна и многогранна. Традиционно выделяют основных четыре группы симптомов: позитивные, негативные, аффективные и когнитивные (American Psychiatric Association, 2013).

Позитивные симптомы зачастую представлены: иллюзиями, галлюцинациями, бредовыми идеями различного характера, а также специфическими нарушениями мышления и другими, по большей части психотическими симптомами, которые приводят к утрате «чувства реальности» (Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B., 2016). Данные симптомы чаще возникают приступообразно, однако, в ряде случаев наблюдаются достаточно длительные, затянувшиеся, психотические эпизоды.

К расстройствам негативного ряда относятся: потеря мотивации, социальный уход, отсутствие спонтанности речи. Этот вид симптоматики имеет более долгосрочное течение, по сравнению с позитивными симптомами, чаще переходит к хроническому течению. Выраженность данных расстройств обратно пропорциональна уровню социального функционирования (Addington J., Heinssen R., 2012).

Аффективные расстройства представлены: тревожными, депрессивными, обсессивно-компульсивными (Achim A.M. et al., 2011), а также маниакальными и гипоманиакальными симптомами (Kirschner M., Aleman A., Kaiser S., 2016). Они могут проявляться как в острой фазе психического расстройства, так и в межприступном периоде (Grover S. et al., 2017), а также носить вторичный характер относительно позитивных и/или негативных симптомов (Kirschner M., Aleman A., Kaiser S., 2016).

Согласно МКБ-10 шизофрения подразделяется на: параноидную, гебефреническую, кататоническую, недифференцированную, простую формы. Разделение на разные формы основано главным образом на

выраженности продуктивных и негативных симптомов (World Health Organization, 1992; Bloomfield M.A., Buck S.C., Howes O.D., 2016; van Os J., Kapur S., 2009).

Для параноидной формы шизофрении характерно постепенное, длительное начало. Это не исключает случаи с острым началом, однако, они встречаются значительно реже (World Health Organization, 1992). На начальном этапе могут появляться различные неспецифические симптомы, например, фобическая симптоматика, расстройства пищевого поведения или аффективные нарушения и так далее. В дальнейшем, на первый план выходят главным образом бредовые идеи, чаще параноидной фабулы, с разнообразными галлюцинаторными переживаниями и/или расстройствами восприятия (World Health Organization, 1992). Наряду с вышеописанными симптомами, также имеет место негативная симптоматика. Ее развитие зависит преимущественно от типа течения шизофренического процесса и может варьировать в разной степени. Общими проявлениями негативного симптомокомплекса для данной формы шизофрении являются снижение психической активности, интенция, однообразность эмоциональной сферы, ограничение спонтанности, инициативы (Шмуклер А.Б., 2017).

При гебефренической форме шизофрении на первый план выходят аффективные нарушения и расстройства поведения. Позитивные симптомы представлены, в редуцированном виде. Бредовые идеи часто отрывочные, несистематизированные, не занимают пациента полностью, как и галлюцинаторные переживания. При этом, достаточно быстро нарастают негативные симптомы и, соответственно, значительно снижается профессиональное и социальное функционирование (World Health Organization, 1992; Шмуклер А.Б., 2017).

При кататонической форме шизофрении психомоторные проявления выражаются в виде двигательного-волевого расстройства разной степени выраженности. Инициальный период обычно проявляется наличием кататонической симптоматики без помрачения сознания («люцидная

кататония»). В последующем, обычно, она усиливается и начинает проявляться немотивированным возбуждением или ступором с проявлениями автоматической подчиняемости или негативизма. Могут длительное время сохраняться неестественные, вычурные позы, а также возникать эпизоды резкого, немотивированного возбуждения. Кроме того, могут иметь место фрагментарные бредовые идеи, в том числе идеи воздействия и психического автоматизма. Выраженность негативной симптоматики может варьироваться в широких пределах, от относительно благоприятной, до выраженной.

Одной из самых труднопонидаемых форм является недифференцированная шизофрения. Данный диагноз устанавливается при общем соответствии критериям шизофрении, однако, при наличии у пациента симптомов, свойственных разным формам шизофрении (World Health Organization, 1992).

Простая форма шизофрении характеризуется наличием преимущественно симптомами негативного ряда, развивающихся, как правило, без каких-либо психопатологических симптомов. Данная форма характеризуется выраженным падением психической активности, снижением энергетического потенциала, а также выраженным эмоциональным обеднением. У пациента прогрессируют странности в поведении и снижении всех видов деятельности (World Health Organization, 1992). На определенном этапе возможно возникновение отрывочных бредовых идей различного содержания и/или атипичная аффективная симптоматика. Однако, на первый план выходит выраженная негативная симптоматика (Шмуклер А.Б., 2017).

К расстройствам шизофренического спектра традиционно относят шизотипическое (F21 по МКБ-10) и шизоаффективное (F25) расстройства. Шизотипическое расстройство характеризуется наличием патологии мышления и эмоций, а также поведенческих расстройств, которые с одной стороны наблюдаются при шизофрении, однако, не достигают свойственной шизофрении степени выраженности. Данное расстройство, в первую очередь

характеризуется наличием симптомов негативного ряда (World Health Organization, 1992).

Шизоаффективное расстройство обычно имеет эпизодический тип течения. При этом, в его клинической картине достаточно выражены одновременно аффективная и шизофреноподобная симптоматика (World Health Organization, 1992).

По типам течения шизофрения подразделяется на непрерывный, эпизодический и эпизодический ремиттирующий (World Health Organization, 1992).

Непрерывный тип характеризуется длительным, хроническим течением болезненного процесса. Временами могут появляться волнообразные ослабления или усиления психотической симптоматики, однако, важно отметить, что ремиссии для такого типа течения не характерны, у пациента практически постоянно отмечается симптоматика психотического уровня (Шмуклер А.Б., 2017).

Эпизодический тип представляет собой приступообразное течение шизофрении с различной по составу и степени выраженности психотической симптоматикой. Различают эпизодический тип течения с нарастающим дефектом и со стабильным дефектом. Для данных подтипов характерна различная прогрессивность болезненного процесса и, соответственно, различная выраженность негативной симптоматики и когнитивных нарушений (Шмуклер А.Б., 2017).

При эпизодическом ремиттирующем типе течения обострения чередуются с высококачественными ремиссиями. Проявления негативных симптомов у таких пациентов минимальны, либо отсутствуют вовсе (Шмуклер А.Б., 2017).

1.4. Когнитивные нарушения при шизофрении

Большое количество авторов выделяют наличие когнитивного дефицита наряду с позитивными, негативными и аффективными нарушениями (Kaneko Y., Keshavan M., 2012; American Psychiatric Association, 2013). По мнению J. Mollon и A. Reichenberg (2018) первыми признаками шизофрении являются именно нарушения когнитивных функций (Mollon J., Reichenberg A., 2018). Есть данные о том, что задолго до манифестации шизофрении, еще в детском или подростковом возрасте имеются когнитивные расстройства. Данные заключения были сделаны в результате проведенных проспективных исследований, в рамках которых оценивались когнитивные функции добровольцев, у части которых в последствии развилась шизофрения (Sheffield J.M., Karcher N.R., Barch D.M., 2018).

Ряд исследователей обнаружили нарушения IQ (коэффициента интеллекта, от англ. intelligence quotient) у детей и подростков, до развития шизофрении (Dickson H. et al., 2012; Khandaker G.M. et al., 2011). Выдвинута гипотеза о том, что риск развития шизофрении увеличивается обратно пропорционально уменьшению общего балла IQ (Khandaker G.M. et al., 2011). Отмечено, что плохая успеваемость в школе связана с повышенным риском развития шизофрении в будущем (Kendler K.S. et al., 2016).

Помимо нарушения IQ в преморбидном периоде отмечены нарушения внимания (Kern R.S. et al., 2011), памяти (Meier M.H. et al., 2014), логического мышления (Welham J. et al., 2010), исполнительных функций (Meier M.H. et al., 2014) и скорости обработки информации (Seidman L.J. et al., 2013). Стоит отметить, что скорость обработки информации считается одной из самых чувствительных когнитивных функций, нарушающихся при шизофрении (Keefe R.S., Harvey P.D., 2015).

Обнаружено, что у пациентов с первым психотическим эпизодом отмечаются более выраженные нарушения в сфере вербальной памяти и

скорости обработки информации (Mesholam-Gately R.I. et al., 2009). Однако, в целом профиль их когнитивных расстройств соответствует пациентам с хроническим течением шизофрении (McCleery A. et al., 2014) и присутствует вне зависимости от проводимой АП терапии (Sheffield J.M., Karcher N.R., Barch D.M., 2018).

Учитывая все вышеописанное, сделано предположение, что именно когнитивные расстройства лежат в основе шизофрении (Seidman L.J., Mirsky A.F., 2017). Они играют серьезную роль в социальном и профессиональном функционировании пациентов с шизофренией, соответственно, значительным образом влияют на прогноз психического расстройства и уровень инвалидизации (Янушко М.Г., Иванов М.В., Сорокина А.В., 2014; Kahn R.S., Keefe R.S., 2013).

Однако, биологические основы когнитивных нарушений при шизофрении, до сих пор не изучены. В настоящее время не существует фармакотерапии, направленной именно на данный вид нарушений. Kroken R.A. и соавт. (2014) предложили стремиться к разработке ЛС, воздействующих на когнитивный дефицит при шизофрении (Kroken R.A. et al., 2014).

1.5. Терапия шизофрении

С начала введения в клиническую практику хлорпромазина основным классом препаратов для терапии шизофрении являются АП (López-Muñoz F. et al., 2005). Данная группа препаратов используется при терапии как острого психотического состояния, так и для снижения количества рецидивов у пациентов с хроническим течением шизофрении (Leucht S. et al., 2012). Традиционно АП делят на типичные (первого поколения) и атипичные (второго поколения) (Gómez-Revuelta M. et al., 2018).

АП первого поколения реализуют свой механизм действия посредством блокады рецепторов дофамина второго типа в нигростриарной системе. В связи с чем основным профилем их побочных реакций являются экстрапирамидные эффекты, включая паркинсонизм и различные дискинезии (Kusumi I., Voku S., Takahashi Y., 2015). Общепринято считать, что именно действие на DRD2 приводит к клинической эффективности относительно позитивных симптомов шизофрении (Howes O.D., Kapur S., 2009).

Последующие попытки улучшить безопасность АП терапии относительно развития побочных реакций экстрапирамидного ряда привели к разработке АП второго поколения – обратных агонистов 5-НТ рецепторов (Kusumi I., Voku S., Takahashi Y., 2015; Leucht S. et al., 2009). Однако, данная группа препаратов, как и АП первого поколения блокируют рецепторы дофамина, преимущественно в лимбической системе (Kusumi I., Voku S., Takahashi Y., 2015). В результате чего эти две группы сравнимы по эффективности относительно позитивных симптомов (Leucht S. et al., 2009). Считается, что второе поколение АП наиболее безопасны относительно развития нежелательных явлений экстрапирамидного ряда, однако, чаще приводят в различным метаболическим нарушениям (Pereira L., Budovich A., Claudio-Saez M., 2018).

Однако, по последним данным, спектр побочных реакций не зависит от поколения применяемого препарата, он зависит скорее от индивидуальные особенностей конкретного пациента (Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г., 2012; Marinis T.D. et al., 2007; Stroup T.S., Gray N., 2018). А как известно, назначения АП в первую очередь обосновано спектром его побочных эффектов.

Для АП терапии в целом, характерны следующие нежелательные эффекты: злокачественный нейролептический синдром (Pileggi D.J., Cook A.M., 2016), чрезмерная седация (Leucht S. et al., 2013), антихолинергические побочные эффекты (сухость во рту, запор, парез аккомодации) (Lieberman J.A., 2004), ортостатическая гипотензия (Gugger J.J., 2011), гиперпролактинемия

(González-Blanco L. et al., 2016), гиперсаливация (Maher D. et al., 2016), удлинение интервала QT на электрокардиограмме (Hou P.Y. et al., 2015), миокардиты (Chopra N., de Leon J., 2016), агранулоцитоз (Yadav D., Burton S., Sehgal C., 2016) и так далее.

Цель АП определяется индивидуально в каждом отдельном случае и может варьировать от коррекции поведенческих нарушений до достижения высококачественной ремиссии.

Однако не смотря на применение АП, только у половины пациентов с первым психотическим эпизодом имеется улучшение психического состояния не менее, чем на 50% (Zhu Y. et al., 2017). У пациентов с хроническим течением шизофрении в 51% случаев отмечается «минимальный», а только у 23% «хороший» ответ на АП (Leucht S. et al., 2017). Таким образом, только половина пациентов с первым психотическим эпизодом и четвертая часть пациентов с хроническим течением шизофрении возвращаются к хорошему профессиональному и социальному функционированию.

1.6. Терапевтическая резистентность при шизофрении

Не смотря на большое разнообразие различных терапевтических вмешательств, примерно треть всех пациентов с шизофренией имеют терапевтическую резистентность. Под данным термином понимают недостаточный, либо полное отсутствие ответа на АП (Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., 2018; Lally J., MacCabe J.H., 2015). ТРШ несет в себе большое количество проблем не только для самого пациента и его родственников. Значительное увеличение сроков госпитализации и применение большого числа ЛС приводит к увеличению финансовых затрат со стороны государства (Iasevoli F. et al., 2016). Только в США ТРШ приводит к повышению затрат на здравоохранение на 34 миллиарда долларов (Kennedy J.L. et al., 2014).

Дополнительные сложности в эту проблему вносит отсутствие общепринятых диагностических критериев ТРШ, в связи с чем многие практикующие специалисты поздно диагностируют данное состояние (Мазо Г.Э., Горобец Л.Н., 2017).

Впервые вопрос о выделении критериев ТРШ возник при разработке алгоритма перевода пациентов, устойчивых к АП, на терапию клозапином (Kane J. et al., 1988). Данные критерии были выделены при двух диагностических подходах:

1. При кросс-секционном подходе: отсутствие хорошей социальной адаптации в течении последних 5 лет; а также после трех неэффективных курсов АП терапии, препаратами из двух различных химических групп, дозами эквивалентными 1000 мг хлорпромазина на протяжении 6 недель каждый без значительного клинического улучшения. При этом на момент осмотра пациентов текущее психическое состояние должно соответствовать не менее 45 баллов согласно Краткой шкале психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS). Кроме того, должны определяться нарушения минимум в двух из следующих пунктов: дезорганизация мышления, подозрительность, галлюцинаторное поведение или необычное содержание мыслей. По шкале общего клинического впечатления (CGI-S) психическое состояние должно быть оценено не менее, чем на 4 балла.
2. При проспективном наблюдении: отсутствие эффективности терапии галоперидолом в дозе до 60 мг/сут сроком не менее 6 недель. Улучшение определяется как редукция психопатологической симптоматики более чем на 20% (или более чем на 35 баллов) от исходного по шкале BPRS и/или снижение общего балла CGI-S не менее чем на 3 пункта.

В это же время отечественными авторами ТРШ была классифицирована на четыре различных типа (Авруцкий Г.Я., Недува А.А., 1988):

1. Обусловленная клиническим фактором (прогнозируется плохая курабельность) – резкая прогрессивность процесса несмотря на интенсивную терапию и средства повышения эффективности лечения;

2. Обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами – умеренно прогрессивный процесс при достижении на поздних этапах стабилизированных состояний, при этом возможности современной биологической терапии должны быть исчерпаны, однако, может иметься недостаточность социо-реабилитационных мероприятий;
3. Обусловленная терапевтическими факторами – на начальном этапе фармакотерапии имеется определенный эффект, который со временем становится менее выраженным, при отсутствии признаков прогрессивности процесса;
4. Идиопатическая резистентность с не выявленными факторами – «псевдорезистентность» в результате недостаточной интенсивности или неадекватности проводимой фармакотерапии.

Все дальнейшие критерии ТРШ представляют собой переосмысление и дополнение данных подходов.

На сегодняшний день большое количество авторов диагностируют ТРШ при наличии у пациента следующих критериев (Мосолов С.Н. и соавт., 2012; Elkis H., 2007; Correll C.U. et al., 2011; Stahl S.M. et al., 2013):

1. После двух курсов АП (один из которых должен быть АП второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4-6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики;
2. Сохранение стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента;
3. Сохранение суицидальных тенденций, насильственных действий или злоупотребления психоактивными веществами.

Одной из самых разработанных теорий шизофрении на сегодняшний день является дофаминовая (Howes O.D., Kapur S., 2009). Для большинства пациентов клиническая эффективность АП терапии прямо-пропорционально коррелирует с насыщением D2 рецепторов дофамина. Однако, с точки зрения этой теории феномен ТРШ объяснить нельзя, так как еще в 1989 году было

доказано, что у пациентов с ТРШ нет отличий в аффинности рецепторов D2 в центральной нервной системе при терапии АП (Wolkin A., Barouche F., Wolf A.P., 1989).

При этом единственным препаратом, демонстрирующим эффективность относительно ТРШ является клозапин (Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В., 2014; Lally J., MacCabe J.H., 2015;), несмотря на то, что он имеет достаточно низкое сродство к D2 рецепторам дофамина (менее 70%) (Howes O.D. et al., 2009; Yilmaz Z. et al., 2012). Первоначально предполагали, что его эффективность относительно ТРШ связана именно с низким сродством к этим рецепторам (Meltzer H.Y., 1991), однако, в последующем выяснилось, что кветиапин также имеет низкое сродство к рецепторам D2, однако, не показывает эффективность относительно ТРШ (Nucifora F.C. Jr et al., 2017).

Существует мнение, что такие способности клозапина связаны с более высоким сродством к рецепторам серотонина 2A типа (Meltzer H.Y., 1991), однако, большое количество АП второй генерации обладает высоким сродством к данному подвиду рецепторов. Кроме того, по данным мета-анализа – амисульпирид, находится вторым в списке наиболее эффективных относительно ТРШ препаратов (Leucht S. et al., 2013). Однако, он имеет низкое сродство к рецепторам серотонина 2A типа. Другие АП – антагонисты данных рецепторов не показали эффективности относительно терапии острых состояний при шизофрении (Ebdrup V.H. et al., 2011).

Высокое сродство к D4 рецепторам дофамина (DRD4) также не может объяснить противорезистентной эффективности клозапина, так как, по меньшей мере оланзапин, zipрасидон и азенапин обладают сходной аффинностью к данным рецепторам. Антагонисты DRD4 не показали эффективности относительно ТРШ в клинических испытаниях (Tarazi F.I., Zhang K., Baldessarini R.J., 2004).

Таким образом, возможно, что причиной ТРШ являются не нарушения только в одной нейромедиаторной системе, а более глубокие метаболические расстройства и взаимодействие целого комплекса различных реакций в

организме конкретного пациента (Stone J.M. et al., 2010; Mouchlianitis E. et al., 2016).

1.7. Клинические характеристики терапевтической резистентности при шизофрении

Выделение клинических особенностей течения ТРШ может помочь при диагностике и терапии данного состояния. В результате проведенных исследований было установлено, что пациенты с ТРШ имеют более ранний возраст начала шизофрении (Kessler R.C. et al., 2007; Wimberley T. et al., 2016). ТРШ чаще встречается у пациентов европеоидной расы (Teo C. et al., 2013), при параноидной форме шизофрении и, преимущественно, у пациентов женского пола (Wimberley T. et al., 2016; Teo C. et al., 2013). При этом среди пациентов с шизофренией в целом доминируют мужчины (Thorup A. et al., 2007).

Некоторые ученые говорят о более высоком наследственном риске ТРШ. У близких родственников пациентов с ТРШ выше риск развития шизофрении, чем у родственников пациентов, страдающих шизофренией без проявлений ТРШ (Crespo-Facorro B. et al., 2013; Hassan A.N., De Luca V., 2015).

Каюо М. и соавт. (2012) продемонстрировали, что пациенты с ТРШ на момент начала приема АП имели меньшую тяжесть психопатологической симптоматики, в отличие от пациентов без проявлений ТРШ (Каюо М. et al., 2012).

Психический статус пациентов с ТРШ соответствует таковому у пациентов с шизофренией в общем, и определяется: позитивной, негативной, аффективной симптоматиками и когнитивным дефицитом (Elkis H., Buckley R.F., 2016). В результате исследований было установлено, что на долю позитивной симптоматики (различных ее вариаций) приходится 28%,

негативных нарушений – 37,5%, а остальные 35,5% на другие виды симптомов, включая аффективные и когнитивные (Freitas R.R. et al., 2015). McMahon R.P. и соавт. (2002), показали, что психопатологическая симптоматика пациентов с ТРШ чаще характеризуется наличием: идей величия, вычурности мышления, галлюцинаторным поведением, подозрительностью, нарушением мыслительного процесса, повышением манерности и застыванием позы, нарушением ориентировки, эмоциональным уходом, двигательной заторможенностью, аффективной уплощенностью, тревогой, повышенным чувством вины и депрессией (McMahon R.P. et al., 2002).

Однако, исследований, изучающих когнитивные нарушения именно у пациентов с ТРШ, проведено не достаточно (Elkis H., Buckley P.F., 2016). Woodward N. и Meltzer H. (2010) пришли к выводу, что не так много доказательств того, что пациенты с ТРШ имеют более выраженные когнитивные нарушения (Woodward N., Meltzer H., 2010). Они сделали предположение о наличии когнитивных маркеров ТРШ.

Группа исследователей на сравнительно небольшой выборке (19 пациентов с ТРШ и 22 «респондера») продемонстрировали, что пациенты с ТРШ достоверно хуже справлялись с выполнением когнитивных тестов, однако, при этом у них отмечалась большая тяжесть психопатологической симптоматики (de Bartolomeis A. et al., 2013). Frydecka D. и соавт. (2015) показали снижение скорости обработки информации, словесной беглости, когнитивной гибкости и исполнительских функций у пациентов с ТРШ (Frydecka D. et al., 2016). При этом они отметили, что данные нарушения зависели от выраженности негативной симптоматики, а также от антихолинергической активности принимаемых АП.

Несколько противоречит вышеописанным данным результаты крупного исследования САТIE (клинические испытания эффективности терапевтического вмешательства – от англ. clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness), в котором в результате обследования 1493

пациентов с диагнозом шизофрении, показали отсутствие взаимосвязи между позитивной симптоматикой и выраженностью когнитивного дефицита, однако, подтвердили его взаимосвязь с выраженностью негативной симптоматики (Keefe R.S. et al., 2006; Elkis H., Buckley P.F., 2016). На основании этого, ни лишенным смысла, представляется предположение, что ТРШ имеет свой специфический профиль когнитивного дефицита (Elkis H., Buckley P.F., 2016).

Некоторые авторы сделали предположение о том, что ТРШ может быть отдельным типом шизофрении (Gillespie A.L. et al., 2017). К такому выводу пришли, например, ученые из Канады (Farooq S. et al., 2013). Они предложили классифицировать шизофрению исходя из ответа на АП. Отдельное выделение подобных форм облегчит оценку различных биомаркеров и эндофенотипов ТРШ. Помимо клинических и нейрокогнитивных маркеров ТРШ их поиск осуществляется и по другим направлениям, например, с использованием данных нейровизуализации (Demjaha A. et al., 2012; Anderson V.M. et al., 2015), а также генетики.

1.8. Генетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении

Учитывая тот факт, что у пациентов с ТРШ более выражена наследственная отягощенность (Crespo-Facorro B. et al., 2013; Hassan A.N., De Luca V., 2015), представляется достаточно актуальным поиск генетических маркеров ТРШ. В 2013 году Международный консорциум по психиатрической генетике (Psychiatric Genomics Consortium) установил 108 локусов играющих роль в развитии шизофрении, соответственно каждый из этих генов может играть роль и в развитии ТРШ (Ripke S., 2014).

И действительно ряд работ показывает ассоциации носительства генов с

ТРШ. Основные результаты можно разделить по генам различных систем человеческого организма.

В частности были получены положительные ассоциации носительства ОНП генов иммунной системы, что не удивительно учитывая воспалительную теорию развития шизофрении. Связь с ТРШ была показана для аллеля *HLA-A1* гена главного комплекса гистосовместимости человека (Major Histocompatibility Complex, Class I, A) (Lahdelma L. et al., 1998), а также гена рецептора апоптоза *FAS* (Fas Cell Surface Death Receptor) (Jia P. et al., 2011).

Также была получена ассоциация носительства гена *RELN* (система рилина). Данный гликопротеин играет большую роль в регулировании миграции и позиционировании нервных стволовых клеток (Goldberger C. et al., 2005).

В недавней работе было продемонстрировано, что пациенты с носительством двойного нулевого генотипа по генам *GSTM1/GSTT1* (Glutathione S-Transferase Mu 1 и Glutathione S-Transferase Theta 1 – гены семейства глутатион-S-трансфераз) имели значительно повышенный риск развития ТРШ (Pinheiro D.S. et al., 2017). Глутатион-S-трансферазы могут оказывать влияние на безопасность и эффективность АП. Данные белки локализованы преимущественно в печени и отвечают за II фазу метаболизма – конъюгацию и выведение ЛС из организма. Изменение их активности приводит к нарушению элиминации чужеродных и эндогенных молекул.

С ТРШ были показаны ассоциации носительства гена, нарушенного при шизофрении (*DISC1* – Disrupted-in-Schizophrenia-1). Его функция в человеческом организме до настоящего времени не выяснена. Есть информация о его роли в качестве генетического маркера расстройств шизофренического спектра (Shokouhifar A. et al., 2018). В исследовании влияния данного гена на ТРШ была показана его ассоциация с ультра-резистентной шизофренией (помимо двух неэффективных курсов АП терапии пациенты также не отвечали на терапию клозапином) (Mouaffak F. et al., 2011).

Одним из самых неспецифических биомаркеров является ген мозгового нейротрофического фактора (*BDNF* – Brain Derived Neurotrophic Factor). Показана его роль в патогенезе шизофрении, расстройств шизофренического спектра, а также рекуррентного депрессивного расстройства (Corponi F. et al., 2018). В организме человека основным образом он задействован в поддержании адаптивных функций нейронов. Влияние носительства ОНП данного гена было показано в нескольких исследованиях (Krebs M.O. et al., 2000; Zhang J.P. et al., 2013; Kaur H. et al., 2014).

Гены системы дофамина также подверглись большому количеству исследований, относительно их влияние на формирование ТРШ. Помимо генов рецепторов дофамина, которые разделены на два основных класса D1-подобные (к ним относят подтипы *DRD1*, *DRD5*) и D2-подобные (подтипы *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*), также к генам данной системы относятся белки-переносчики (*DAT* – dopamine transporter), ферменты метаболизма (*COMT* – катехол-о-метилтрансфераза, *MAO* – моноаминоксидаза). Были показаны ассоциации ТРШ с генами: *DRD3* (Kohlrausch F.V. et al., 2008), *DRD2* (Kondo T. et al., 2003), *DAT* (Bilic P. et al., 2014). Также в одном исследовании было показано влияние гена *COMT* на эффективность терапии клозапином, что только косвенно позволяет судить о взаимосвязи с ТРШ (Rajagopal V.M. et al., 2018).

Есть данные о роли как генов системы серотонина, так и его транспортных белков (*SLC6A4* – Solute Carrier Family 6 Member 4, *SERT* – serotonin transporters) и ферментов, вовлеченных в метаболизм нейромедиатора (*TPH* – Tryptophan hydroxylase) при формировании ТРШ. Ряд работ показали взаимосвязь генов *HTR2A* (Anttila S. et al., 2007; Arranz M.J., de Leon J., 2007), *SERT* (Bilic P. et al., 2014) и *TPH1* (Anttila S. et al., 2007) с ТРШ.

1.9. Концепция эндофенотипов шизофрении

Учитывая выраженную фенотипическую и генотипическую гетерогенность шизофрении (Kim N.G., Kim H., 2017) в настоящее время очень широко обсуждается вопрос о выделении так называемых эндофенотипов данного психического расстройства (Киренская А. В. и соавт., 2013). Под самим понятием эндофенотип понимают нейрофизиологические, биохимические, эндокринологические, нейроанатомические, нейропсихологические, когнитивные и другие характеристики, которые обнаруживаются независимо от психического состояния у пациентов и их здоровых родственников, с более высокой частотой, чем в общей популяции (Gottesman I.I., Gould T.D., 2003). Эндофенотип представляет собой наследственный количественный признак, который считается промежуточным между фенотипом какого-либо заболевания и лежащем в его основе биологическим процессом (Del-Monte J. et al., 2013). Определение механизма реализации фенотипа факторов риска при шизофрении поможет в значительной степени понять биологический механизм реализации от ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) до развития фенотипа психического расстройства (Blokland G.A.M. et al., 2017).

Широко известно, что когнитивные функции передаются от родителей к детям. У близких родственников часто наблюдаются схожие интеллектуальные способности. Sabb F.W. и соавт. (2013) показали высокую степень наследуемости когнитивных функций, независимо от влияния окружающей среды (Sabb F.W. et al., 2013). Также известно, что большая часть когнитивных способностей оказалась наследуемым среди родственников, как с психопатологическими проявлениями, так и без них.

В результате исследований были получены достоверные взаимоотношения между когнитивными расстройствами и заболеваемостью шизофренией. Выявлено, что родственники первой степени пациентов,

страдающих шизофренией имеют схожий с ними профиль когнитивного дефицита, который прослеживается у них даже в отсутствие признаков психических расстройств (Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012; Heinrichs R.W., Zakzanis K.K., 1998). Когнитивный дефицит наблюдается и при других расстройствах шизофренического спектра – например, шизотипическом расстройстве, отличаясь от такового при шизофрении только степенью выраженности (Hazlett E.A. et al., 2015).

Еще 20 лет назад В. Cornblatt и соавт. (1999) продемонстрировали, что более низкие показатели при выполнении тестов на удержание внимания у детей, чьи матери страдают шизофренией, являлись предиктором развития шизофрении в последующем (Cornblatt V. et al., 1999). Напротив, дети с минимальными нарушениями внимания имели меньший риск развития шизофрении в будущем. Учитывая результаты подобных исследований, можно сделать вывод, что когнитивный дефицит имеет достаточно высокую степень наследуемости и может указывать на увеличенный риск развития заболевания у конкретного индивидуума. Недавно опубликованное исследование Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) подтверждает эти данные (Swerdlow N.R., Gur R.E., Braff D.L., 2015). В исследовании COGS были использованы несколько элементов когнитивных функций как потенциальных маркеров эндофенотипов: внимание, вербальная обучаемость, память, а также рабочая память. В дополнение к этим функциям, при помощи батареи тестов оценивались распознавание эмоций, исполнительные функции, пространственная память и стратегии пространственного мышления.

Обзор данных литературы об изучений когнитивного функционирования пациентов, страдающих шизофренией, позволил выделить некоторые важные аспекты. Например, наследуемость паттерна выполнения этих совершенно разных когнитивных функций составляет $h = 0.50$ (h – коэффициент наследуемости), что свидетельствует о том, что уровень

когнитивного функционирования у кровных родственников имеет схожий характер (Fusar-Poli P. et al., 2012).

В результате проведенного проспективного исследования A.J. Giuliano и соавт. (2012) были выделены потенциальные когнитивные эндофенотипы. В исследовании приняли участие 183 семьи кровных родственников, у которых семейный анамнез был отягощен шизофренией (Giuliano A.J. et al., 2012). В каждой семье были обследованы: оба родителя, члены семьи, страдающий шизофренией и хотя бы один здоровый полный сиблинг. Когнитивное функционирование всех участников было оценено с помощью соответствующих тестов. Уровень наследуемости параметров когнитивного функционирования позволил авторам сделать выводы о значительном уровне наследуемости когнитивного дефицита при шизофрении. Эти выводы становятся еще более интересными, если принять во внимание тот факт, что наиболее высоким уровнем наследуемости обладали когнитивные функции, оцениваемые при помощи стандартизированных нейропсихологических тестов, а не специализированных нейрофизиологических методов. Таким образом, стандартизированные тесты для оценки когнитивных функций являются высоко-воспроизводимыми и надежными как в научном эксперименте, так и в мульти-центровых клинических исследованиях. Остается не до конца ясным, связана ли высокая степень наследуемости с тем, что тесты являются стандартизированными, или с тем, что те функции, которые они оценивают, имеют высокую степень наследуемости. Дальнейшие исследования, сфокусированные на идентификации ОНП различных генов в соотношении с выполнением когнитивных тестов должны пролить свет на данную проблему.

Кроме того, ряд авторов указывает, что на когнитивные функции при шизофрении влияют также различные биологические факторы (Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н., Дорофейков В.В., 2016). Данные факторы, в свою очередь кодируются соответствующими генами, исследование роли которых, безусловно является перспективным.

На основании всех вышеописанных данных большое количество исследователей сходятся во мнении, что когнитивные нарушения являются перспективным кандидатом для исследования эндофенотипов шизофрении (Stone W.S. et al., 2015; Zheutlin A.B. et al., 2016).

1.10. Влияние фармакотерапии на когнитивные функции

Помимо наследственных факторов на когнитивные функции может влиять множество экзогенных факторов, одним из которых является фармакотерапия. Как известно, основным классом препаратов для лечения расстройств шизофренического спектра являются АП. В первую очередь их эффективность в основном ограничивается купированием позитивных симптомов, тогда как когнитивный дефицит может сохраняться в течении длительного времени, иногда пожизненно (Uehara T. et al., 2015).

Veselinovic T. и соавт. (2013) показали, что АП приводят к снижению скорости обработки информации, внимания и обучения у здоровых добровольцев, принимавших АП (Veselinovic T. et al., 2013). Medalia A. и соавт. (1998) продемонстрировали, что терапия АП первого поколения оказывает влияние на когнитивные функции – ухудшая их (Medalia A., Gold J., Merriam A., 1998). Другие исследователи помимо того, что подтвердили негативное влияние АП (как препаратами первой, так и второй генерации) на когнитивные функции у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, также установили, что данный эффект носит дозозависимый характер (Michael Rehse et al., 2016).

В другой работе было показано, что АП второй генерации, напротив, приводят к улучшению когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией (Clissold M., Crowe S.F., 2018).

Результаты широко известного исследования CATIE, включающее 1460 пациентов с шизофренией показали, что препараты как первой, так и второй генерации улучшают когнитивные функции, при этом они обладают сходной активностью относительно данных симптомов (Keefe R.S. et al., 2007). Подобные результаты были получены в другой работе, включающей 498 пациентов с первым психотическим эпизодом (Davidson M. et al., 2009).

Учитывая отсутствие эффекта от АП у пациентов с ТРШ, достаточно частой терапевтической стратегией является сочетание двух и более различных психотропных препаратов. Такой подход к терапии носит название полипрагмазия. Она часто ассоциируется с использованием чрезмерных доз ЛС. Соответственно увеличивается количество межлекарственных взаимодействий, что в свою очередь увеличивает риск развития нежелательных побочных реакций (НПР), которые могут отрицательно влиять на когнитивное функционирование, психическое состояние, снижать комплаенс, приводить к частой смене терапии и в конце концов усугублять ТРШ (Cheng C.M. et al., 2018). Большое количество авторов свидетельствуют о негативном влиянии полипрагмазии на когнитивные функции (Keefe R.S. et al., 2006; Elie D. et al., 2010). Однако, согласно результатам, полученным D. Kontis и соавт. (2010) сочетания различных видов психотропных препаратов не влияет на когнитивные функции пациентов с шизофренией (Kontis D. et al., 2010). При этом есть данные, что пациенты, отказавшиеся от приема АП в последующем имели более лучшие показатели когнитивной сферы (Albert N. et al., 2018).

В данном вопросе на сегодняшний день нет окончательного понимания, ввиду противоречивости полученных результатов. Как мы писали ранее, когнитивные функций у пациентов с расстройствами шизофренического спектра подвергаются большому количеству различным воздействий, как внутренних, так и внешних. В свою очередь фармакокинетические факторы, обусловленные генетическими особенностями каждого пациента могут влиять

на метаболизм ЛС, тем самым приводить к изменению их концентрации в крови.

1.11. Фармакогенетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении

Под термином фармакогенетика понимают исследование эффективности и безопасности ЛС и зависимость данных характеристик от генотипа конкретного пациента (Collins F.S., Varmus H.A., 2015). Одними из самых распространенных фармакокинетических генов-кандидатов являются гены семейства цитохромов P450. Они участвуют в метаболизме 1 фазы ксенобиотиков, ЛС, а также различных эндогенных соединений.

Всего известно 18 семейств CYP450, из них наиболее активно участвуют в метаболизме ЛС CYP1, CYP2, CYP3. Семейства, в свою очередь подразделяются на 43 подсемейства (например, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2D6) (Thümmler S. et al., 2018). Доля цитохрома 2D6 составляет всего 2% от всех ферментов CYP450, экспрессируемых в печени, однако, он участвует в метаболизме около 20% ЛС и, особенно, психотропных препаратов (Kapur V.M., Lala P.K., Shaw J.L., 2014). Данный ген имеет более 100 различных аллельных вариантов (Hicks J.K. et al., 2015). Было доказано, что определенные варианты гена *CYP2D6* ответственны за плохую переносимость АП (Butwicka A. et al., 2014).

Фенотипические проявления активности гена *CYP2D6*, полученные в результате анализов его ОНП, классифицируются на активные или экстенсивные (ЕМ от англ. extensive metabolizers), промежуточный (IM от англ. intermediate metabolizers) медленные (PM от англ. poor metabolizers), а также сверхактивные (UM от англ. ultrarapid metabolizers) (Thümmler S. et al., 2018). Наиболее распространенные активные метаболитаторы имеют

нормальную функцию *CYP2D6*, медленные и сверхактивные метаболиты имеют низкую и высокую скорости метаболизма, соответственно (Thümmler S. et al., 2018).

Индивидуальные характеристики ОНП данного гена зависят от этнического происхождения. Известно, что от 3 до 10 % европейцев являются носителями генотипа медленного метаболитатора по *CYP2D6* (McGrane I.R., Loveland J.G., 2016), а 1 % населения северной Европы, 10% южной Европы (Scordo M.G. et al., 2004) и 29% африканских эфиопов фенотипически являются сверхактивными метаболитаторами (Thümmler S. et al., 2018). В европейской популяции наиболее часто встречаются нулевые (неактивные) аллели ОНП *CYP2D6*4* (rs3892097), соответственно, это приводит к распространенности медленных метаболитаторов в данной популяции на уровне 70 – 90 %. Помимо данного ОНП за медленный тип метаболизма отвечают также *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10* (rs1065852), *CYP2D6*17* (rs28371706 (T); rs16947(A)), *CYP2D6*41* (rs28371725) (Zanger U.M., Schwab M., 2013). Распространенность данных ОНП варьирует у представителей разных этнических групп.

Так как ОНП данного гена активно участвуют в метаболизме ЛС, не случайно, что большое количество исследователей пишут о его связи с эффективностью и безопасностью психотропной терапии (Prows C.A. et al., 2009; Butwicka A. et al., 2014; Gassó P. et al., 2014; Youngster I. et al., 2014).

Кроме того, в недавнем исследовании, проведенном S. -Thümmler и соавт. (2018), на примере подростков с психическими нарушениями было показано, что функционально аномальные ОНП гена *CYP2D6* связаны с формированием терапевтической резистентности при разных психических расстройствах (Thümmler S. et al., 2018).

Таким образом проблема ГРШ является достаточно многогранной. Ее исследование требует комплексной оценки с учетом большого числа различных факторов, влияющих на формирование данного состояния. Этот факт и побудил нас к проведению данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая схема исследования

Диссертационное исследование включало 3 основных этапа:

Кросс-секционное клиническое исследование

- Подписание информированного согласия;
- Сбор анамнестических данных;
- Клинико-психопатологический метод;
- Психометрическая оценка психического состояния;
- Оценка когнитивных функций;
- Забор 5 мл венозной крови;

Анализ психофармакотерапии

- Анализ текущего курса психофармакотерапии;
- Анализ предшествующих курсов ЛС;
- Определение рациональности применения АП;
- Определение межлекарственных взаимодействий для каждого курса терапии;

Определение ОНП генов

- Выделение ДНК;
- Определение носительства ОНП.

Анализ ассоциаций параметров ТРШ и когнитивных расстройств с носительством ОНП генов

I Этап: целью проводимого исследования было выделение клинических характеристик пациентов с шизофренией, оценка их текущего психического состояния, а также профиля когнитивных нарушений и уточнение анамнестических данных. По результатам анализа пациенты распределялись в группы ТРШ и «респондеров». Сравнение двух групп позволило найти отличия, с выделением клинических характеристик ТРШ.

Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета при «Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» (протокол № ЭК-И-84/18 от 28.06.2018).

II Этап: на данном этапе проводился анализ текущего, а также двух предшествующих курсов психофармакотерапии. Анализ предшествующих курсов терапии проводился при помощи ретроспективного анализа данных прошлых госпитализаций. Для каждого АП был рассчитан индекс рациональности применения, а также проведена оценка межлекарственных взаимодействий для каждого курса в целом.

III Этап: на данном этапе производилось выделение ДНК из цельной крови пациентов, а также определение носительства ОНП *DRD2* Taq1A, *DRD3* Ser9Gly, *BDNF* rs6265, *HTR2A* T102C, *CYP2D6**10, *CYP2D6**4. Также проведен анализ ассоциаций данных ОНП с клиническими характеристиками, как в общей выборке, так и в каждой группе отдельно.

Дизайн клинического исследования

Набор исследуемой выборки

Исследование проводилось в условиях психиатрических стационаров ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П. Кащенко», а также в амбулаторных отделениях СПб ГБУЗ «ПНД №2» и СПб ГБУЗ «ПНД №3» с 02.07.2018 по 18.10.2018. Всего в исследование включено 130 пациентов с диагнозами из рубрик F20, F21 и F25 по МКБ-10. Включение пациентов в исследование осуществлялось после подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения/невключения

Критерии включения: 1) Возраст от 18 до 59 лет; 2) Диагноз из рубрики F20, F21 и F25 по МКБ-10; 3) Длительность заболевания не менее 24 месяцев; 4) Согласие пациента (законного представителя) на участие в исследовании; 5) Подписанное добровольное информированное согласие; 6) Длительность текущей АП терапии на момент включения пациентов в исследование не менее 4 недель. Критерии неключения: 1) Острая психотическая симптоматика, возбуждение, не позволяющее оценить когнитивные функции пациента. 2) Наличие установленного коморбидного психического расстройства; 3) Наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации; 4) Диагноз ушиба головного мозга, черепно-мозговые травмы с потерей сознания или судорожные припадки в анамнезе; 5) Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании;

По медицинской документации уточнялась информация о текущей психофармакотерапии. При помощи беседы с пациентами уточнялся медицинский и общий анамнез.

Критерии терапевтической резистентности при шизофрении

В исследование использовался термин «терапевтическая резистентность» при шизофрении, который соответствует общепринятому современному обозначению ответа на различную терапию в мировой науке и практике. Именно по этой причине мы предпочли использовать данный термин, а не термин «фармакологическая резистентность», который несет в себе более узкое определение, отсутствие ответа на ЛС.

После включения пациенты были разделены на 2 группы: 1) ТРШ и 2) «респондеры». Выделение пациентов в группу с ТРШ осуществлялось согласно следующим критериям:

- После двух курсов АП терапии (один из которых должен быть проведен АП второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4 – 6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении психотической симптоматики;
- Сохранение стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента;
- Сохранение суицидных тенденций, насильственных действий или коморбидного злоупотребления психоактивными веществами.

Оценка психического состояния и социального функционирования

Психическое состояние пациентов было оценено посредством шкалы

PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и шкалы общего клинического впечатления CGI-S (Clinical Global Impression Scale). Общие баллы по данным шкалам положительно коррелируют с тяжестью психопатологической симптоматики. Оценка качества социального и профессионального функционирования проводилась с помощью шкалы GAF (Global Assessment of Functioning Scale).

Оценка когнитивных функций

Оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов BACS-S (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Баллы, полученные при прохождении каждого отдельного теста носят название первичной тестовой оценки. В дальнейшем первичные баллы стандартизируются путем расчета z- и T-показателей, как по каждому отдельному тесту, так и общих (композитных) z- и T-показателей. Для расчета был использован специальный калькулятор, позволяющий рассчитать z- и T-показатели как по отдельным тестовым заданиям, так и общий композитный показатель BACS с корректировкой по факторам возраста и половой принадлежности (Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С., 2010; Keefe R.S. et al., 2008). Значения показателей данной батареи положительно коррелирует с когнитивными функциями, т.е. чем больше балл – тем лучше когнитивные функции.

Взятие биоматериала

У каждого пациента был осуществлен забор венозной крови в объеме 5 мл в вакуумные пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА, фиолетовая крышка). Кровь замораживалась при температуре -70 градусах

Цельсия, и в дальнейшем транспортировалась в лабораторию для генотипирования.

Анализ психофармакотерапии шизофрении

Ретроспективный анализ осуществлен путем изучения историй болезни данного пациента в пределах двух госпитализаций, предшествующих настоящей. В ходе данной части исследования осуществлена оценка АП фармакотерапии (АП, доза (текущая доза, а также рассчитывался хлорпромазиновый эквивалент), срок приема, зафиксированный факт эффективности или неэффективности курса АП), сопутствующая фармакотерапия.

Фиксировалась вся текущая психофармакотерапия включая: основной АП (АП 1), второй АП (АП 2) не важно для какой цели он был назначен (коррекция инсомнических нарушений, аугментация действия первого АП и т.д.), антидепрессант, нормотимик, транквилизатор, корректор экстрапирамидных нарушений. Учитывались текущие дозы препаратов, а также длительность приема. При оценке двух предшествующих курсов АП терапии (курсы названы в хронологическом порядке, при этом курс 1 – самый ранний, текущий курс – терапия, принимаемая на момент включения в исследование), фиксировались: основной АП (АП 1), его начальная доза и длительность приема, максимальная доза и длительность приема, поддерживающая доза и длительность приема; второй АП (АП 2), с учетом доз и длительности приема подобным первому препарату. Также происходил учет сопутствующей психофармакотерапии при всех курсах без учета их доз и длительности приема.

Оценена рациональность АП терапии с помощью стандартизированного инструмента – МАИ (Индекс рациональности терапии от англ. Medical

Appropriateness Index), использовался вариант адаптированный на русский язык) (Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А, 2016; Hanlon J.T. et al., 1992). Метод МАИ позволяет выразить рациональность применения препарата у пациента в баллах, что упрощает и формализует последующий анализ. Итоговый балл анкеты отрицательно коррелирует с рациональностью применения ЛС.

При помощи инструмента оценки нежелательных межлекарственных взаимодействий Drugs Interaction Checker (www.drugs.com) был проведен количественный анализ наличия взаимодействий между АП и сопутствующей терапией пациентов. Данная процедура позволила оценить роль нежелательных межлекарственных взаимодействий в эффективности курсов фармакотерапии при формировании ТРШ. Все межлекарственные взаимодействия распределяются на три категории: Minor (незначительные), Moderate (средней степени тяжести), Major (тяжелые). Было подсчитано число межлекарственных взаимодействий каждой категории при каждом курсе терапии.

*Методика определения полиморфных аллельных вариантов Taq1A DRD2, Ser9Gly DRD3, rs6265 BDNF, T102C HTR2A, CYP2D6*4, CYP2D6*10*

Данная часть исследования проводилась НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России квалифицированными специалистами. Генотипирование выполнялось в рамках договора о научном сотрудничестве №ДС-06.2018 от 18.06.2018г. Выделение ДНК проводилось сорбентным методом с использованием реактивов ЗАО «Синтол» (Москва, Россия). Количество и качество экстрагированной ДНК тестировалось на пригодность для последующих ферментативных реакций с помощью спектрофотометра для микрообъемов

NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). В каждый раунд экстракции включали контроль на контаминацию ДНК *Homo sapiens*. Образцы ДНК хранились при температуре – 80°C. Определение ОНП генов *DRD2* Taq1A, *DRD3* Ser9Gly, *BDNF* rs6265, *HTR2A* T102C, *CYP2D6* C100T, *CYP2D6* G1846A осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением наборов реактивов (ООО «Синтол»). Используемое оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Данная часть исследования выполнена при участии сотрудников НИИ МПМ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: Ж.А. Созаевой, К.А. Рыжиковой, к.м.н. Д.В. Иващенко.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Все оцененные в исследовании параметры были занесены в базу данных в качестве количественных и категориальных переменных, данные носили обезличенный характер.

Все количественные переменные подвергались тесту Шапиро-Уилка для оценки нормальности распределения, при значении $p < 0,05$ распределение считалось ненормальным и сравнение количественных переменных производилось непараметрическими методами. Для анализа достоверности различий количественных переменных в зависимости от значения категориальной переменной использовались параметрические методы: *t*-критерий Стьюдента (2 значения категориальной переменной), однофакторный дисперсионный анализ (3 и более значения категориальной переменной). Применяемые непараметрические методы: критерий Манна-

Уитни (2 значения категориальной переменной), критерий Крускала-Уоллеса (3 и более значения категориальной переменной).

Анализ различий частоты встречаемости качественных признаков, выраженных категориальными переменными, в зависимости от значений другой категориальной переменной, проводился методом Хи-квадрат Пирсона, для сравнений «2х2» – точным критерием Фишера. При наличии множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Расчет соответствия частоты встречаемости генотипов закону Харди-Вайнберга проводился при помощи специального калькулятора, размещенного в сети Интернет для свободного доступа (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>).

Был проведен линейный и логистический регрессионный анализы. Линейная регрессия включала количественную зависимую переменную и ковариаты, которые были отобраны на основе попарных сравнений методами непараметрической статистики. Логистическая регрессия в качестве зависимой переменной включала категориальную, для ковариат логистической регрессии соблюдались те же условия отбора в модель. В качестве ковариат, таким образом, рассматривались только те переменные, которые могли потенциально оказывать влияние на значение зависимой переменной. Правдоподобность модели рассчитывалась путем однофакторного дисперсионного анализа (коэффициент F), при значимости $p < 0,05$ модель считалась правдоподобной, то есть предсказывала значение зависимой переменной при помощи включенных ковариат. Метод отбора ковариат в уравнение – обратный пошаговый, с последовательным исключением незначимых ковариат из уравнения регрессии.

Статистически значимыми различиями считались значения $p < 0,05$. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве «тенденции к достоверности».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительный анализ особенностей клинического течения шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

1.1. Клинико – анамнестические характеристики шизофрении в исследуемых группах

Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов с ТРШ и «респондеров» представлены в разделе Приложения (см. таблицу П1).

Всего в исследование включено 130 пациентов, получавших лечение в амбулаторном или стационарном режиме. В группу ТРШ включено 51 пациент (37 мужчин и 14 женщин), в группу «респондеров» 79 пациентов (48 мужчин и 31 женщина). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p \geq 0,05$).

При анализе распределения диагнозов между группами были получены статистически значимые отличия. Диагноз шизофрения параноидная чаще встречался в группе «респондеров» ($p = 0,022$). Всего в исследование было включено 99 пациентов с диагнозом «шизофрения параноидная», при этом в группа пациентов с ТРШ – 43, а в группу «респондеров» – 58. С диагнозом шизоаффективное расстройство было обследовано 6 пациентов, все пациенты были распределены в группу «респондеров».

При сравнении групп пациентов с ТРШ и «респондеров» чаще в группе пациентов с ТРШ встречались «галлюцинаторно-параноидный» синдром, а в группе «респондеров» «депрессивный синдром». В группе пациентов с ТРШ превалировал «непрерывный» тип течения психических расстройств. По наличию или отсутствию комплаенса, уровню образования, семейному

положению, наследственной отягощенности статистически значимых отличий не найдено.

Пациенты с ТРШ отличались менее благоприятным течением заболевания: худшим ответом на терапию, что отражено меньшей длительностью ремиссии и отношением эффективных курсов АП терапии к их общему количеству. Не было установлено статистически значимой разницы по возрасту между пациентами с ТРШ и «респондерами» ($p = 0,357$). (см. таблицу 1)

Таким образом при сравнении пациентов было выявлено, что в группе пациентов с ТРШ отмечались достоверно более короткие ремиссии, большее число курсов АП терапии, включая число неэффективных курсов, число эффективных курсов АП терапии при этом было большим в группе «респондеров».

Таблица 1 – Сравнение пациентов ТРШ и «респондеров» по клинико-анамнестическим характеристикам

Параметры	Группа	n	Среднее	SD	p
Возраст	ТРШ	51	36,84	11,95	0,357
	«респондеры»	79	34,81	11,58	
Число госпитализаций	ТРШ	45	6,18	6,31	0,096
	«респондеры»	73	4,81	4,86	
Средняя длительность ремиссии	ТРШ	45	5,22	12,2	0,001
	«респондеры»	73	22,67	29,74	
Длительность последней ремиссии	ТРШ	45	2,64	8,7	0,001
	«респондеры»	73	15,78	23,58	
Возраст начала заболевания	ТРШ	51	20,29	5,54	0,436
	«респондеры»	79	21,97	7,71	

Длительность психоза до назначения лечения	ТРИШ	51	29,86	46,65	0,891
	«респондеры»	79	34,2	56,41	
Длительность заболевания	ТРИШ	51	197,04	148,74	0,108
	«респондеры»	79	149,34	114,39	
Число курсов АП	ТРИШ	31	11,06	7,32	0,001
	«респондеры»	52	5,12	3,69	
Число эффективных курсов АП	ТРИШ	31	3,32	3,99	0,053
	«респондеры»	52	4,17	3,49	
Число неэффективный курсов АП	ТРИШ	31	7,68	5,79	0,001
	«респондеры»	49	0,92	1,04	

1.2. Оценка психического состояния, социального функционирования и когнитивных функций пациентов с шизофренией по шкалам PANSS, GAF, BACS

При сравнении групп ТРИШ и «респондеров» не было получено статистически значимых отличий при выполнении отдельных тестов батареи BACS. Однако, при сравнении композитных значений пациенты с ТРИШ имели более низкие показатели z ($p = 0,002$) и T ($p = 0,002$).

При этом пациенты с ТРИШ имели большую тяжесть психопатологической симптоматики согласно всем подшкалам и общему баллу шкалы PANSS.

По данным шкалы GAF пациенты с ТРИШ имели достоверно более низкий уровень адаптации в социуме и/или в повседневной жизни ($p = 0,0001$). (см. таблицу 2).

Таким образом у пациентов с ТРШ отмечалась большая тяжесть психопатологической симптоматики, а также они имели более выраженные когнитивные нарушения и сниженную адаптацию в социуме и/или в повседневной жизни.

Таблица 2 – Сравнение пациентов ТРШ и «респондеров» по психометрическим характеристикам (PANSS, BACS, GAF)

Параметры	Группа	n	Среднее	SD	p
Продолжительность BACS	ТРШ	48	29,17	7,03	0,813
	«респондеры»	75	28,36	5,43	
z Вербальная память	ТРШ	51	-9,08	1,44	0,649
	«респондеры»	79	-9,24	1,26	
Т Вербальная память	ТРШ	51	-40,38	14,24	0,526
	«респондеры»	79	-42,37	12,63	
z Последовательность чисел	ТРШ	51	-9,02	1,23	0,526
	«респондеры»	79	-9,2	1,05	
Т Последовательность чисел	ТРШ	51	-40,14	12,12	0,581
	«респондеры»	79	-40,82	14,15	
z Тест с фишками	ТРШ	51	-8,97	1,3	0,921
	«респондеры»	79	-9,1	1,15	
Т Тест с фишками	ТРШ	51	-39,66	13,02	0,927
	«респондеры»	79	-40,92	11,49	
z Словесная беглость	ТРШ	51	-9,51	1,45	0,996
	«респондеры»	79	-9,59	1,16	
Т Словесная беглость	ТРШ	51	-45,08	14,47	0,992
	«респондеры»	79	-45,87	11,58	
z Шифровка	ТРШ	51	-9,27	1,34	0,908
	«респондеры»	79	-9,3	1,12	

Т Шифровка	ТРИШ	51	-42,31	14,05	0,91
	«респондеры»	79	-42,97	11,19	
z Башня Лондона	ТРИШ	51	-8,59	1,21	0,31
	«респондеры»	79	-8,39	1,17	
Т Башня Лондона	ТРИШ	51	-34,65	15,4	0,293
	«респондеры»	79	-32,19	15,93	
z Общее	ТРИШ	51	-2,99	1,7	0,002
	«респондеры»	79	-1,98	1,33	
Т Общее	ТРИШ	51	20,16	17,07	0,002
	«респондеры»	79	30,22	13,34	
PANSS P общий*	ТРИШ	51	13,55	2,54	0,0001
	«респондеры»	79	10,82	2,78	
PANSS N общий**	ТРИШ	51	24,24	5,18	0,0001
	«респондеры»	79	18,86	5,51	
PANSS O общий***	ТРИШ	51	33,29	5,44	0,0001
	«респондеры»	79	27,9	5,32	
PANSS общий****	ТРИШ	51	70,98	10,12	0,0001
	«респондеры»	79	57,81	10,57	
GAF	ТРИШ	46	40,87	8,6	0,0001
	«респондеры»	72	59,96	13,9	

Примечание: *общий балл подшкалы позитивной симптоматики шкалы PANSS; **общий балл подшкалы негативной симптоматики шкалы PANSS; ***общий балл подшкалы общей психопатологической симптоматики шкалы PANSS; ****общий балл шкалы PANSS.

*1.3. Сравнительный анализ психофармакотерапии шизофрении в
исследуемых группах*

При сравнении пациентов с ТРШ и «респондеров» получено, что индекс МАІ при курсе терапии 1 ниже в группе «респондеров». По остальным параметрам статистически значимых различий не регистрировалось ($p \geq 0,05$) (см. таблицу 3).

Таблица 3 – Сравнение количества межлекарственных взаимодействий и индекса МАІ между группами

Параметры	Группа	n	Среднее	SD	p
Minor курс 1*	ТРШ	28	0,04	0,19	0,21
	«респондеры»	44	0	0	
Moderate курс 1	ТРШ	28	1,64	2,16	0,962
	«респондеры»	44	1,57	1,82	
Major курс 1	ТРШ	28	0,36	0,69	0,06
	«респондеры»	44	0,11	0,32	
Minor курс 2**	ТРШ	32	0	0	0,245
	«респондеры»	48	0,04	0,2	
Moderate курс 2	ТРШ	32	1,44	1,79	0,753
	«респондеры»	48	1,48	2,12	
Major курс 2	ТРШ	32	0,31	0,54	0,9
	«респондеры»	48	0,33	0,56	
Minor текущий курс	ТРШ	43	0,05	0,21	0,94
	«респондеры»	69	0,04	0,21	
Moderate текущий курс	ТРШ	43	1,19	1,12	0,109
	«респондеры»	69	1,97	2,01	
Major текущий курс	ТРШ	43	0,33	0,68	0,642
	«респондеры»	69	0,38	0,73	
МАІ курс 1	ТРШ	29	1,14	1,3	0,019
	«респондеры»	44	0,55	1,02	
МАІ курс 2	ТРШ	34	0,97	1,24	0,976
	«респондеры»	50	0,98	1,24	
	ТРШ	43	0,98	1,22	0,677

MAI текущий курс	«респондеры»	69	0,91	1,22	
------------------	--------------	----	------	------	--

Примечание: * курс терапии, предшествующий курсу терапии 2; ** курс терапии, предшествующий текущему курсу;

2. Сравнительный анализ текущего курса психофармакотерапии шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

В исследовании учитывалась вся психотропная терапия, которую пациенты принимали на момент включения в исследование (текущий курс), включая ее длительность и дозу.

Помимо основного АП, в качестве сопутствующей терапии, пациенты принимали различные психофармакопрепараты: АП, антидепрессанты, нормотимики, корректоры экстрапирамидных нарушений. В качестве стратегии аугментации, а также в зависимости от психического состояния пациенты одновременно могли получать сочетание различных психофармакологических препаратов. Был проведен сравнительный анализ различных сочетаний психофармакотерапии у пациентов, в зависимости от группы.

В общей группе 43 пациента получали монотерапию АП (29 пациентов получали только АП, 14 пациентов АП в сочетании с корректором экстрапирамидных нарушений). В группе пациентов с ТРШ 16 пациентов находились на монотерапии АП, а в группе «респондеров» 27 пациентов. В группе пациентов с ТРШ 21 пациент (41,2%) получали АП первой генерации, 30 пациентов (58,8%) АП второй генерации. В группе «респондеров» – 33 (41,8%) первой генерации, 46 (58,2%) – второй генерации. Статистически значимых различий между группами по получаемой терапии не выявлено.

Различия были получены только для одного из сочетаний ЛС (два АП + один нормотимический + корректор экстрапирамидной симптоматики)

($p = 0,019$). По остальным сочетаниям психотропной терапии не было зарегистрировано статистически значимых отличий между группами (см. таблицу 4).

Таблица 4 – Сравнение текущих курсов терапии у пациентов между группами

Схема назначение ЛС	Группы						p
	ТРИШ		«Респондеры»		Итого		
	n	%	n	%	n	%	
1 АП	11	21,6	18	22,8	29	22,3	0,871
2 АП	2	3,9	2	2,5	4	3,1	0,654
1 АП + АД*	2	3,9	1	1,3	3	2,3	0,325
2 АП + АД	2	3,9	3	3,8	5	3,8	0,971
1 АП + 1 НОРМ**	3	5,9	5	6,3	8	6,2	0,918
2 АП + 1 НОРМ	1	2	1	1,3	2	1,5	0,753
1 АП + 1 НОРМ + 1 АД	0	0	5	6,3	5	3,8	0,067
2 АП + 1 НОРМ + АД	1	2	0	0	1	0,8	0,212
1 АП + 2 НОРМ + АД	0	0	1	1,3	1	0,8	0,42
1 АП + КОР***	5	9,8	9	11,4	14	10,8	0,775
2 АП + КОР	13	25,5	10	12,7	23	17,7	0,061
1 АП + АД + КОР	3	5,9	5	6,3	8	6,2	0,918
2 АП + АД + КОР	4	7,8	3	3,8	7	5,4	0,318
1 АП + 1 НОРМ + КОР	2	3,9	3	3,8	5	3,8	0,971
2 АП + 1 НОРМ + КОР	0	0	8	10,1	8	6,2	0,019
1 АП + 2 НОРМ + КОР	1	2	0	0	1	0,8	0,212
2 АП + 2 НОРМ + КОР	0	0	1	1,3	1	0,8	0,42
1 АП + 1 НОРМ + АД + КОР	0	0	2	2,5	2	1,5	0,252
2 АП + 1 НОРМ + АД + КОР	1	2	2	2,5	3	2,3	0,832

Примечание: * антидепрессант; ** нормотимик; *** корректор экстрапирамидных нарушений.

Отсутствие достоверных различий между группами говорит о том, что пациенты, на момент включения в исследование, получали сходную фармакотерапию. Таким образом мы можем исключить влияние последнего курса психофармакотерапии на формирование ТРШ. Отличия по одному сочетанию психофармакотерапии не могут в полной мере объяснить ТРШ, так как по остальным сходным сочетаниям психофармакопрепаратов статистически значимых отличий не выявлено.

3. Частота носительства генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10* у пациентов с шизофренией в исследуемых группах

Распространенность генотипов представлена в таблице 5. Носительство генотипов значимо не отличалось внутри каждой группы пациентов ($p \geq 0,05$). Закону Харди – Ваенберга соответствовало распределение генотипов ОНП: rs6265 *BDNF* ($\chi^2 = 0,51$; $p > 0,05$), T102C *HTR2A* ($\chi^2 = 0,06$; $p > 0,05$). Распространение генотипов ОНП Taq1A *DRD2* ($\chi^2 = 6,92$; $p > 0,005$), Ser9Gly *DRD3* ($\chi^2 = 10,65$; $p < 0,005$), *CYP2D6*10* ($\chi^2 = 10,25$; $p < 0,005$), *CYP2D6*4* ($\chi^2 = 5,69$; $p < 0,005$) не соответствовало правилу Харди-Вайнберга.

Таблица 5 – Распределение носительства генотипов ОНП *BDNF* rs6265, *DRD2* Taq1A, *DRD3* Ser9Gly, *HTR2A* T102C, *CYP2D6**10, *CYP2D6**4 в зависимости от группы пациентов

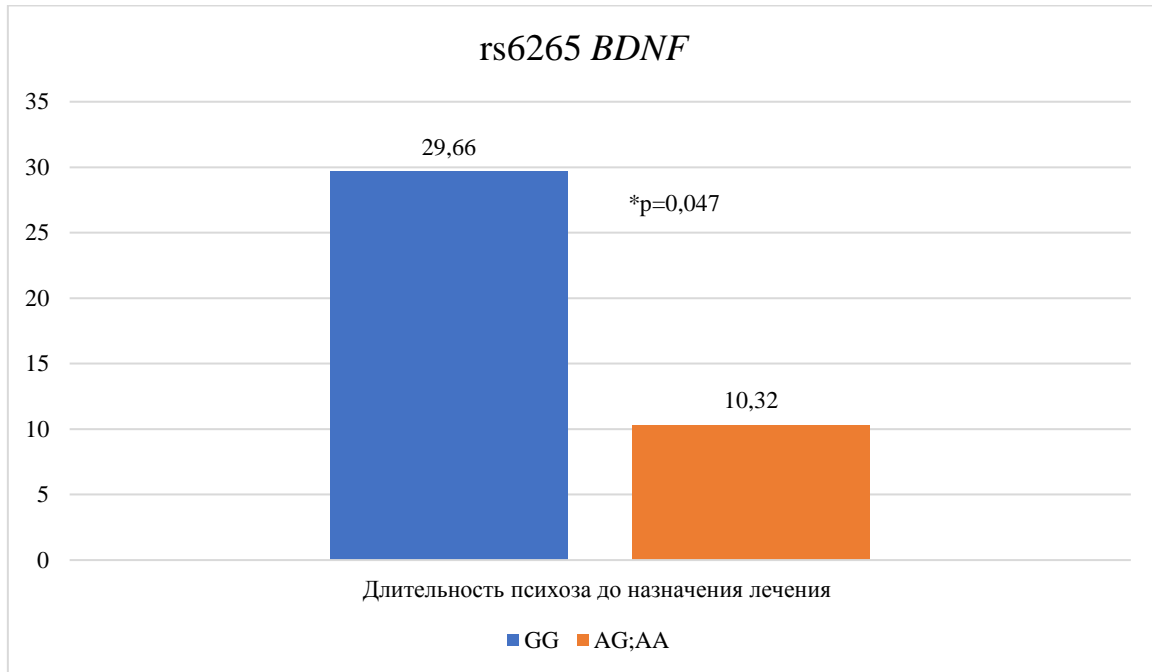
ОНП	Генотипы	Группа						р
		ТРИ		«Респондеры»		Общая выборка		
		n	%	N	%	N	%	
<i>BDNF</i> (rs6265)	GG	40	78,4	60	75,9	100	76,9	0,94
	GA	10	19,6	17	21,5	27	20,8	
	AA	1	2	2	2,5	3	2,3	
<i>DRD2</i> (Taq1A)	CC	31	60,8	57	72,2	88	67,7	0,262
	CT	14	27,5	18	22,8	32	24,6	
	TT	6	11,8	4	5,1	10	7,7	
<i>HTR2A</i> (T102C)	CC	21	41,2	21	26,6	42	32,3	0,203
	CT	23	45,1	42	53,2	65	50	
	TT	7	13,7	16	20,3	23	17,7	
<i>DRD3</i> (Ser9Gly)	TT	29	56,9	35	44,3	64	49,2	0,217
	TC	12	23,5	30	38	42	32,3	
	CC	10	19,6	14	17,7	24	18,5	
<i>CYP2D6</i> *10	CC	26	51	47	59,5	73	56,2	0,369
	CT	25	49	32	40,5	57	43,8	
<i>CYP2D6</i> *4	GG	30	58,8	55	69,6	85	65,4	0,258
	GA	21	41,2	24	30,4	45	34,6	

4. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с клиническими характеристиками шизофрении и данными фармакологического анамнеза у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

4.1. Клинико-анамнестические характеристики шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

В общей выборке пациентов и в группе «респондеров» не найдено статистически значимых ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с клиническими характеристиками ($p \geq 0,05$). При этом в группе пациентов с ТРШ найдена ассоциация носительства данного ОНП с большей длительностью психотического эпизода до начала лечения ($p = 0,047$). По остальным параметрам данный ОНП не показал ассоциаций с клинико-анамнестическими характеристиками ($p \geq 0,05$). (см. диаграмму 1). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицы П2, П3, П4, П5).

Диаграмма 1 – Ассоциация носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с длительностью психотического эпизода до назначения лечения (в месяцах) в группе пациентов с ТРШ



Анализ ассоциаций ОНП Таq1А гена *DRD2* с клинико-анамнестическими характеристиками не показал ассоциаций ни в одной из групп ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицы П6, П7, П8, П9).

Была показана ассоциация ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с мужским полом в общей выборке пациентов с шизофренией. Пациенты мужского пола чаще являлись носителями аллеля Т данного ОНП ($p = 0,03$). В группе «респондеров» носители гетерозиготного аллеля ТС данного ОНП имели более короткие ремиссии, по сравнению с носителями гомозиготных генотипов ($p < 0,05$). В группе пациентов с ТРШ статистически значимых ассоциаций не найдено ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицы П10, П11, П12, П13).

Анализ ассоциаций ОНП Т102С гена *HTR2A* показал, что в общей выборке пациентов носители генотипа СС имели меньшее число госпитализаций в анамнезе ($p = 0,049$). В группе пациентов с ТРШ и в группе

«респондеров» статистически значимых ассоциаций с клиническими характеристиками не выявлено ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицы П14, П15, П16, П17).

Таким образом анализ ассоциаций с клинической симптоматикой показал, что носительство ОНП rs6265 гена *BDNF* связано с больше длительность психотического эпизода до назначения лечения в группе пациентов с ТРШ. Носительство аллеля Т ОНП Ser9Gly *DRD3* было ассоциировано с мужским полом в общей выборке пациентов, а носители гетерозиготного генотипа (ТС) имели более короткие ремиссии.

В общей выборке пациентов носители гомозиготного генотипа СС ОНП Т102С гена *HTR2A* ассоциировано с меньшим числом госпитализаций. Не было найдено ассоциации ОНП Taq1A гена *DRD2* с клиническими характеристиками.

4.2 Терапевтическая резистентность при шизофрении

Не найдено ассоциации носительства изучаемых ОНП с фактом ТРШ ($p \geq 0,05$). Не было получено статистически значимой разницы между носителями разных аллельных вариантов данных ОНП и наличием ТРШ ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П18).

4.3 Когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов BACS

В общей выборке пациентов и группе пациентов с ТРШ не было получено ассоциаций между носителями различных генотипов изучаемых ОНП и когнитивными функциями ($p > 0,05$).

В группе «респондеров» найдена ассоциация носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с тестом «Башня Лондона». Носители «дикого» гомозиготного генотипа GG имели более высокие значения z теста Башня Лондона ($p = 0,036$) (см. диаграмму 2). В этой же группе пациентов была найдена ассоциация общих показателей с ОНП T102C гена *HTR2A*. Носители генотипа CC имели более высокие показатели как показателя z ($p = 0,042$), так и T ($p = 0,042$) (см. диаграмму 3).

Диаграмма 2 – Ассоциация носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с исполнительными функциями в группе «респондеров»

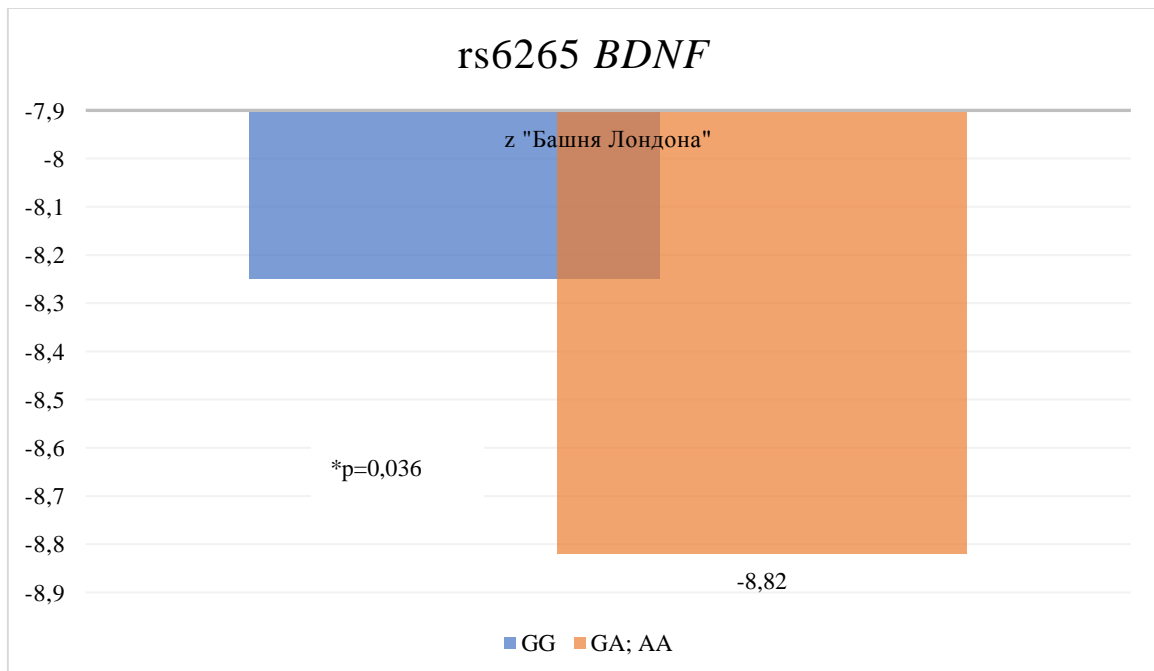
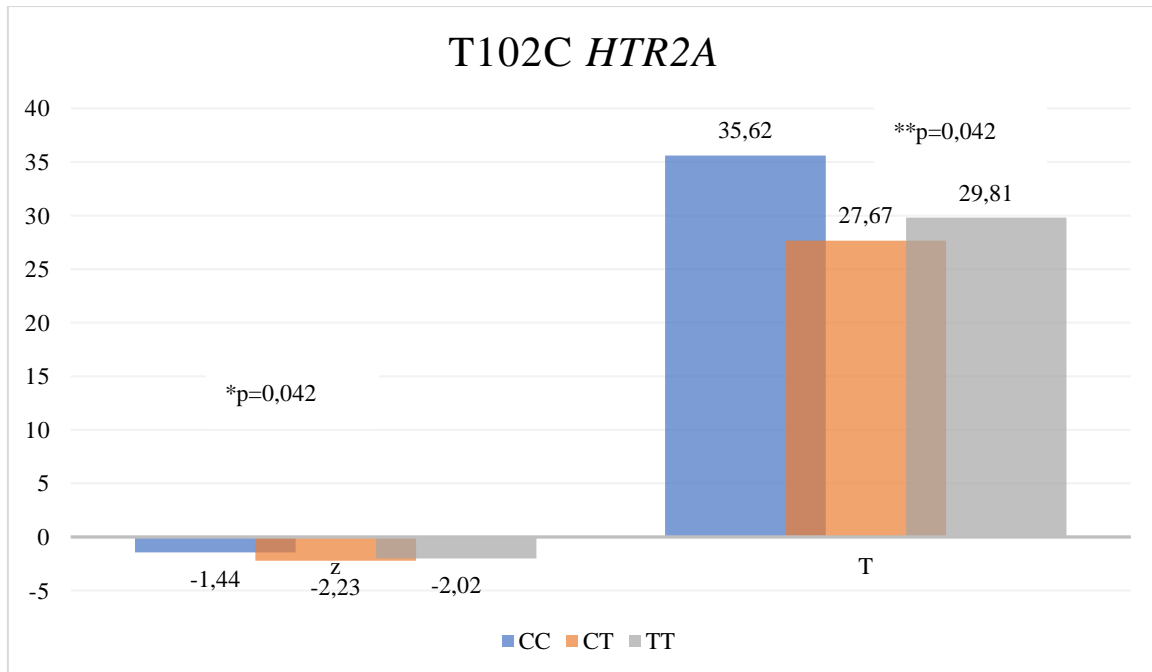


Диаграмма 3 – Ассоциации носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с общими показателями z и T батареи тестов BACS



Таким образом в группе «респондеров» найдена ассоциация носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* и T102C гена *HTR2A* с когнитивными функциями. При этом ОНП rs6265 гена *BDNF* ассоциирован с исполнительными функциями, а ОНП T102C гена *HTR2A* с когнитивными функциями в целом. Остальные изучаемые ОНП не показали ассоциации ни в одной из групп.

4.4 Психическое состояние пациентов с шизофренией на основании шкалы PANSS

Была показано ассоциация носительства ОНП *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A* с психическим состоянием, на момент включения пациентов в исследование в общей выборке пациентов. В частности, выявлена ассоциация носительства ОНП Taq1A гена *DRD2* с более высоким баллом по пунктам шкалы PANSS «Мысли с необычным содержанием» ($p = 0,023$), а на уровне тенденции к

достоверности с пунктом «Стереотипность мышления» ($p = 0,05$), «Манерность и поза» ($p = 0,05$) и общим баллом подшкалы «Негативной симптоматики» ($p = 0,05$) (см. диаграмму 4). Носительство ОНП T102C гена *HTR2A* ассоциировалось с большей выраженностью «Эмоциональной отстраненности» ($p = 0,017$), «Социального ухода» ($p = 0,022$), «Недостатка спонтанности и плавности речи» ($p = 0,027$), «Недостаточного раппорта» ($p = 0,016$) и «Дезориентации» ($p = 0,032$) (см. диаграмму 5). ОНП Ser9Gly гена *DRD3* ассоциировался с подшкалой «Позитивных симптомов» шкалы PANSS ($p = 0,014$) (см. диаграмму 6).

Диаграмма 4 – Ассоциации носительства ОНП Taq1A гена *DRD2* с психическим состоянием в общей выборке пациентов с шизофренией

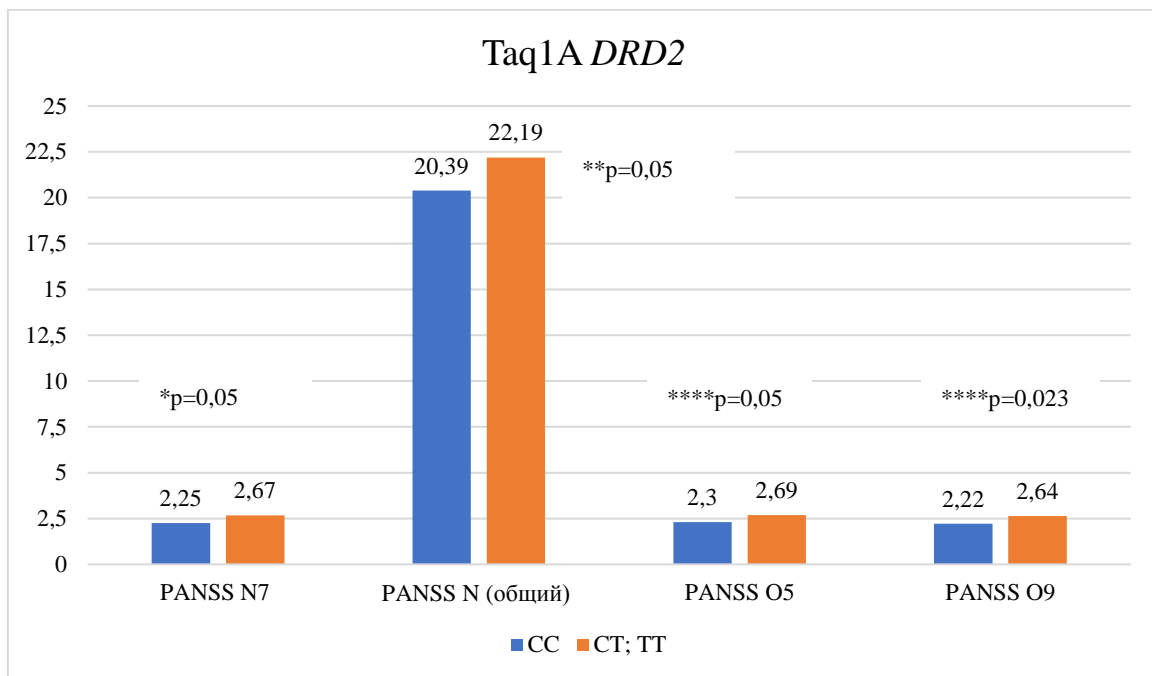


Диаграмма 5 – Ассоциации носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с психическим состоянием в общей выборке пациентов с шизофренией

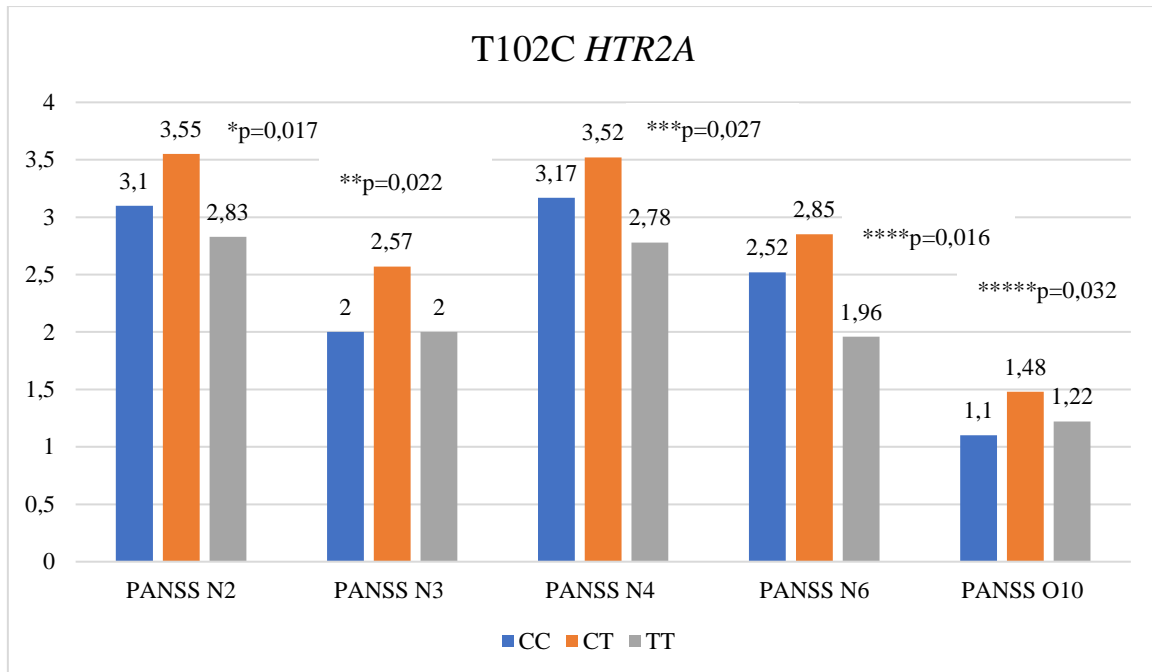
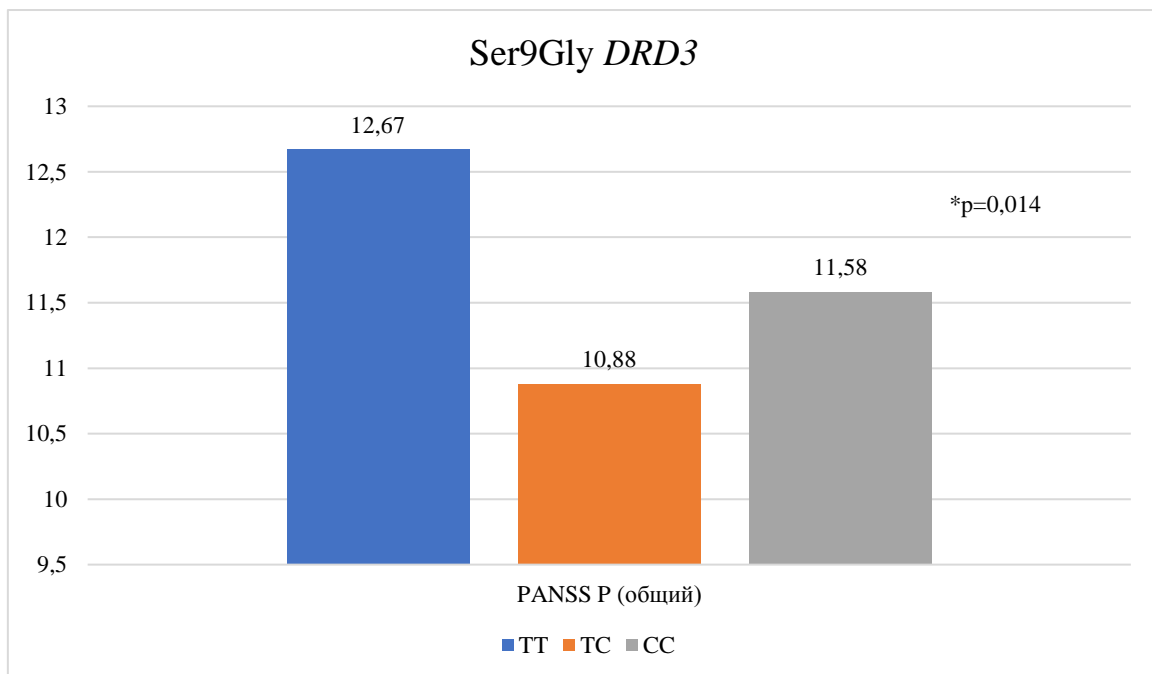


Диаграмма 6 – Ассоциация носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с психическим состоянием в общей выборке пациентов с шизофренией



В группе пациентов с ТРШ найдена ассоциация носительства ОНП генов *DRD2*, *HTR2A*, *DRD3* с психическим состоянием согласно шкалы PANSS. В частности, на уровне тенденции к достоверности, ОНП Таq1А гена *DRD2* с пунктом «Бредовые идеи» ($p = 0,05$) (см. диаграмму 7), ОНП Т102С гена *HTR2A* с пунктом «Дезориентация» ($p = 0,012$) (см. диаграмму 8), а ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с пунктом «Двигательная заторможенность» ($p = 0,029$) (см. диаграмму 9). Не найдена ассоциация ОНП rs6265 гена *BDNF* с психическим состоянием ($p > 0,05$).

Диаграмма 7 – Ассоциация носительства ОНП Таq1А гена *DRD2* с психическим состоянием в группе пациентов с ТРШ

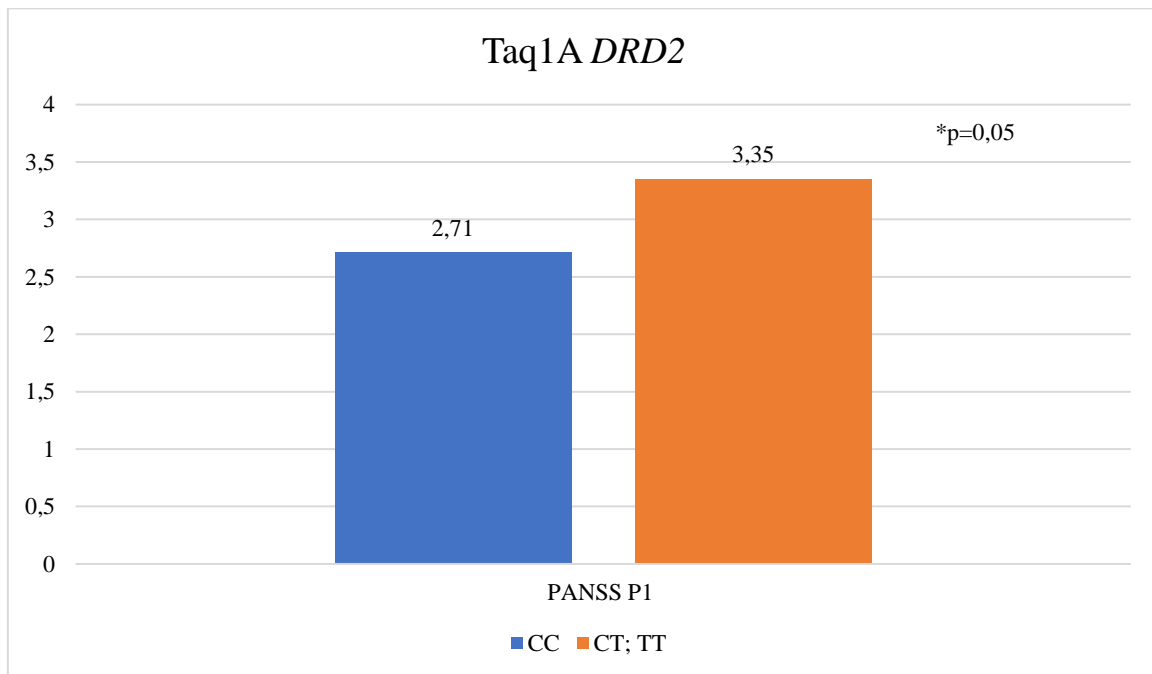


Диаграмма 8 – Ассоциация носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с психическим состоянием в группе пациентов с ТРШ

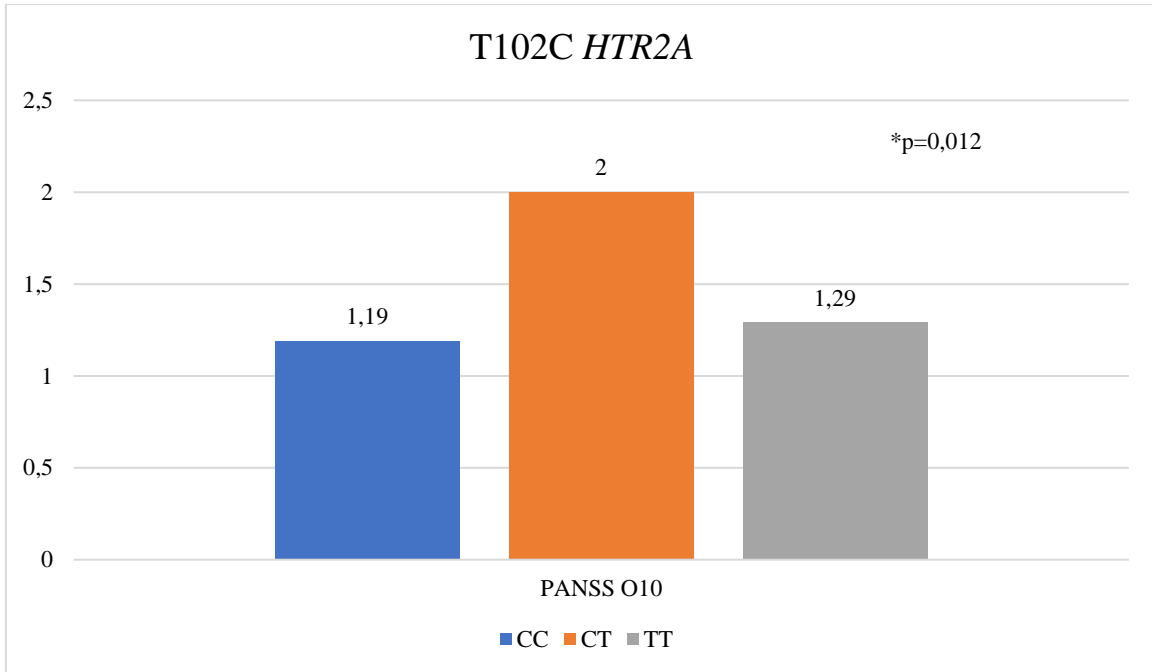
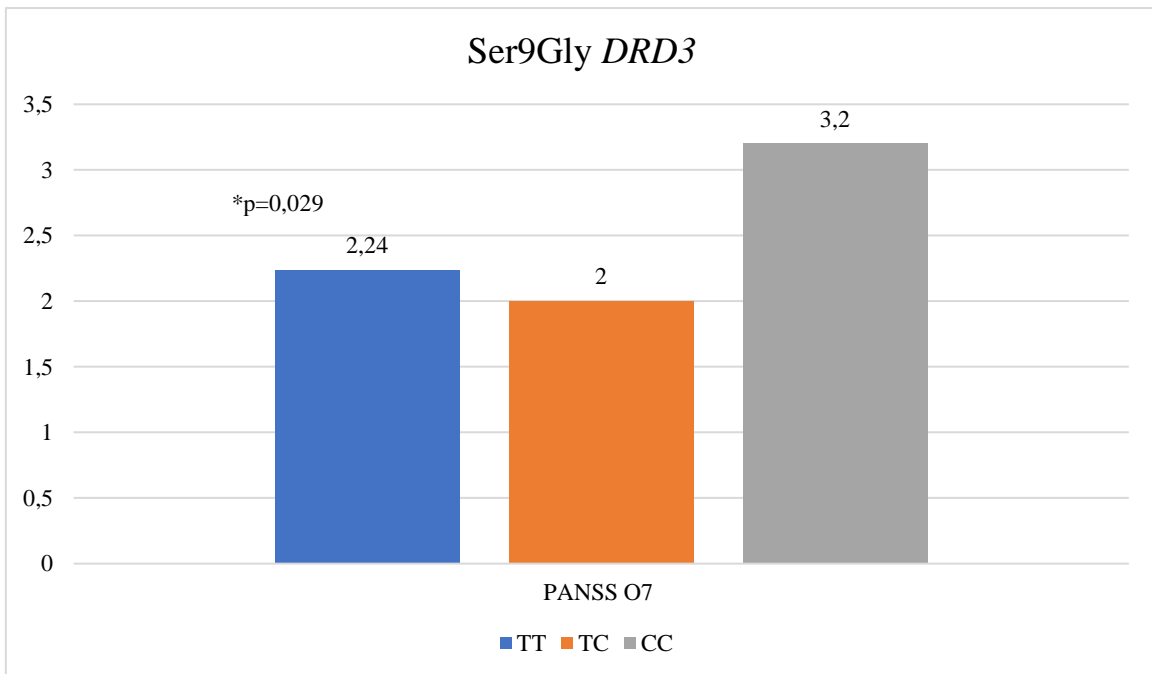


Диаграмма 9 – Ассоциация носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с психическим состоянием в группе пациентов с ТРШ



В группе «респондеров» найдена ассоциация ОНП генов *DRD2*, *DRD3* и *HTR2A* с психическим состоянием. ОНП Таq1A гена *DRD2* ассоциирован с пунктом «Мысли с необычным содержанием» ($p = 0,022$) (см. диаграмму 10), Ser9Gly гена *DRD3* с пунктами «Двигательное возбуждение» ($p = 0,031$), «Озабоченность соматическими переживаниями» ($p = 0,043$), «Волевые нарушения» ($p = 0,029$) (см. диаграмму 11), на уровне тенденции к достоверности ОНП T102C гена *HTR2A* с пунктом «Недостаточный раппорт» ($p = 0.05$) (см. диаграмму 12). Не найдено ассоциации ОНП rs6265 гена *BDNF* с психическим состоянием у пациентов данной группы. ($p > 0,05$).

Диаграмма 10 – Ассоциация носительства ОНП Таq1A гена *DRD2* с психическим состоянием в группе «респондеров»

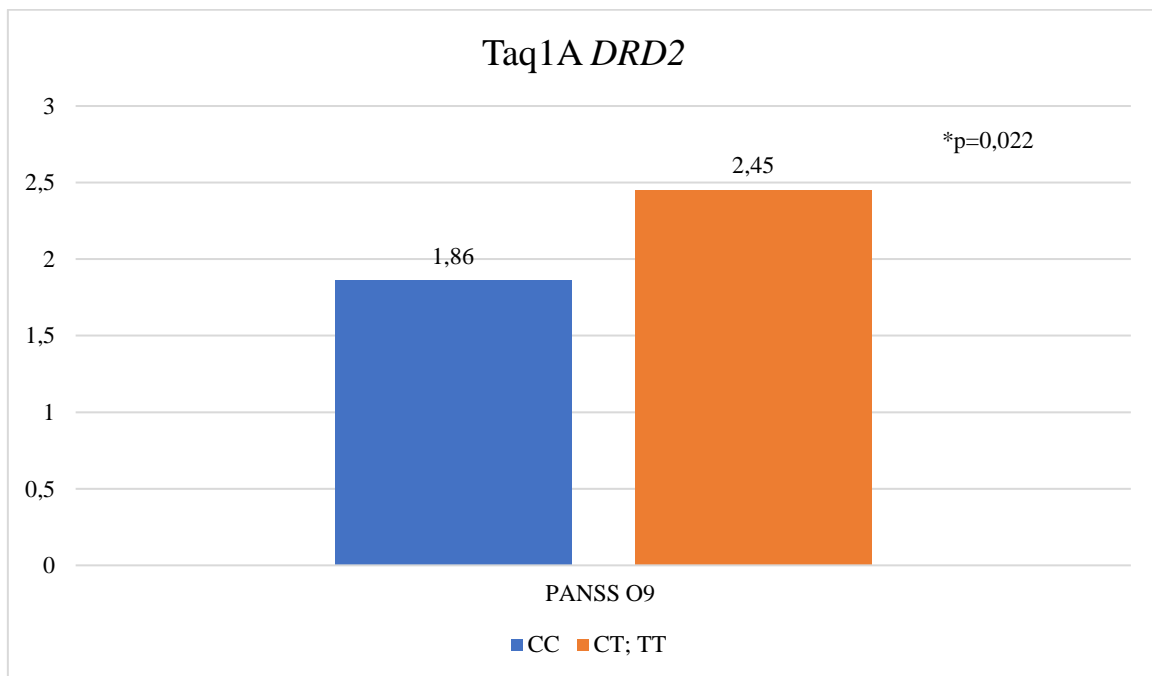


Диаграмма 11 – Ассоциации носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с психическим состоянием в группе «респондеров»

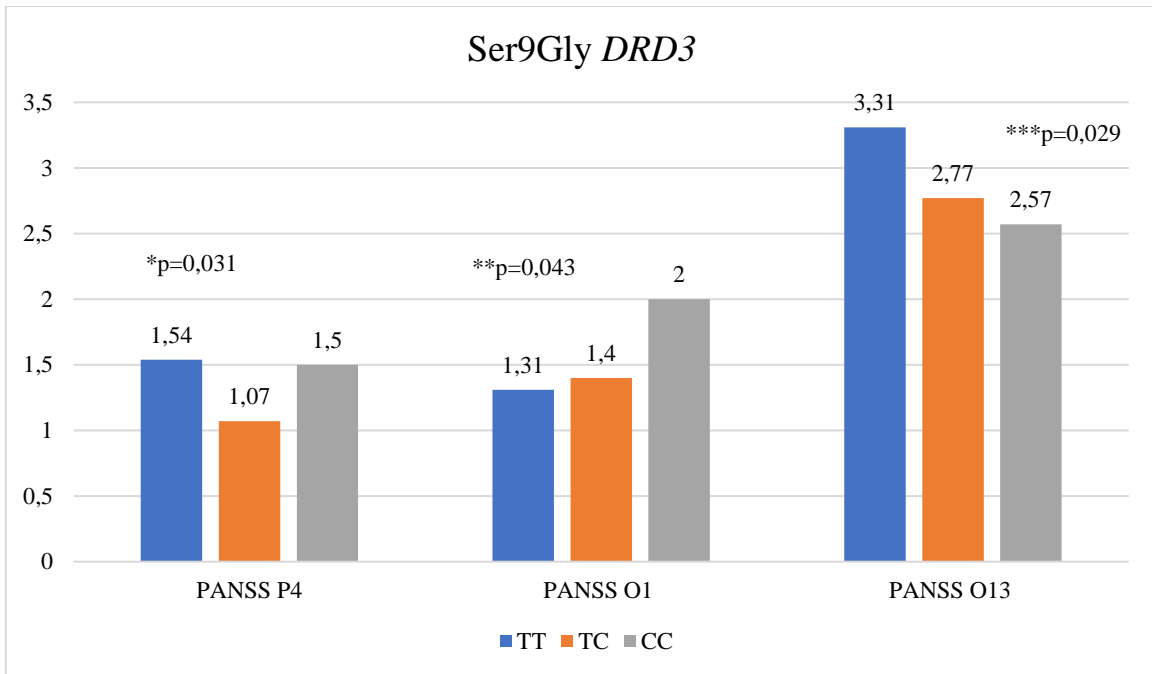
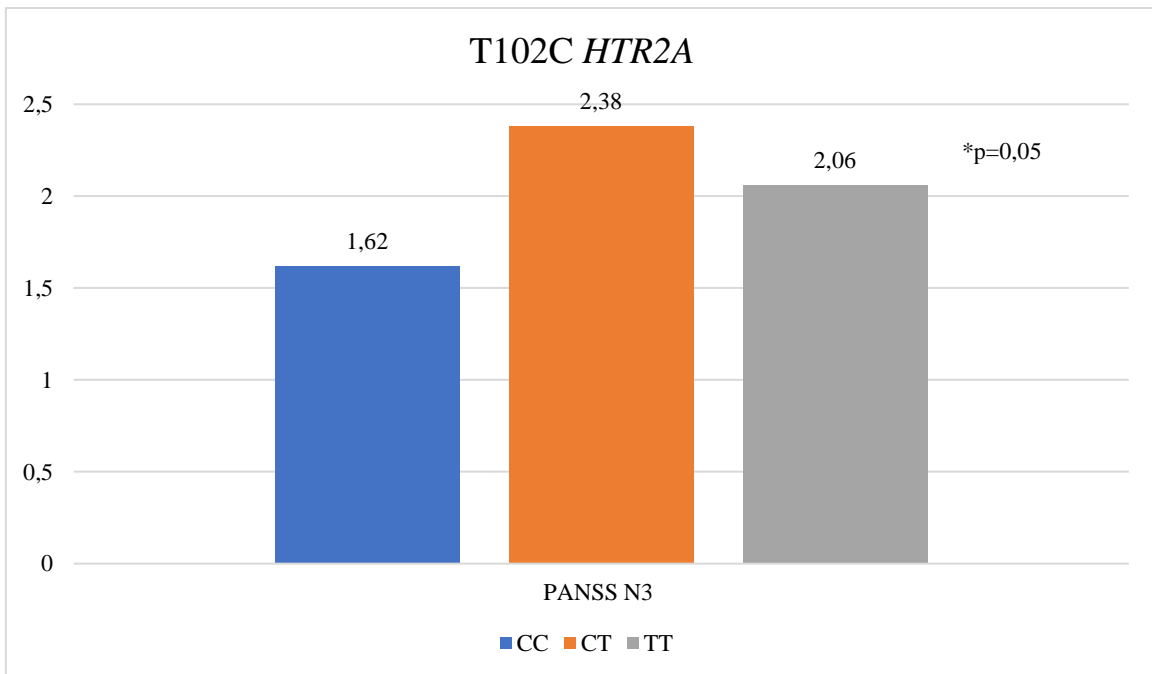


Диаграмма 12 – Ассоциация носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с психическим состоянием в группе «респондеров»



Таким образом найдена ассоциация ОНП Taq1A гена *DRD2* с психическим состоянием у пациентов всех групп. При этом в общей выборке пациентов данный ОНП был ассоциирован с негативными и общими психопатологическими нарушениями, в группе пациентов с ТРШ с позитивными симптомами, а в группе «респондеров» также с общими психопатологическими нарушениями. Во всех группах носители «дикого» гомозиготного генотипа СС имели меньшую тяжесть психопатологической симптоматики согласно данным шкалы PANSS.

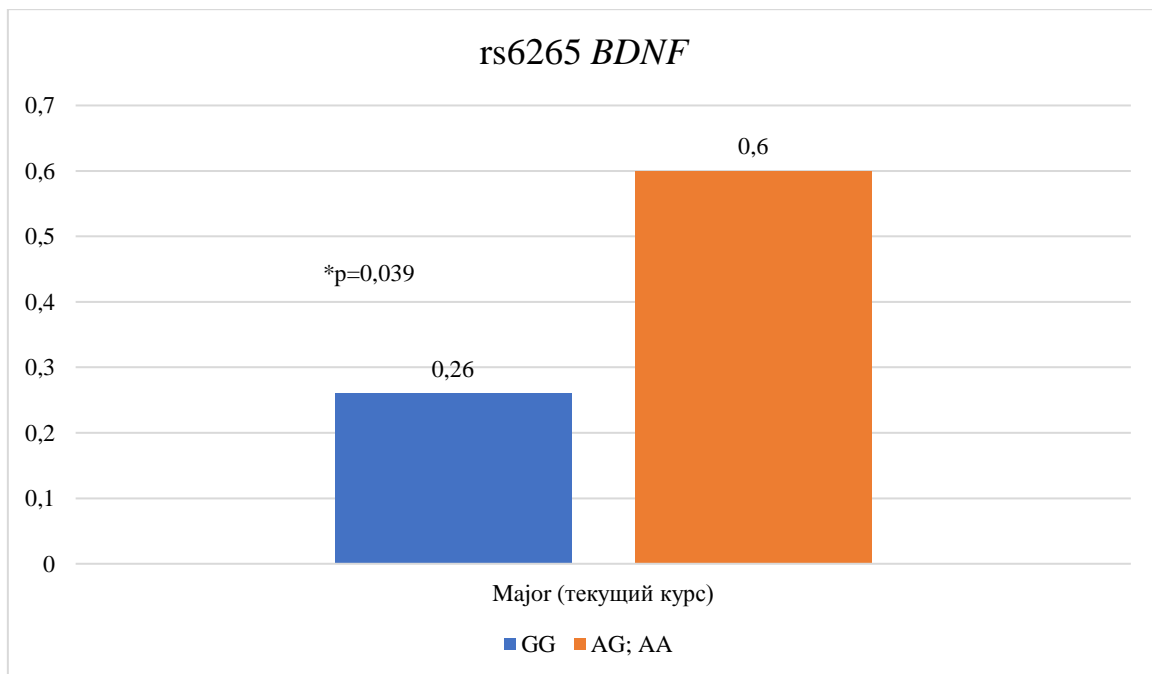
ОНП Ser9Gly гена *DRD3* также ассоциировался с психическим состоянием во всех группах. В общей группе пациентов носители «дикого» гомозиготного генотипа ТТ имели более выраженные позитивные симптомы, в группе пациентов с ТРШ, напротив, носители генотипа СС имели более выраженные нарушения согласно подшкале «Общей психопатологической симптоматики». В группе «респондеров» носители гомозиготного генотипа по аллелю Т имели более выраженную позитивную симптоматику и волевые нарушения, однако, данный носители данного аллеля имели менее выраженные ипохондрические идеи.

ОНП T102C гена *HTR2A*, ассоциирован с психическим состоянием во всех группах. В общей выборке пациентов с шизофренией носители данного ОНП имели более выраженную негативную симптоматику, при этом общие психопатологические симптомы у них были менее выражены. У носителей данного ОНП в группе пациентов с ТРШ была менее выражена общая психопатологическая симптоматика. В группе «респондеров», в отличии от общей выборки пациентов, носители данного ОНП имели менее выраженную негативную симптоматику.

4.5 Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакодинамических генов с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в исследуемых группах

В общей выборке пациентов и в группе «респондеров» не выявлено ассоциации ОНП rs6265 гена *BDNF* с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI. В группе пациентов с ТРШ носители «дикого» гомозиготного генотипа GG данного ОНП имели меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» при текущем курсе терапии ($p = 0,039$) (см. диаграмму 13).

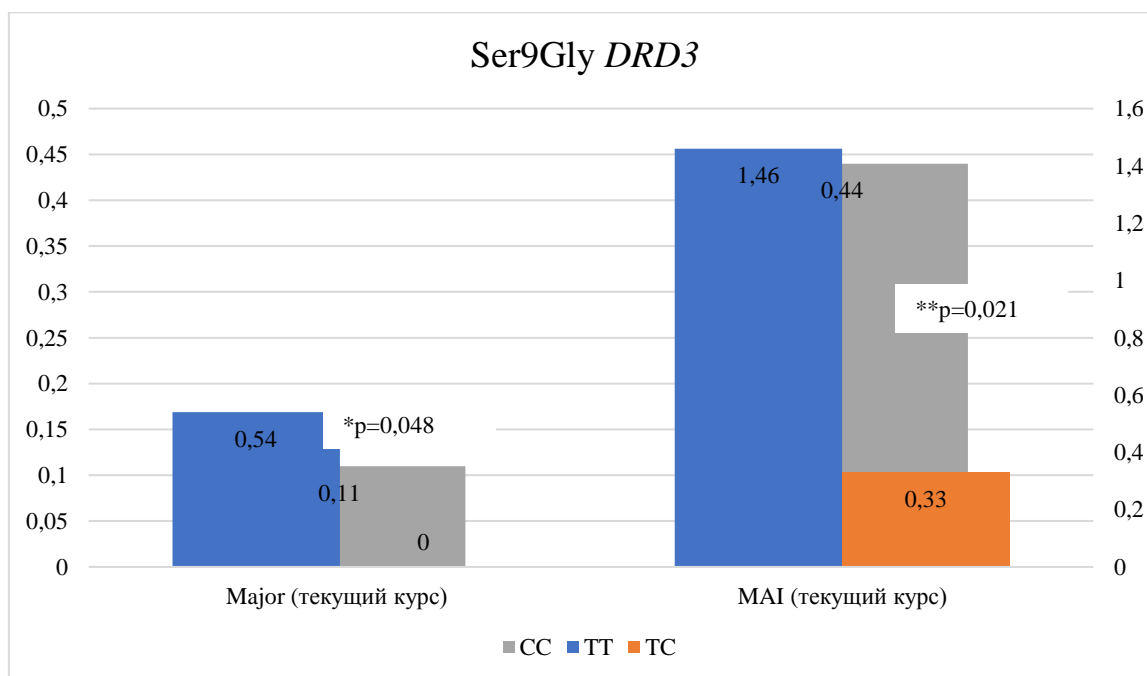
Диаграмма 13 – Ассоциации носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в группе пациентов с ТРШ



Не найдено ассоциации между носительством ОНП Taq1A гена *DRD2* и количеством межлекарственных взаимодействий и/или индексом MAI при всех изучаемых курсах терапии во всех группах ($p \geq 0,05$).

В общей выборке пациентов с шизофренией носители генотипа СС ОНП Ser9Gly *DRD3* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Minor» при курсе терапии 2 ($p = 0,025$). В группе пациентов с ТРШ носители «дикого» гомозиготного генотипа ТТ ОНП Ser9Gly гена *DRD3* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» ($p = 0,048$) и более высокий индекс МАI ($p = 0,021$) при текущем курсе терапии (см. диаграмму 14).

Диаграмма 14 – Ассоциации носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом МАI в группе пациентов с ТРШ

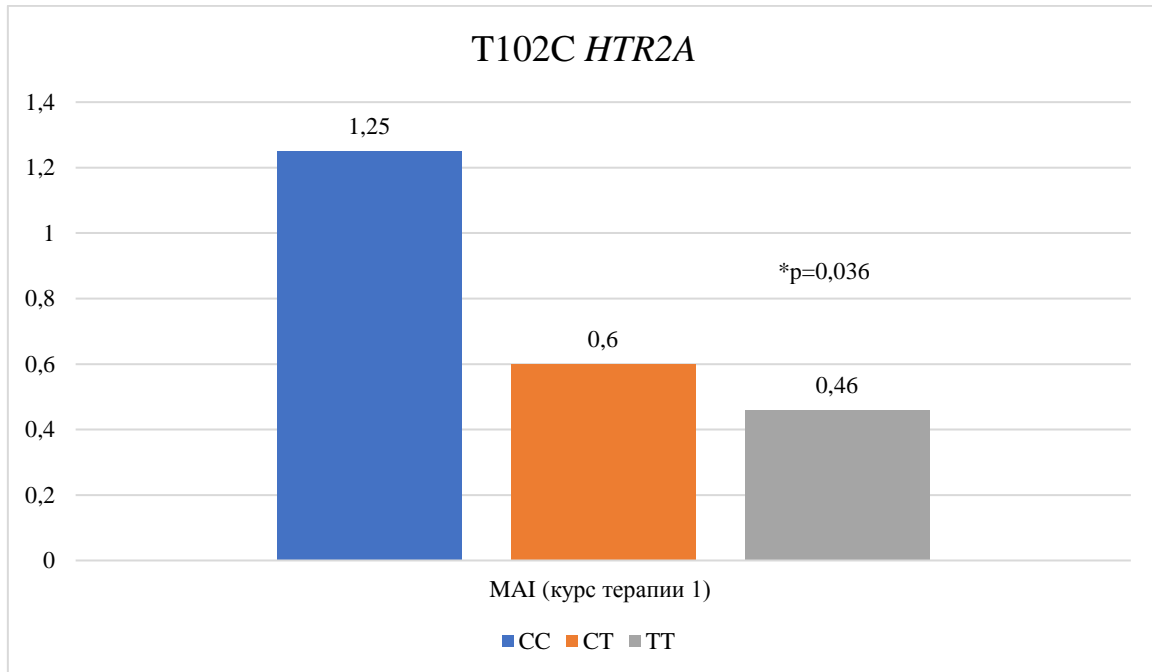


В группе «респондеров» носители генотипа СС ОНП Ser9Gly *DRD3* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Minor» при курсе терапии 2 ($p = 0,021$). На уровне тенденции к достоверности носители этого же генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Minor» при текущем курсе терапии ($p = 0,055$).

В общей выборке пациентов носители «дикого» гомозиготного генотипа СС ОНП T102C гена *HTR2A* имели более высокий индекс МАI при курсе

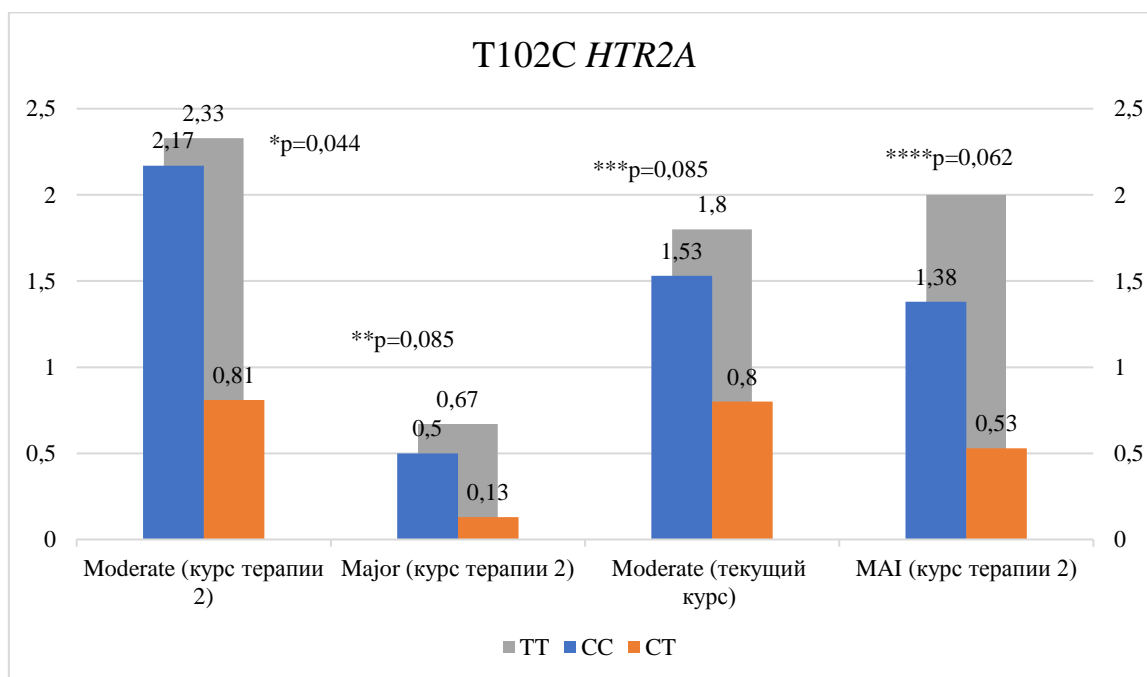
терапии 1 ($p = 0,036$) (см. диаграмму 15). По остальным параметрам статистически значимых отличий не регистрировалось.

Диаграмма 15 – Ассоциация носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с индексом MAI



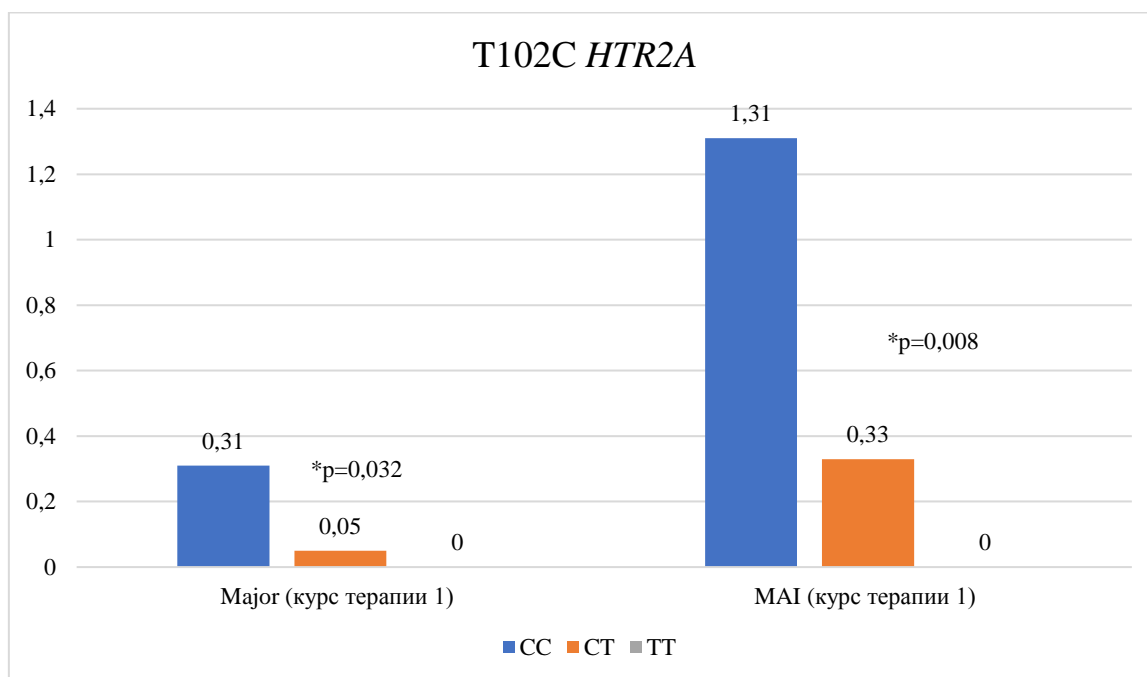
В группе пациентов с ТРШ носители «мутантного» гомозиготного генотипа TT ОНП T102C гена *HTR2A* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» при курсе терапии 2 ($p = 0,044$). На уровне тенденции к достоверности носители этого же генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» при курсе терапии 2 ($p = 0,085$) и «Moderate» при текущем курсе терапии ($p = 0,085$), а также более высокое значение индекса MAI при курсе терапии 2 ($p = 0,062$) (см. диаграмму 16). По другим параметрам значимых отличий не регистрировалось.

Диаграмма 16 – Ассоциации носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом МАI в группе пациентов с ТРШ



В группе «респондеров» носители «дикого» гомозиготного генотипа CC ОНП T102C гена *HTR2A* имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» ($p = 0,032$), а также более высокий индекс МАI при курсе терапии 1 ($p = 0,008$) (см. диаграмму 17).

Диаграмма 17 – Ассоциации носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в группе пациентов с ТРШ



Таким образом, найдены ассоциации носительства ОНП rs6265 гена *BDNF*, Ser9Gly гена *DRD3*, T102C гена *HTR2A* с данными фармакологического анамнеза (количеством межлекарственных взаимодействий различных категорий и индексом MAI) в различных группах пациентов. Ассоциации были получены для курсов терапии, получаемых пациентами в анамнезе. Не было найдено ассоциации носительства ОНП Taq1A гена *DRD2* ни с одной из изучаемых характеристик.

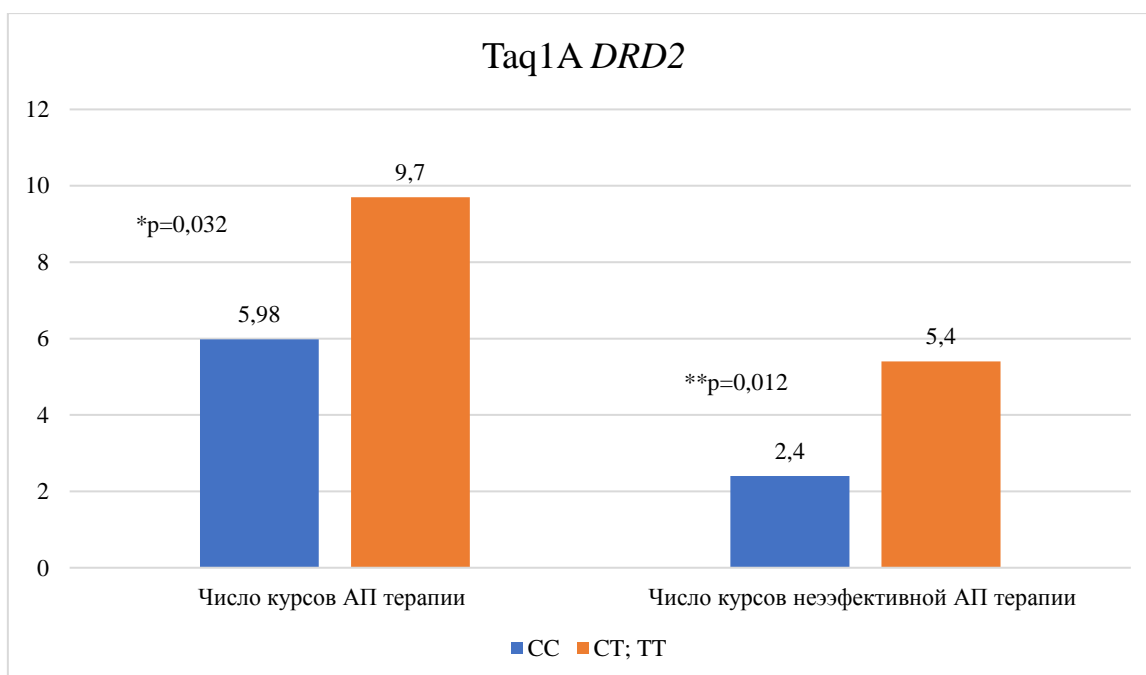
4.6 Эффективность курсов антипсихотической терапии шизофрении по данным фармакологического анамнеза в исследуемых группах

Не найдено ассоциаций между носительством ОНП rs6265 гена *BDNF*, T102C гена *HTR2A* и общим количеством курсов АП, количеством эффективных и неэффективных курсов АП, а также отношением эффективных

курсов к общему числу курсов АП ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П19, П20).

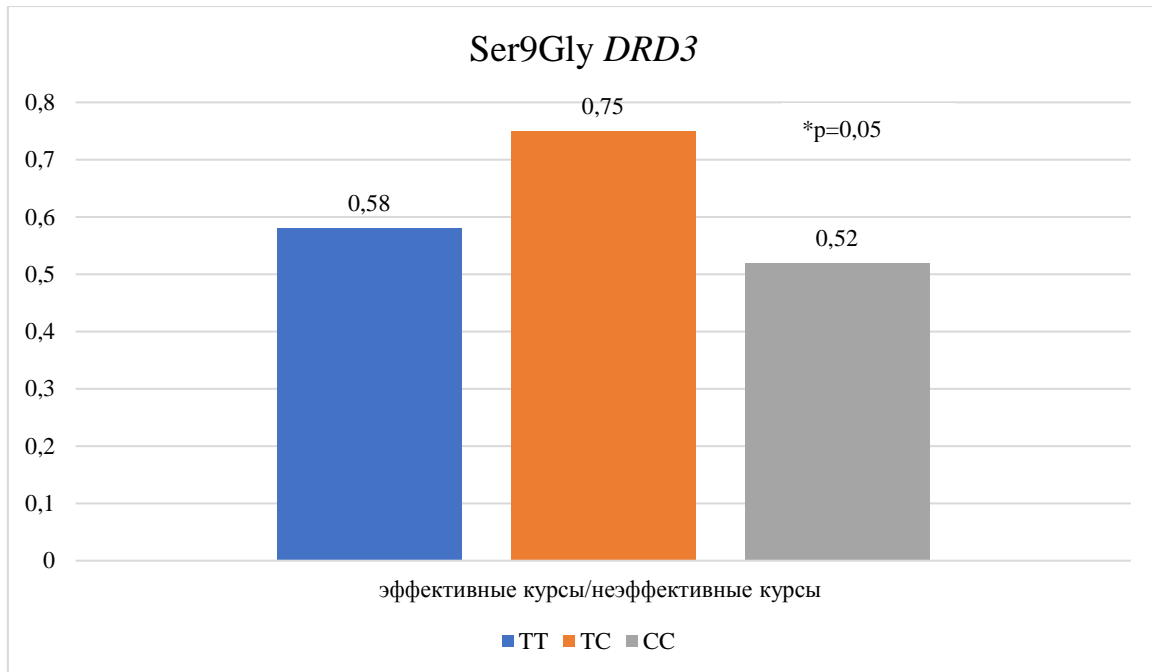
В общей выборке пациентов с шизофренией носители «дикого» гомозиготного генотипа СС ОНП Taq1A гена *DRD2* имели большее число курсов АП в анамнезе ($p = 0,032$), а также достоверно меньшее число неэффективных курсов АП ($p = 0,012$) (см. диаграмму 18). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П21).

Диаграмма 18 – Ассоциации носительства ОНП Taq1A гена *DRD2* с эффективностью АП во всех группах



В общей выборке пациентов на уровне тенденции к достоверности найдена ассоциация носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с отношением количества эффективных курсов к общему числу курсов АП ($p = 0,05$) (см. диаграмму 19). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П22).

Диаграмма 19 – Ассоциация носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с эффективностью АП



Таким образом мы получили, что носители «дикого» гомозиготного генотипа СС ОНП Таq1А *DRD2* и/или «мутантного» гетерозиготного генотипа ТС Ser9Gly гена *DRD3* имели более благоприятный опыт приема АП терапии.

5. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* с клиническими характеристиками шизофрении, эффективностью и безопасностью психофармакотерапии у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

5.1. Клинико-anamнестические характеристики шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности

Во всех группах не найдено ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* с диагнозами, ведущими синдромами, типами течения

психических расстройств, фактом сокращения ремиссии, комплаенсом. Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицы П23, П24, П25, П26).

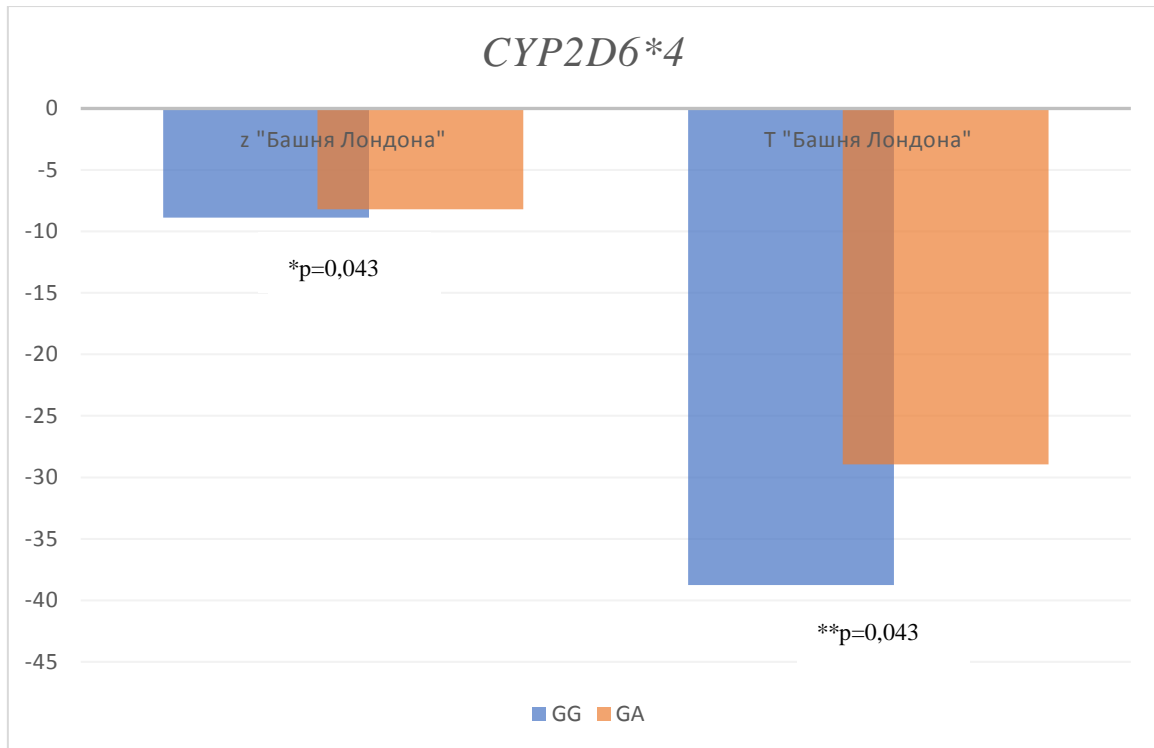
5.2 Терапевтическая резистентность при шизофрении

Не найдено различий между носителями разных аллельных вариантов данных ОНП и наличием ТРШ ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П27).

5.3. Когнитивные расстройства у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов BACS

В группе пациентов с ТРШ найдена ассоциация носительства гетерозиготного «мутантного» генотипа GA ОНП *CYP2D6*4* с более высокими показателями при выполнении теста «Башня Лондона», как по данному показателю z ($p = 0,043$), так и T ($p = 0,043$) (см. диаграмму 20).

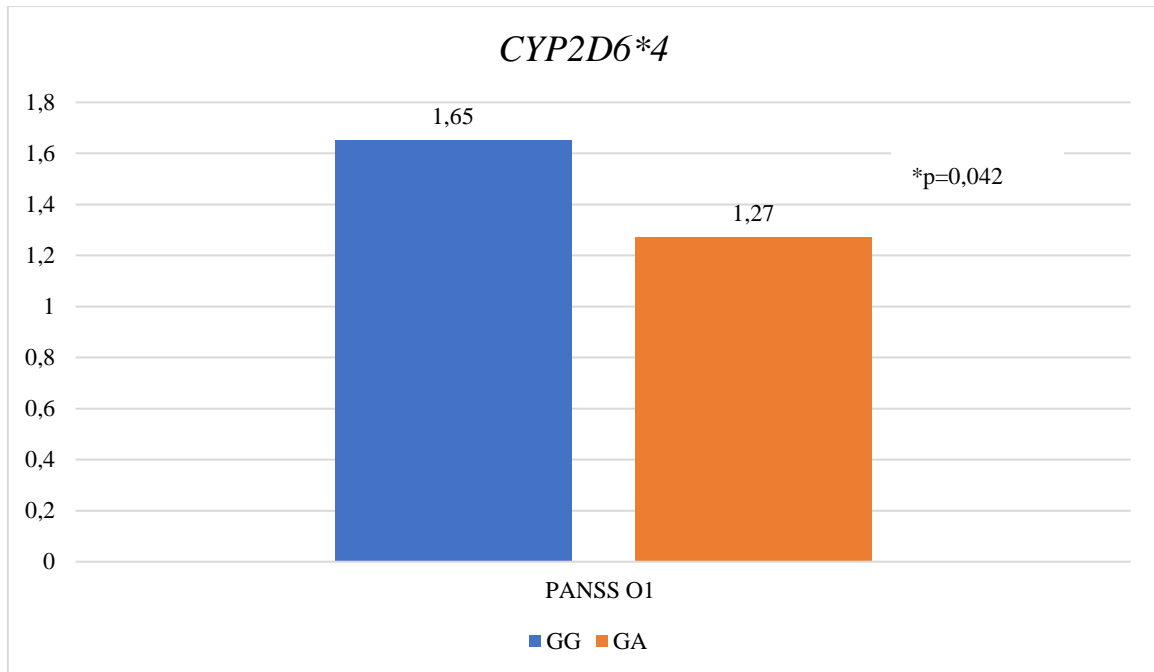
Диаграмма 20 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с исполнительными функциями в группе пациентов с ТРШ



5.4. Психическое состояние пациентов с шизофренией на основании шкалы PANSS

Были найдены ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с психическим состоянием согласно пункту «Озабоченность соматическим переживаниями» ($p = 0,042$) (см. диаграмму 21). Не найдено ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* и *CYP2D6*10* с психическим состоянием в данной группе пациентов ($p \geq 0,05$).

Диаграмма 21 – Ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*4* с психическим состоянием в общей выборке пациентов с шизофренией



В группе пациентов с ТРШ найдена ассоциация ОНП *CYP2D6*10* с пунктом «Чувство вины» ($p = 0,037$), общим баллом шкалы PANSS ($p = 0,021$) (см. диаграмму 22, 23). Не найдено ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с психическим состоянием ($p > 0,05$).

Диаграмма 22 – Ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*10* с психическим состоянием («Чувство вины») в группе пациентов с ТРШ

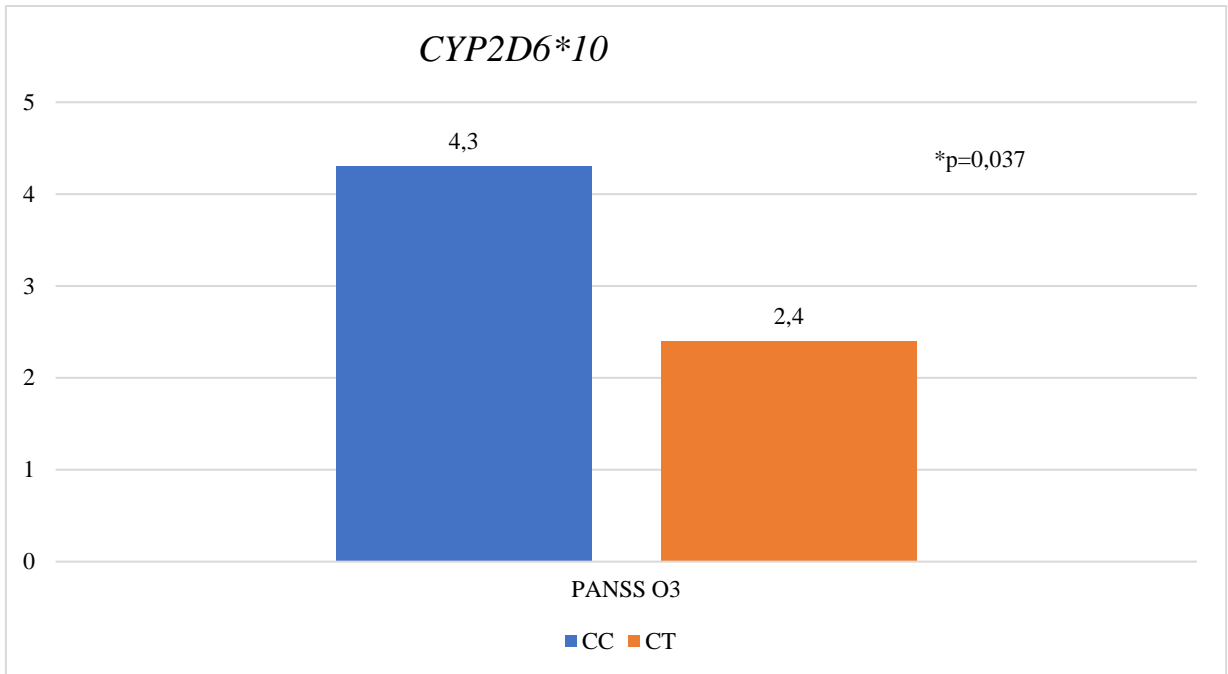
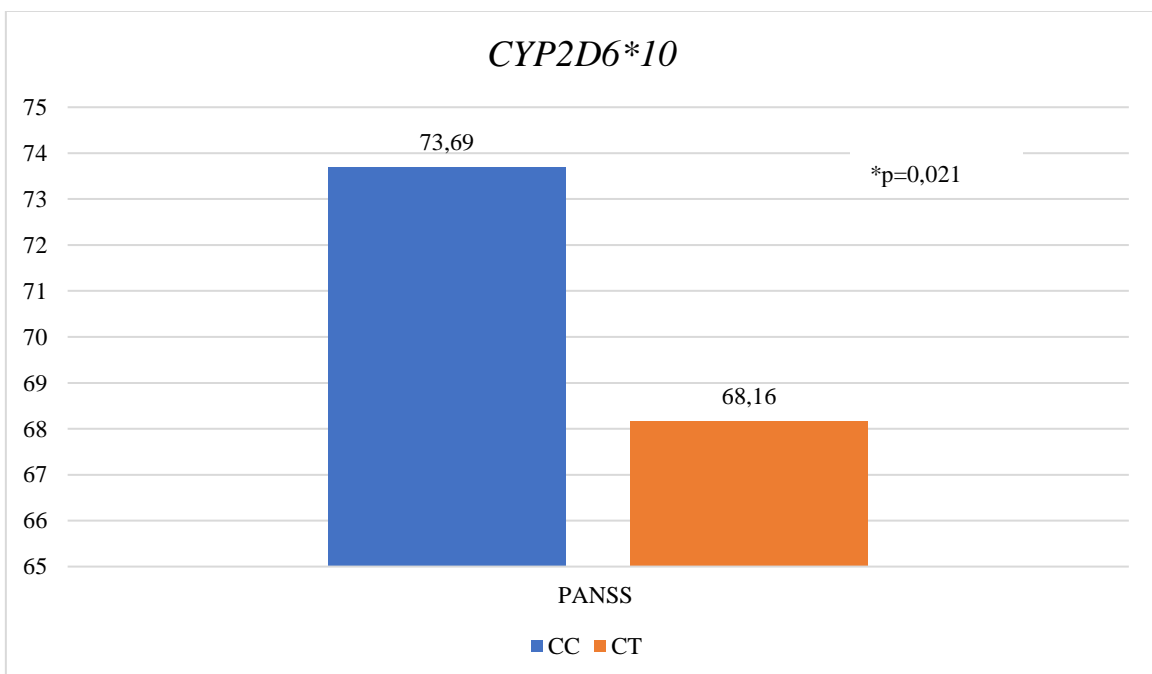
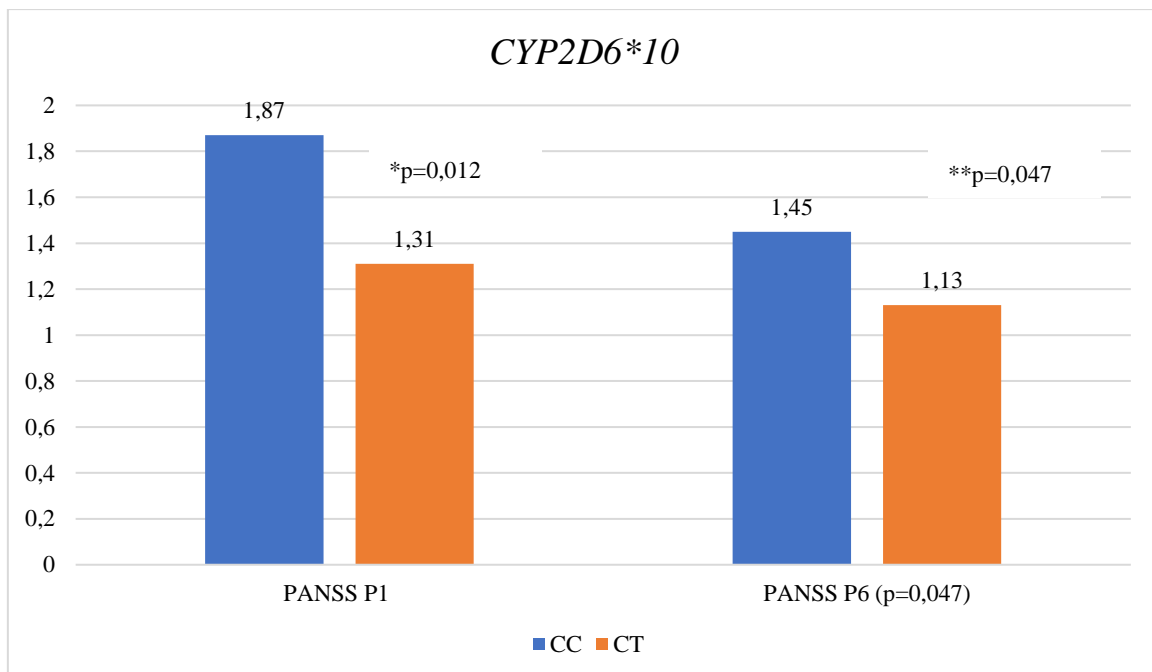


Диаграмма 23 – Ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*10* с психическим состоянием (общий балл PANSS) в группе пациентов с ТРШ



В группе «респондеров» найдена ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*10* с пунктами «Бред» ($p = 0,012$), «Подозрительность / преследование» ($p = 0,047$) шкалы PANSS (см. диаграмму 24). Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с психическим состоянием у пациентов данной группы не найдено.

Диаграмма 24 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*10* с психическим состоянием в группе «респондеров»



ОНП *CYP2D6*10* был ассоциирован с психическим состоянием во всех группах. Носители «дикого» генотипа СС данного ОНП имели большую тяжесть психопатологической симптоматики. В группе «респондеров» согласно подшкале позитивной симптоматики, в группе ТРШ – по общей психопатологической, а также общему баллу PANSS. Не найдено ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с психическим состоянием ни в одной из групп.

5.5. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов фармакокинетических генов с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом MAI в исследуемых группах

В общей выборке пациентов носители «диких» гомозиготных генотипов *CYP2D6*10/*10* и/или *CYP2D6*4/*4* имели меньшее значение индекса MAI при текущем курсе терапии ($p = 0,033$ и $p = 0,004$, соответственно) (см. диаграмму 25, 26). Кроме того, у носителей генотипа *CYP2D6*4/*4* было отмечено меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ($p = 0,046$).

Диаграмма 25 – Ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*10* с индексом MAI в общей выборке пациентов с шизофренией

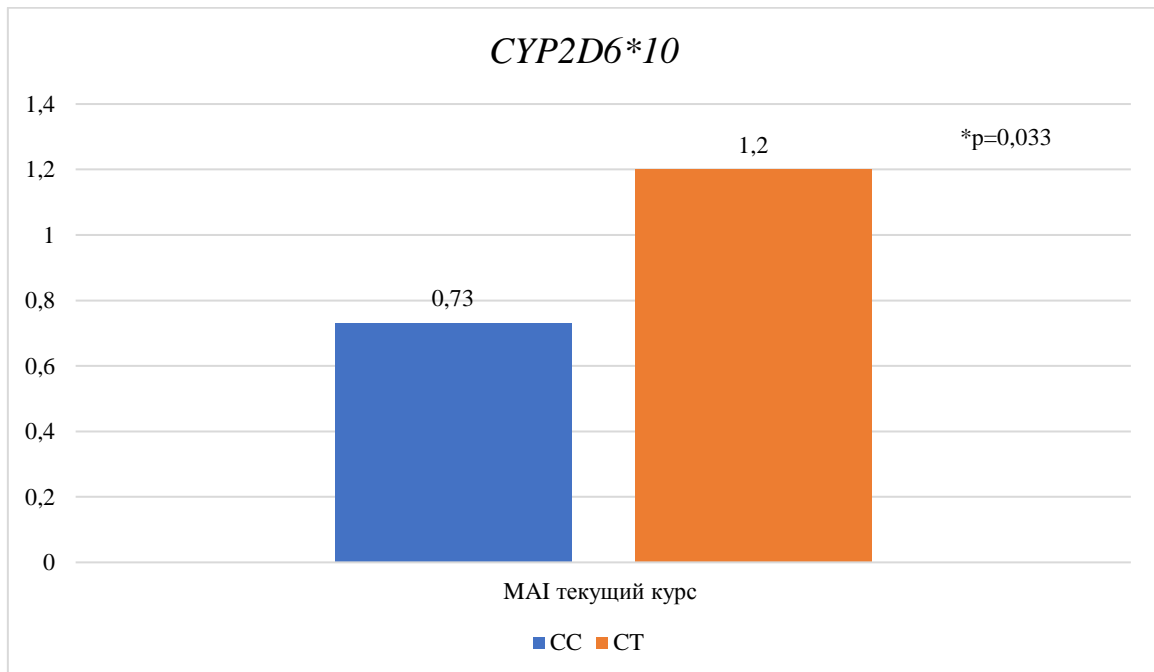
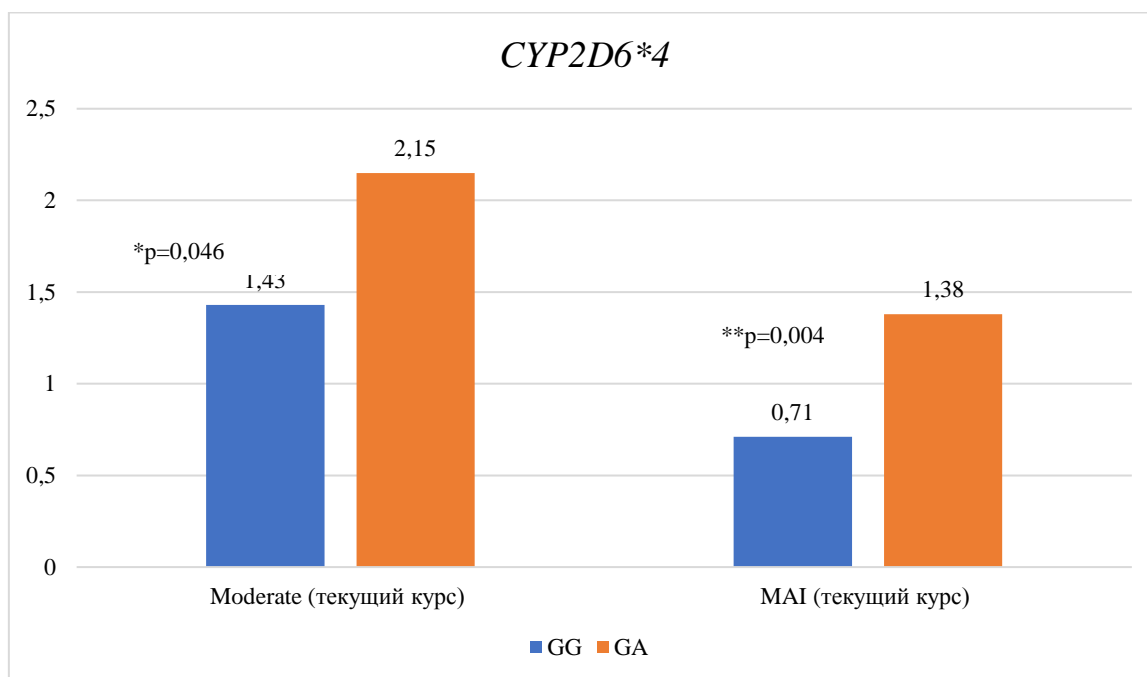


Диаграмма 26 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4/*4* с межлекарственными взаимодействиями и индексом МАИ в общей выборке пациентов с шизофренией



В группе пациентов с ТРШ носители гомозиготного «дикого» генотипа *CYP2D6*4/*4* имели более низкий индекс МАИ при текущем курсе терапии ($p = 0,019$). На уровне тенденции к достоверности получены подобные результаты для индекса МАИ при курсе терапии 2 ($p = 0,09$) (см. диаграмму 27). Не выявлено ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*10* с данными фармакологического анамнеза.

В группе «респондеров» носители гомозиготного «дикого» генотипа *CYP2D6*10/*10* имели более низкий индекс МАИ при текущем курсе терапии ($p = 0,047$) (см. диаграмму 28). Носители генотипа *CYP2D6*4/*4* имели также более низкий индекс МАИ ($p = 0,074$) и меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ($p = 0,05$) при текущем курсе терапии на уровне тенденции к достоверности (см. диаграмму 29).

Диаграмма 27 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с индексом МАИ в группе пациентов с ТРШ

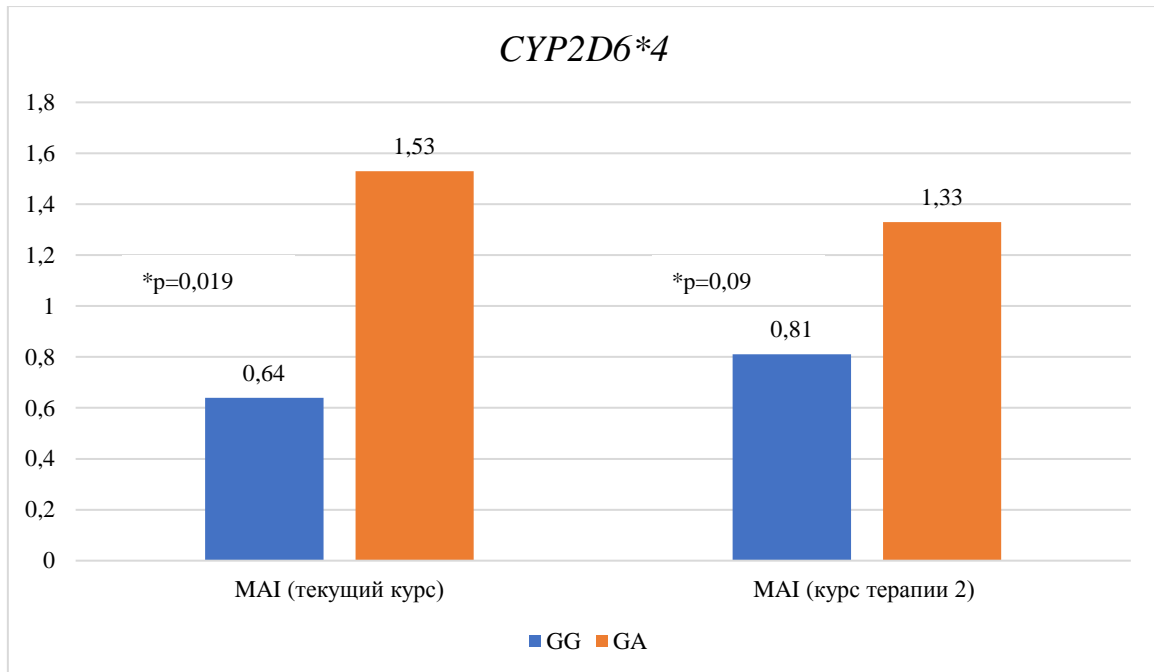


Диаграмма 28 – Ассоциация носительства ОНП *CYP2D6*10* с индексом МАИ в группе «респондеров»

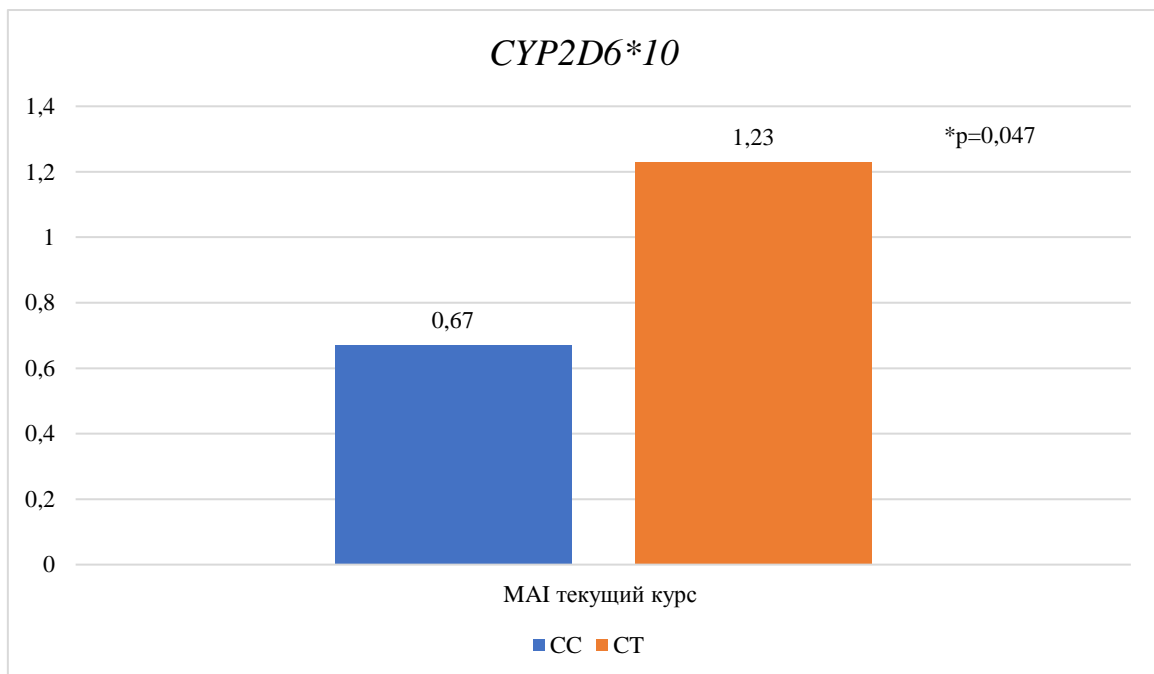
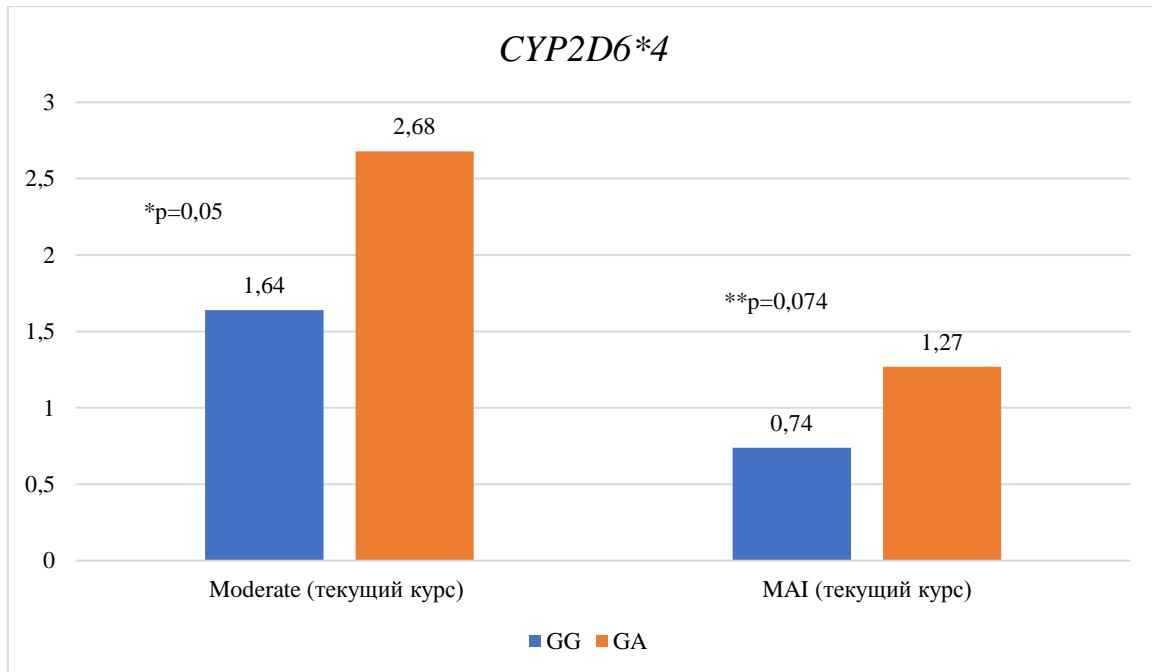


Диаграмма 29 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с количеством межлекарственных взаимодействий и индексом МАИ в группе «респондеров»



В результате проведенного анализа получено, что ОНП *CYP2D6*10* в общей выборке пациентов и группе «респондеров», ассоциирован с более рациональной психофармакотерапией на момент включения пациентов. ОНП *CYP2D6*4* показал подобную ассоциацию в обеих группах. Его носительство также связано с более рациональным применением ЛС.

5.6 Эффективность курсов антипсихотической терапии шизофрении по данным фармакологического анамнеза в исследуемых группах

Во всех группах не найдено ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*10* и/или *CYP2D6*4* с эффективностью всех курсов АП в анамнезе ($p \geq 0,05$). Кроме того, не найдено ассоциации носительства данного ОНП с количеством курсов АП, отношением количества эффективных курсов АП к общему

количеству курсов АП ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицы П28, П29, П30, П31).

*5.7. Анализ ассоциаций носительства однонуклеотидных полиморфизмов CYP2D6*4 и CYP2D6*10 с дозами (аминазиновый эквивалент) и сроками приема антипсихотической терапии в исследуемых группах*

В общей выборке пациентов на уровне тенденции к достоверности была найдена ассоциация носительства ОНП CYP2D6*4 с поддерживающей дозой второго АП препарата при курсе терапии 2 ($p = 0,05$). Кроме того, носители гетерозиготного «мутантного» генотипа GA данного ОНП имели более высокие начальные ($p = 0,09$) и максимальные дозы ($p = 0,09$) второго АП при курсе терапии 2, а также длительность приема начальной ($p = 0,06$) и максимальной ($p = 0,06$) доз первого АП курса терапии 1. Ассоциаций носительства ОНП CYP2D6*10 с данными характеристиками не найдено. Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П32, П33).

В группе пациентов с ТРШ не найдено ассоциаций изучаемых ОНП с вышеописанными характеристиками. Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П34, П35).

В группе «респондеров» получена ассоциации носительства ОНП CYP2D6*10 с дозой второго АП при текущем курсе терапии ($p = 0,034$) и носительства ОНП CYP2D6*4 с сроком приема максимальной дозы первого АП при курсе терапии 1 ($p = 0,015$). На уровне тенденции показано, что носители гетерозиготного «мутантного» генотипа ОНП CYP2D6*10 имели более длительные сроки приема максимальной ($p = 0,069$) и поддерживающей ($p = 0,06$) доз второго АП при курсе терапии. Носители ОНП CYP2D6*1/*4 имели более высокие дозы второго АП при текущем курсе терапии ($p = 0,064$)

и поддерживающие дозы второго АП при курсе терапии 2 ($p = 0,09$). (см. диаграммы 30, 31). По остальным параметрам ассоциаций не регистрировались ($p \geq 0,05$). Подробные данные представлены в разделе Приложения (см. таблицу П36, П37).

Диаграмма 30 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*10* с дозами и сроками приема АП в группе «респондеров»

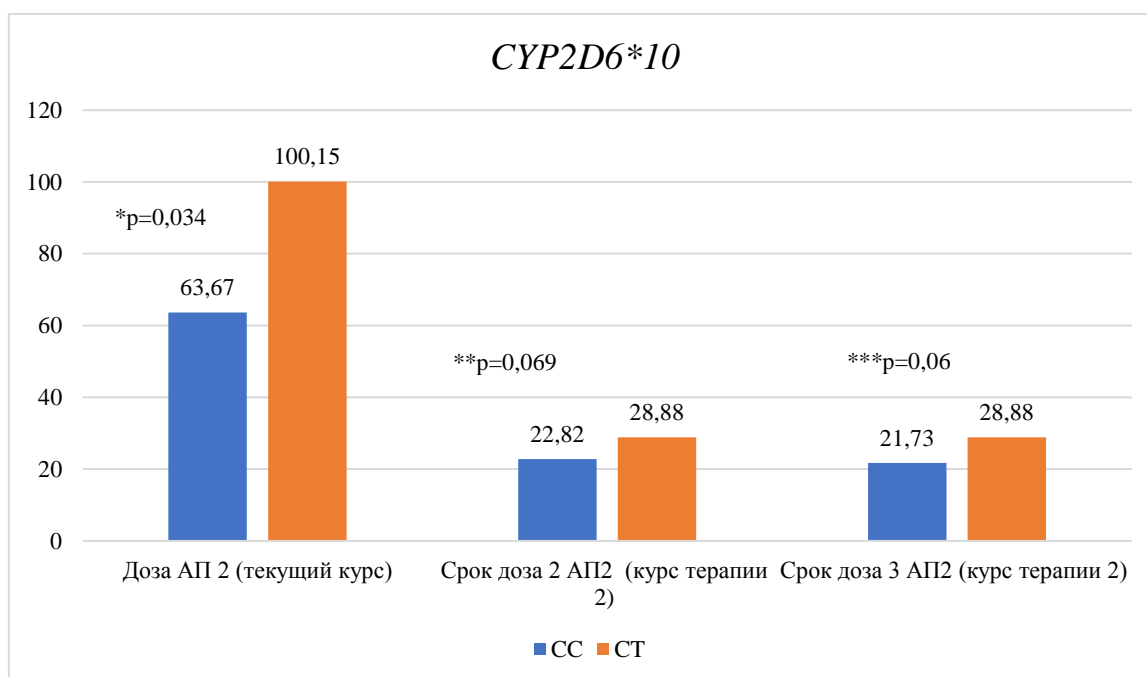
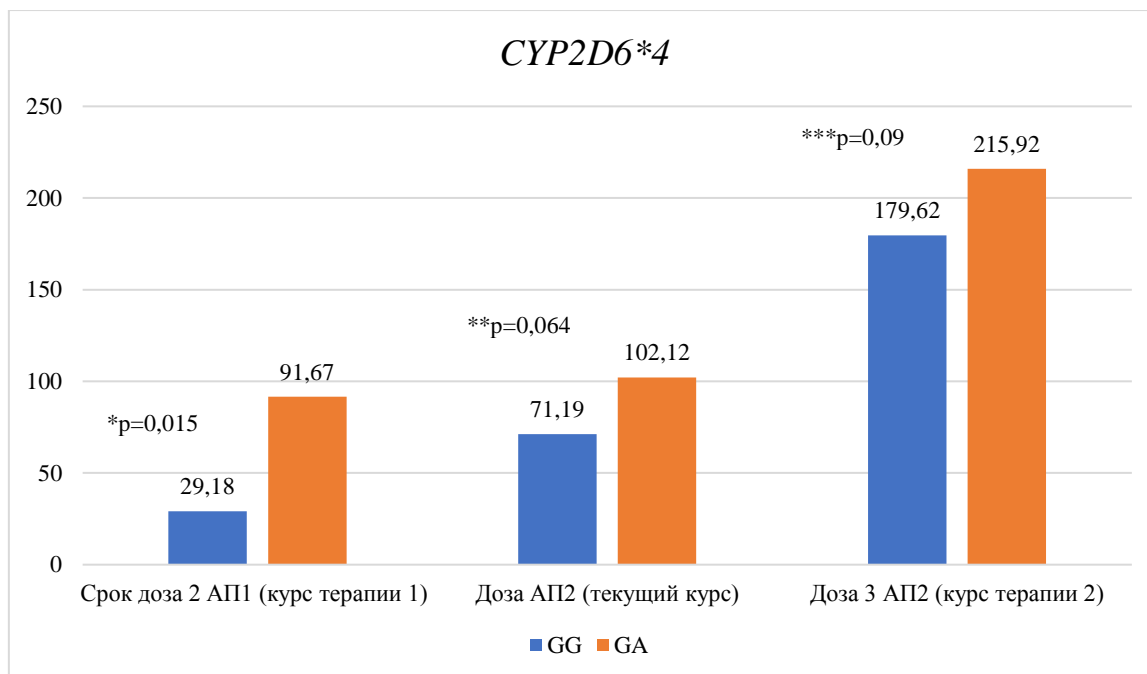


Диаграмма 31 – Ассоциации носительства ОНП *CYP2D6*4* с дозами и сроками приема АП в группе «респондеров»



Таким образом носительство «диких» гомозиготных генотипов ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* ассоциировано с более низкими дозами и менее длительными сроками приема АП.

6. Прогностическая оценка влияния клинических и фармакогенетических биомаркеров на когнитивные функции и риск развития терапевтической резистентности при шизофрении.

Для анализа ассоциаций различных факторов с когнитивными функциями были построены модели линейной регрессии. В качестве зависимых переменных включались общие z- и T-показатели батареи ВАСС либо ее отдельных тестов. Отбор ковариат для регрессионной модели происходил на основе результатов попарных сравнений методами непараметрической статистики: в регрессию включались только переменные, показавшие значимые ассоциации со значениями батареи тестов ВАСС.

6.1 Линейная регрессия для показателя z батареи тестов BACS в общей выборке пациентов

В качестве ковариат в модель были включены общий балл PANSS, длительность заболевания, факт ТРШ, а также носительство ОНП rs6265 гена *BDNF*, Таq1А гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3*, Т102С гена *HTR2A*. Созданная нами модель надежна и способна значимо прогнозировать значения общего показателя z батареи тестов BACS ($F = 32,52$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,2$).

В результате построения модели были исключены все ковариаты, кроме общего балла PANSS (см. Приложения таблица П38, П39). Предиктивная значимость является средней ($\beta = -0,454$; $p = 0,0001$), указывает на обратную корреляционную связь между значениями z и балла PANSS. Среди исключенных переменных наиболее значимое влияние на зависимую переменную оказывало носительство ОНП Таq1А гена *DRD2* ($\beta = -0,14$; $p = 0,09$).

6.2 Линейная регрессия для показателя T батареи тестов BACS в общей выборке пациентов

Ковариатами были приняты аналогичные с прошлой моделью признаки. Данная модель надежна и способна значимо прогнозировать значение общего показателя T батареи тестов BACS ($F = 32,43$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,2$).

В результате построения модели, аналогично прошлой, были исключены все ковариаты кроме общего балла PANSS (см. Приложения таблица П38, П39). Предиктивная значимость находится в среднем диапазоне ($\beta = -0,454$; $p = 0,0001$) и указывает на обратную корреляционную связь между показателем T и общим баллом PANSS. Среди исключенных переменных

наиболее значимое влияние на зависимую переменную оказывало носительство ОНП Таq1А гена *DRD2* ($\beta = -0,14$; $p = 0,09$).

6.3 Линейная регрессия для показателя z теста «Башня Лондона» в группе «респондеров»

В качестве ковариат были приняты: общий балл PANSS, длительность заболевания, а также носительство ОНП rs6265 гена *BDNF*, Таq1А гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3*, T102C гена *HTR2A*. Построенная модель надежна и способна прогнозировать z- показатель теста Башня Лондона в группе «респондеров» ($F = 17,76$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,179$).

После построения были исключены все ковариаты, кроме длительности заболевания (см. Приложения таблицы П38, П39). Предиктивная значимость в данном случае средняя ($\beta = 0,435$; $p = 0,0001$) и указывает на прямую корреляционную связь с показателем z теста Башня Лондона. Среди исключенных наибольшее влияние оказывал общий балл PANSS ($\beta = -0,195$; $p = 0,07$). Корреляционная связь носит обратный характер.

6.4 Линейная регрессия для показателя T теста Башня Лондона» в группе «респондеров»

Ковариаты аналогичные предыдущей модели. Данная модель также является надежной и способной прогнозировать значения показателя T теста Башня Лондона в группе «респондеров» ($F = 8,04$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,096$).

После построения все ковариаты кроме длительности заболевания были исключены (см. Приложения таблицы П40, П41). Предиктивная значимость

находится в среднем диапазоне ($\beta = 0,309$; $p = 0,006$) и указывает на прямую корреляционную связь с показателем Т теста Башня Лондона.

6.5 Линейная регрессия для общего показателя z батареи тестов BACS в группе «респондеров»

В качестве ковариат использовались: общий балл PANSS, длительность заболевания, носительство ОНП rs6265 гена *BDNF*, Таq1А гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3*, T102C гена *HTR2A*. Построенная модель надежна и способна прогнозировать общее значение показателя z батареи тестов BACS в группе «респондеров» ($F = 15,2$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,156$). По аналогии с предыдущими модель создана путем обратного пошагового отбора ковариат.

В результате построения модели были исключены все ковариаты кроме общего балла PANSS (см. Приложения таблицы П40, П41). Предиктивная значимость находится в среднем диапазоне ($\beta = -0,4$; $p = 0,0001$) и указывает на обратную корреляционную связь с общим z показателем BACS.

6.6 Линейная регрессия для общего показателя T батареи тестов BACS в группе «респондеров»

Ковариатами были приняты аналогичные предыдущей модели параметры. Данная модель надежна и способна прогнозировать общее значение Т- показателя батареи тестов BACS в группе «респондеров» ($F = 15,2$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,156$).

В результате построения модели все ковариаты кроме общего балла PANSS были исключены (см. Приложения таблицы П40, П41). Как и в предыдущей модели предиктивная значимость находится в среднем диапазоне

($\beta = -0,4$; $p = 0,0001$). Данный показатель указывает на обратную корреляционную связь с общим значением Т батареи ВАСС.

6.7 Линейная регрессия для показателя z теста «Башня Лондона» батареи тестов ВАСС в группе пациентов с ТРШ

В качестве ковариат были приняты: общий балл PANSS, длительность заболевания, носительство ОНП rs6265 гена *BDNF*, Таq1А гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3*, Т102С гена *HTR2A*, *CYP2D6**4. Данная модель надежна и способна достоверно прогнозировать z- показатель теста Башня Лондона батареи тестов ВАСС в группе пациентов с ТРШ ($F = 25,02$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,375$).

В результате построения модели все ковариаты кроме длительности заболевания исключены (см. Приложения таблицы П42, П43). Предиктивная значимость находится в среднем диапазоне ($\beta = 0,625$; $p = 0,0001$) и указывает на прямую корреляционную связь с показателем z теста «Башня Лондона» батареи ВАСС в группе пациентов с ТРШ. Из исключенных ковариат наибольшее влияния на данный параметр оказывает носительство ОНП Т102С гена *HTR2A* ($z = -0,23$; $p = 0,08$).

6.8 Линейная регрессия для показателя Т теста «Башня Лондона» батареи тестов ВАСС в группе пациентов с ТРШ

Ковариаты выбраны по аналогии с прошлой моделью. Данная модель надежна и способна достоверно прогнозировать изменения зависимой переменной ($F = 14,45$; $p = 0,0001$; $R^2 = 0,25$).

В результате построения модели исключены все ковариаты кроме длительности заболевания (см. Приложения таблицы П42, П43).

Предиктивная значимость находится в среднем диапазоне ($\beta = 0,52$; $p = 0,0001$) и указывает на прямую корреляционную связь с показателем Т теста «Башня Лондона» батареи тестов ВАСС в группе пациентов с ТРШ. Из исключенных ковариат на данную зависимую переменную наибольшее влияние оказывает носительство ОНП *CYP2D6*4* ($\beta = 0,24$; $p = 0,09$).

6.9 Линейная регрессия для общего показателя z батареи тестов ВАСС в группе пациентов с ТРШ

В качестве ковариат использовались: общий балл PANSS, длительность заболевания, носительство ОНП rs6265 гена *BDNF*, Таq1А гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3*, T102С гена *HTR2A*, *CYP2D6*4*. Построенная модель является надежной и способной достоверно прогнозировать изменения общего показателя z батареи ВАСС у пациентов с ТРШ ($F = 4,8$; $p = 0,033$; $R^2 = 0,074$).

В результате построения модели исключены все ковариаты кроме общего балла PANSS (см. Приложения таблицы П42, П43). Предиктивная значимость находится в среднем диапазоне ($\beta = -0,3$; $p = 0,033$) и указывает на обратную корреляционную связь с общим показателем z батареи ВАСС в группе пациентов с ТРШ. Из исключенных ковариат наибольшим влиянием на зависимую переменную обладает длительность заболевания ($p = 0,08$).

6.10 Линейная регрессия для общего показателя T батареи тестов ВАСС в группе пациентов с ТРШ

Ковариаты выбрана аналогично предыдущей модели. Построенная модель является надежной и способной достоверно прогнозировать изменения данной зависимой переменной ($F = 4,8$; $p = 0,033$; $R^2 = 0,074$).

В результате построения модели все ковариаты кроме общего балла PANSS были исключены (см. Приложения таблицы П42, П43). Предиктивная значимость и корреляционная взаимосвязь данной ковариаты аналогична предыдущей модели. Из исключенных ковариат наибольшим влиянием обладает длительность заболевания ($\beta = -0,24$, $p = 0,08$).

6.11 Линейная регрессия для количества межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» в общей группе пациентов (принудительное включение ковариат)

В качестве ковариат были приняты: факт ТРШ, длительность заболевания, носительство ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4*. Данная модель надежна и способна достоверно прогнозировать изменения зависимой переменной ($F = 3,9$; $p = 0,006$; $R^2 = 0,134$).

В результате построения модели показано, что факт ТРШ, а также носительство ОНП *CYP2D6*4* достоверно влияли на изменения зависимой переменной. Предиктивная значимость в обоих случаях находится в среднем диапазоне ($\beta = 0,349$; $p = 0,002$) и указывает на прямую корреляционную связь с количеством межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» (см. Приложения таблицы П44, П45). На уровне тенденции к достоверности влияние на зависимую переменную оказывало носительство *CYP2D6*10* ($\beta = -0,287$; $p = 0,072$).

6.12 Линейная регрессия для количества межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» в общей группе пациентов (обратное пошаговое включение ковариат)

Данная модель построена по аналогии с предыдущей моделью. В качестве ковариат использовались аналогичные параметры. Данная модель надежна и способна достоверно прогнозировать зависимую переменную ($F = 9,84$; $p = 0,002$; $R^2 = 0,105$).

После построения данной модели были исключены все ковариаты кроме факта ТРШ (см. Приложения таблицы П44, П45). Предиктивная значимость данной ковариаты находится в среднем диапазоне ($\beta = 0,343$; $p = 0,002$) и указывает на прямую корреляционную связь с количеством межлекарственных взаимодействий категории «Moderate».

6.13 Логистическая регрессия для прогнозирования терапевтической резистентности

В качестве ковариат использовались: общие z- и T- показатели батареи тестов ВАСС, длительность заболевания, носительство ОНП rs6265 гена *BDNF*, Таq1А гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3*, Т102С гена *HTR2A*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4*. Построенная модель надежна и способна прогнозировать изменения зависимой переменной ($OR = 1,529$; $p = 0,018$).

После построения данной модели были исключены все ковариаты кроме общего показателя z батареи тестов ВАСС. Предиктивная значимость данной ковариаты находится в среднем диапазоне ($\beta = 0,49$; $p = 0,0001$) и указывает на прямую корреляционную связь с фактом ТРШ.

Таким образом мы получили, что на когнитивные функции у пациентов с шизофренией во всех группах влияет психическое состояние. Как мы видим

данное влияние носит обратно-пропорциональный характер, то есть чем больше тяжесть психопатологической симптоматики – тем хуже когнитивные функции.

При этом на уровне тенденции можно говорить о влиянии ОНП Таq1А гена *DRD2* на когнитивные функции в общей группе пациентов. Носители гомозиготного «дикого» генотипа СС данного ОНП имели наибольшие общие показатели z и Т батареи тестов ВАСС.

В группе «респондеров» получены данные о влиянии длительности заболевания на исполнительные функции. Данная взаимосвязь носит прямопропорциональный характер, то есть у пациентов с увеличением длительности заболевания улучшаются когнитивные функции.

На количество межлекарственных взаимодействий достоверно влиял факт ТРШ. Учитывая тот факт, что результаты линейной регрессии можно трактовать в любом направлении, в данном случае мы можем говорить о влиянии психофармакотерапии (межлекарственных взаимодействий) на ТРШ. В это же время на количество межлекарственных взаимодействий достоверно влияло носительство ОНП *CYP2D6*4*. Носители гетерозиготного «мутантного» генотипа GA имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate». На уровне тенденции на данный параметр оказывало влияние также носительство *CYP2D6*10*. Носители гетерозиготного «мутантного» генотипа имели меньшее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate».

Учитывая данные логистической регрессии общий показатель z батареи ВАСС является достоверным предиктором развития ТРШ ($\beta = 0,49$; $p = 0,0001$). При этом пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями (согласно общему значению z батареи тестов ВАСС) имеют больший риск развития ТРШ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТРШ широко распространена в клинической практике. Полное отсутствие или недостаточность эффективности проводимой АП терапии приводит к быстрой хронизации патологического процесса и инвалидизации пациентов. В силу отсутствия эффективности от проводимой терапии значительно снижается комплаентность пациентов к соблюдению рекомендаций врача психиатра, что увеличивает риск развития ТРШ.

Выделение клинических характеристик ТРШ способствует его более ранней диагностике, а также разработке новых терапевтических подходов, действующих именно на данный вид нарушений. Такие исследования широко распространены зарубежом.

Как известно, большую роль в последующем функционировании пациентов с шизофренией играют нарушения когнитивных функций, поэтому повышается интерес ученых к разработке терапевтических вмешательств, в первую очередь, именно для данного вида нарушения (Kroken R.A. et al., 2014). Сравнительный анализ когнитивных расстройств у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ может не только позволить выделить предикторы ТРШ, но и дать ответ на вопрос «Имеют ли когнитивные расстройства у пациентов с ТРШ и «респондеров» общие механизмы возникновения или нет?». Механизм возникновения когнитивных расстройств у пациентов с шизофренией может помочь не только разработке новых терапевтических подходов, так и даст ответ на вопрос: «Будут ли эффективны сходные терапевтические подходы у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ». Несмотря на это на сегодняшний день, существует дефицит исследований в данной области (Woodward N., Meltzer H., 2010).

Кроме того, целесообразным является оценка различных характеристик, влияющих на когнитивные функции у пациентов с шизофренией. К ним относятся, как индивидуальные, генетические особенности, так и внешние:

тяжесть психопатологической симптоматики, а также проводимая психофармакотерапия. Подобные исследования активизировались за рубежом, однако, зачастую, оцениваются только один вид таких влияний.

Помимо поиска ОНП генов-кандидатов, ассоциированных с когнитивными расстройствами при шизофрении, широко проводится поиск генетических биомаркеров ТРШ. Результаты таких работ безусловно несут большое практическое значения, а также способны пролить свет на этиологию и патогенез ТРШ. К числу таких исследований относятся фармакогенетические ассоциативные исследования.

В настоящей работе последовательно и комплексно изучены различные факторы, влияющие на ТРШ. Мы проанализировали клиничко-анамнестические данные 130 пациентов с шизофренией (51 пациентов с ТРШ и 79 «респондеров»). Оценка психического состояния осуществлялась с использованием шкал PANSS и CGI-S, оценка когнитивных функций – при помощи батареи тестов BACS, уровень адаптации в социуме и/или повседневной жизни – GAF. Также была проведена оценка текущего курса психофармакотерапии и двух предшествующих курсов. Фиксировалась вся текущая психофармакотерапия, учитывались текущие суточные дозы ЛС, а также длительность их приема. При оценки двух предшествующих курсов терапии фиксировались АП, их дозы. Также проводился анализ сопутствующей психофармакотерапии при данных курсах без учета их доз и длительности приема.

Рациональность терапии оценивалась с помощью стандартизированного инструмента – MAI. Оценка межлекарственных взаимодействий осуществлялась при помощи специального инструмента – Drugs Interaction Checker (www.drugs.com).

После проведения сравнительного анализа мы выявили, что пациенты с ТРШ имеют более короткие ремиссии ($p = 0,001$), большее число курсов АП ($p = 0,001$), включая число неэффективных курсов ($p = 0,001$), число эффективных курсов АП терапии при этом было большим в группе

«респондеров» на уровне тенденции к достоверности ($p = 0,053$). Также пациенты с ТРШ имели более выраженную позитивную ($p = 0,0001$), негативную ($p = 0,0001$), общую психопатологическую симптоматику ($p = 0,0001$), сниженный уровень функционирования в социуме и/или повседневной жизни ($p = 0,0001$). Кроме того, пациенты в группе ТРШ имели более выраженные когнитивные расстройства ($p = 0,002$). При этом данные отличия были получены именно для общего показателя батареи тестов ВАСС, при выполнении отдельных тестов статистически значимых отличий не регистрировалось.

Оценка клинической симптоматики показала, что у пациентов с ТРШ чаще отмечаются галлюцинаторно-параноидный и тревожно-фобический симптомы, а также непрерывный тип течения шизофрении.

Сравнительный анализ текущего курса психофармакотерапии показал, что пациенты в обеих группах получали сходную психофармакотерапию ($p = 0,946$). Однако, пациенты с ТРШ имели более высокий индекс МАИ для прошлых курсов психофармакотерапии ($p = 0,019$). Учитывая данный факт, целесообразным является контроль индекса МАИ у пациентов с шизофренией, с целью снижения риска развития ТРШ.

Поиск ассоциаций носительства ОНП генов-кандидатов с клинической симптоматикой шизофрении показал, что носители гомозиготного «дикого» генотипа GG ОНП rs6265 гена *BDNF* имели большую длительность психотического состояния до начала терапии. ОНП T102C гена *HTR2A* показал свою связь с общим числом госпитализаций. Носители гомозиготного «дикого» генотипа CC в общей выборке пациентов имели меньшее число госпитализаций в анамнезе. Данные ассоциации требуют дальнейших исследований.

При построении моделей линейной регрессии мы выяснили, что на когнитивные функции, как в общей группе пациентов ($F = 32,52$; $R^2 = 0,2$; $p = 0,0001$), так и в группах ТРШ ($F = 4,8$; $R^2 = 0,074$; $p = 0,033$) и «респондеров» ($F = 15,2$; $R^2 = 0,156$; $p = 0,0001$) было показано влияние тяжести

психопатологической симптоматики. Данная ассоциация носит обратно-пропорциональный характер, т.е. чем больше выраженность психопатологической симптоматики – тем хуже когнитивные функции.

Кроме того, мы провели анализ ассоциаций ОНП rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*4* с когнитивными расстройствами у пациентов с наличием и отсутствием проявлений ТРШ. При этом учитывалось, как влияние непосредственно генотипа, так и психопатологической симптоматики, а также проводимой фармакотерапии.

В результате проведенного анализа была найдена ассоциация носительства ОНП rs6265 *BDNF* с исполнительными функциями в группе «респондеров». При этом носители «дикого» гомозиготного генотипа GG имели более высокие показатели при выполнении теста «Башня Лондона». Отличий по выраженности психопатологической симптоматики, наличию межлекарственных взаимодействий и индекса рациональности психофармакотерапии у носителей данного ОНП не регистрировалось. Таким образом, можно сделать вывод о влиянии данного ОНП на когнитивные функции в группе «респондеров», вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики или проводимой фармакотерапии.

Также была показана ассоциация ОНП T102C *HTR2A* с когнитивными функциями в группе «респондеров». Носительство гомозиготного «дикого» генотипа CC ассоциировано с более высокими значениями когнитивных функций. При анализе текущего и прошлых курсов фармакотерапии получено, что носители данного генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории “Major”, а также более высокий индекс MAI при прошлых курсах терапии. Соответственно, мы можем говорить только о косвенном влиянии данной терапии на когнитивные функции, так как на момент оценки когнитивных функций пациент не получал данные курсы терапии в течении длительного времени. При анализе психического состояния получено, что носители генотипа CC имели более выраженную негативную симптоматику на момент включения в исследование. Данный факт не

позволяет сделать вывод о влиянии изучаемого ОНП на когнитивные функции в группе «респондеров», так как негативные симптомы могут оказывать влияние на данный результат.

В группе пациентов с ТРШ была показана ассоциация ОНП *CYP2D6*4* с исполнительными функциями. Носители гетерозиготного генотипа GA имели более высокие показатели при выполнении теста «Башня Лондона». При анализе фармакотерапии получено, что носители данного генотипа имели более высокий индекс MAI при текущем курсе терапии. Учитывая данный факт, можно сделать вывод о отсутствии влияния фармакотерапии на когнитивные функции в группе пациентов с ТРШ. По психическому состоянию отличия не регистрировались. Таким образом, можно говорить о наличии ассоциации ОНП *CYP2D6*4* с исполнительными функциями вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики и проводимой психофармакотерапии в группе пациентов с ТРШ.

По данным линейной регрессии, на уровне тенденции к достоверности мы можем говорить о влиянии ОНП Taq1A гена *DRD2* на когнитивные функции в общей группе пациентов ($\beta = -0,14$; $p = 0,09$). Носители «дикого» гомозиготного генотипа CC имели наиболее высокие показатели когнитивных функций.

Не найдено ассоциации ОНП Ser9Gly *DRD3* и *CYP2D6*10* с когнитивными функциями ни в одной из исследуемых групп.

В результате проведенного анализа не найдено ассоциаций носительства ОНП rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*, *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* с ТРШ.

Анализ количества межлекарственных взаимодействий и индекса MAI показал, что носители гетерозиготного генотипа СТ ОНП *CYP2D6*10* в общей выборке и группе «респондеров» имели более высокий индекс MAI при текущем курсе терапии. На уровне тенденции к достоверности носители этого же генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий

категории «Major» и более высокий индекс рМАІ при прошлых курсах терапии в группе «респондеров».

Носители гетерозиготного генотипа GA ОНП *CYP2D6*4* также имели более высокий индекс МАІ и большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» при текущем курсе терапии в общей выборке и группе пациентов с ТРШ. На уровне тенденции к достоверности носители данного гетерозиготного генотипа имели более высокий индекс МАІ при текущем и прошлых курсах терапии в группе ТРШ и «респондеров», а также большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» при текущем курсе терапии в общей выборке. Как мы писали ранее индекс МАІ обратно пропорционально коррелирует с рациональностью применения фармакотерапии.

Получены ассоциации носительства гетерозиготных генотипов ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* с более высокими дозами и длительными сроками приема АП.

По данным линейной регрессии мы получили, что наличие межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» зависит от носительства ОНП *CYP2D6*4* ($F = 3,9$; $R^2 = 0,134$; $p = 0,006$). Носители гетерозиготного генотипа GA имели большее количество межлекарственных взаимодействий данной категории.

Более высокий индекс МАІ, большее количество межлекарственных взаимодействий, а также более высокие дозы и сроки приема АП у носителей гетерозиготных генотипов ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* могут быть связаны с тем, что носительство данных генотипов ассоциировано с промежуточным (генотип СТ ОНП *CYP2D6*10*) и медленным (генотип GA ОНП *CYP2D6*4*) уровнем метаболизма изоэнзима *CYP2D6*. Как известно уровень метаболизма конкретного пациента может оказывать влияние на эффективность и безопасность проводимой терапии. Индекс МАІ включает в себя большое количество различных факторов, в том числе наличие межлекарственных взаимодействий, данные о эффективности, дозе, длительности применения ЛС

и т.д. Количество и клиническая значимость межлекарственных взаимодействий, безусловно, не может быть напрямую связана с генотипом конкретного пациента. Однако, при отсутствии эффективности, как известно, практикующие врачи идут по пути увеличения дозы АП, а также аугментации терапии, в связи с чем значительно увеличивается длительность приема препаратов, а также их количество и, соответственно, повышается риск развития межлекарственных взаимодействий.

Таким образом можно сказать, что целесообразным является определение индекса МАІ у носителей гетерозиготных генотипов ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* и своевременная коррекция психотропной терапии, с целью предупреждения развития ТРШ.

Перспективы дальнейшей разработки данной темы:

1. Проведение исследования с более строгим проспективным дизайном. Помимо фармакогенетического определения носительства различных ОНП генов системы цитохромов проводит фенотипирование пациентов (измерение концентрации АП в крови или их метаболитов в моче).
2. Расширение генетической панели с включением большего числа ОНП как фармакокинетических, так и фармакодинамических генов, которые могут играть роль при формировании ТРШ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ТРШ в рамках диагностической рубрики F20 по МКБ-10 «Шизофрения параноидная форма» превалирует галлюцинаторно-параноидным синдром (39,2% vs 16,5%; $p = 0,035$). В группе «респондеров» депрессивный синдром (2% vs 12,7%; $p = 0,035$). У пациентов, страдающих «Шизоаффективным расстройством» (F25) течение психического расстройства реже сопровождалось развитием ТРШ (0% vs 7,6%; $p = 0,022$).
2. Пациенты с ТРШ имели более низкое когнитивное функционирование по сравнению с пациентами без проявлений ТРШ согласно как z - (-2,99±1,7 vs -1,98±1,33, $p = 0,002$), так и T - показателям (20,16±17,07 vs 30,22±13,34, $p = 0,002$). Пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями имеют более высокий риск развития ТРШ (OR = 1,529; $p = 0,018$).
3. В группе пациентов с ТРШ регистрировалась менее рациональная психофармакотерапия в анамнезе по сравнению с «респондерами» (индекс рациональности фармакотерапии: 1,14±1,3 vs 0,55±1,02, $p = 0,019$).
4. В группе пациентов с ТРШ носительство генотипа GA ОНП *CYP2D6**4 ассоциировано с более высокими исполнительными функциями по сравнению с носителями генотипа GG ($z = -8,87±1,25$ vs $-8,21±1,05$; $p = 0,043$, соответственно; $T = -38,76±12,43$ vs $-28,94±17,56$; $p = 0,043$, соответственно) вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики и проводимой фармакотерапии.
5. В группе «респондеров» носительство генотипа GG ОНП rs6265 гена *BDNF* ассоциировано с более высокими исполнительными функциями по сравнению с носителями генотипов AA и GA ($z = -8,25±1,2$ vs $-8,82±0,97$; $p = 0,036$, соответственно), вне зависимости от тяжести психотической симптоматики и проводимой фармакотерапии.
6. В результате проведенного исследования показано отсутствие ассоциации носительства ОНП rs6562 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A*

с ТРШ. При этом менее рациональная психофармакотерапия в анамнезе отмечалась у носителей гетерозиготных «мутантных» генотипов СТ ОНП *CYP2D6*10* ($0,73 \pm 1,13$ vs $1,2 \pm 1,28$; $p = 0,033$) и GA ОНП *CYP2D6*4* ($0,71 \pm 1,11$ vs $1,38 \pm 1,31$; $p = 0,004$). Кроме того, было установлено, что носители генотипа GA ОНП *CYP2D6*4* имеют большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» ($F = 3,9$; $R^2 = 0,134$; $p = 0,006$), что в свою очередь может способствовать развитию ТРШ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения рациональности психофармакотерапии рекомендуется использовать специализированный инструмент МАІ. Выявление пациентов с высоким показателем МАІ позволяет вовремя скорректировать психофармакотерапию, за счет чего снизить риск развития ТРШ.
2. Для оценки риска ТРШ может быть рекомендовано фармакогенетическое тестирование – определения носительства ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4*. Для предупреждения развития ТРШ целесообразным является своевременная коррекция психофармакотерапии у носителей генотипов СТ ОНП *CYP2D6*10* и GA ОНП *CYP2D6*4*.
3. Согласно полученным данным использование ОНП *rs6562 BDNF*, *Taq1A DRD2*, *Ser9Gly DRD3*, *T102C HTR2A* для прогнозирования ТРШ представляется нецелесообразным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АП – антипсихотики

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛС – лекарственное средство

МКБ-10 – мировая классификация болезней десятого пересмотра

НПР – нежелательная побочная реакция

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

ТРШ – терапевтическая резистентность при шизофрении

BACS – шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией – англ. brief assessment of cognition in schizophrenia

BDNF – ген мозгового нейротрофического фактора

BPRS – шкала краткой психиатрической оценки – англ. brief psychiatric rating scale

CATIE – клинические испытания эффективности терапевтического вмешательства – англ. clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness

CGI-S – шкала общего клинического впечатления о тяжести состояния – англ. clinical global impression scale

DISC1 – ген, нарушенный при шизофрении

DRD2 – рецептор дофамина второго типа

DRD4 – рецептор дофамина четвертого типа

FAS – ген рецептора апоптоза

GAF – шкала глобального функционирования – англ. global assessment of functioning

GSTM1/GSTT1 – гены семейства глутатион-S-трансфераз

HLA-A1 – ген главного комплекса гистосовместимости человека

IQ – коэффициент интеллекта – англ. intelligence quotient

MAI – индекс рациональности применения лекарственного средства – англ. medication appropriateness index

NMDA-рецептор – NMDA-рецептор, ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат

PANSS – шкала оценки позитивных и негативных синдромов – англ. positive and negative syndrome scale

RELN – ген рилина

SD – стандартное отклонение – англ. standard deviation

5-HT-рецептор – рецептор серотонина

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий Г. Я. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. / Г. Я. Авруцкий, А. А. Недува. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Алфимова М.В. Ассоциация полиморфизма гена GRIN28 с вербальной беглостью и нарушением абстрактного мышления при шизофрении / М.В. Алфимова, В.Е. Голимбет, Г.И. Коровайцева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т.116, № 4. – С. 42-46.
3. Алфимова М. В. Полиморфизм гена серотонинового рецептора (5-HT_{2A}) и продуктивность речевых ассоциативных процессов в норме и при шизофрении / М. В. Алфимова, В. Е. Голимбет, Н. Г. Митюшина // Молекулярная биология. – 2003. – Т. 37, № 1. – С. 68-73.
4. Алфимова М. В. Роль взаимодействия генов NMDA- и дофаминовых рецепторов в нарушении распознавания эмоциональной мимики при шизофрении / М. В. Алфимова, В. Е. Голимбет, Г. И. Коровайцева и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т.117, № 6. – С. 47-52.
5. Алфимова М. В. Метилирование днк в локусе MIR137HG, ассоциированном с шизофренией и интеллектом, может быть связано с заболеванием и когнитивными функциями / М. В. Алфимова, Н. В. Кондратьев, А. К. Голов, В. Е. Голимбет // Генетика. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 207-213.
6. Алфимова М. В. Метилирование промотора гена рилина в периферической крови и его связь с когнитивным функционированием больных шизофренией / М. В. Алфимова, Н. В. Кондратьев, А. К. Голов, В. Е. Голимбет // Молекулярная биология. – 2018. – Т. 52, № 5. – С. 782-792.
7. Бохан Н. А. Фармакогенетика лекарственно-индуцированных дискинезий при шизофрении и болезни Паркинсона / Н. А. Бохан, С. А. Иванова, А. Д. М. Лунен // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С.12-13.
8. Бочарова А. В. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндофенотипов / А. В. Бочарова, В. А. Степанов, А. В. Марусин и др. // Генетика. – 2017. – Т. 53, № 1. – С. 100-108.
9. Гареева А. Э. Полиморфизм генов нейромедиаторных систем мозга: поиск фармакогенетических маркеров эффективности галоперидола у русских и татар / А. Э. Гареева, К. О. Киняшева, Д. Ю. Галактионова и др. // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 6. – С. 959-967.
10. Голимбет В. Е. Генетические корреляты ранних компонентов вызванных потенциалов при зрительном распознавании вербальной

информации / В. Е. Голимбет, Ж. В. Гарах, Г. И. Коровайцева и др. // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова (18-22 сентября 2017 г., г. Воронеж). – Воронеж: Истоки, 2017. – С. 765-767.

11. Голимбет В. Е. Модифицирующее влияние генов на процессы переработки лексической информации / В. Е. Голимбет, Ж. В. Гарах, Г. И. Коровайцева и др. // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы: сборник материалов научно-практической конференции (30 октября 2017 г., г. Москва) / под ред. Г.П. Костюка. – М., 2018. – С. 386-392.

12. Данилов Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления / Д. С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 10. – С. 81-86.

13. Дорофейкова М. В. Нейроспецифическая енолаза и белок S100B у больных шизофренией: поиск факторов развития когнитивных расстройств / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова, В. В. Дорофейков // Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы: сборник тезисов Российской конференции с международным участием и школы-семинара молодых ученых (12-13 мая 2016 г., г. Томск) / под ред. Н. А. Бохана, С. А. Ивановой. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2016. – С. 50-51.

14. Иванова С. А. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии у больных шизофренией / С. А. Иванова // Психическое здоровье. – 2018. – Т. 16, № 4 (143). – С. 19-21.

15. Иванова С. А. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты / С. А. Иванова, Д. З. Османова, А. С. Бойко и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – № 2 (99). – С. 21-27.

16. Казаковцев Б. А. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году (аналитический обзор) / Б. А. Казаковцев, Н. А. Творогова, Т. А. Николаева, Н. К. Демчева. – М.: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014. – 43 с.

17. Каледа В. Г. Связь полиморфизма генов серотонинергической и дофаминергической систем с вызванными потенциалами (компонент 3300) у больных шизофренией и их родственников / В. Г. Каледа, Р. П. Эбштейн, Е. И. Рогаев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2005. – Т. 105, № 10. – С. 35–41.

18. Киренская А. В. Концепция эндотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении / А. В. Киренская, З. И. Сторожева, В. В. Мямлин, А. А. Ткаченко // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 63, № 6. – С. 625–642.

19. Мазо Г. Э. Замена антипсихотика как метод предотвращения формирования резистентности при шизофрении / Г. Э. Мазо, Л. Н. Горобец // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2017. – № 3. – С. 77-80.

20. Мосолов С. Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, П. В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 1. – С. 27-36.

21. Мосолов С. Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, С. Г. Капилетти // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С. Н. Мосолова. – М.: Изд-во «Социально-политическая мысль», 2012. – С. 11-61.

22. Мосолов С. Н. Психофармакотерапия шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 299-328.

23. Мосолов С. Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, Е. В. Оленева, П. В. Алфимов // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С. Н. Мосолова. – М.: Изд-во «Социально-политическая мысль», 2012. – С. 102-117.

24. Недува А. А. Клинические критерии прогноза терапевтической резистентности при острых эндогенных психозах / А. А. Недува // Психиатрия. – 2015. – № 3 (67). – С. 28-31.

25. Османова Д. З. Роль генов дофаминергической системы в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией / Д. З. Османова, А. С. Бойко, О. Ю. Федоренко и др. // Психическое здоровье. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 25-27.

26. Саркисян Г. Р. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы "Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией" (BACS) / Г. Р. Саркисян, И. Я. Гурович, Р. С. Киф // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 13-19.

27. Семенова Н. В. Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа: Статистические материалы и анализ / Н. В. Семенова, А. Я. Вукс, П. Д. Чернов, И. С. Лысенко. – СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2018. – 176 с.

28. Сычев Д. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией / Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский,

В. А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. Т. 25, № 3. – С. 79-82.

29. Шмуклер А. Б. Шизофрения/ А. Б. Шмуклер. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 176 с.

30. Янушко М. Г. Когнитивные нарушения при эндогенных психозах: современные представления в свете дименсионального подхода / М. Г. Янушко, М. В. Иванов, А. В. Сорокина // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 90-95.

31. Abi-Dargham A. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia / A. Abi-Dargham // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 78. – P. 133-164.

32. Achim A. M. How Prevalent Are Anxiety Disorders in Schizophrenia? A Meta-Analysis and Critical Review on a Significant Association // A. M. Achim, M. Maziade, Raymond et al. // *Schizophr. Bull.* – 2011. – Vol. 37(4). – P. 811-821.

33. Addington J. Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk / J. Addington, R. Heinssen // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 269-289.

34. Albert N. Cognitive functioning following discontinuation of antipsychotic medication. A naturalistic sub-group analysis from the OPUS II trial / N. Albert, L. Randers, K. Allott et al. // *Psychol. Med.* – 2019. – Vol. 49(7). – P. 1138-1147.

35. Alfimova M. V. The modulatory influence of polymorphism of the serotonin transporter gene on characteristics of mental maladaptation in relatives of patients with endogenous psychoses / M. V. Alfimova, V. E. Golimbet, G. I. Korovaitseva et al. // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2008. – Vol. 38(3). – P. 253-258.

36. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition: DSM-5. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013. – 991 p.

37. Anderson V. M. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia / V. M. Anderson, M. E. Goldstein, R. R. Kydd, B. R. Russell [Электронный ресурс] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 18(7). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv016>.

38. Angrist B. CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia / B. Angrist, D. P. van Kammen // *Trends Neurosci.* – 1984. – Vol. 7(10). – P. 388-390.

39. Anttila S. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics / S. Anttila, A. Illi, O. Kampman et al. // *J. Neural. Transm. (Vienna).* – 2005. – Vol. 112(7). – P. 885-890.

40. Anttila S. Association between 5-HT_{2A}, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach / S. Anttila, O. Kampman, A. Illi, et al. [Электронный ресурс] // *BMC Psychiatry.* – 2007. – Vol. 7. – Article: 22. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-7-22>.

41. Arranz M. J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research / M. J. Arranz, J. de Leon // *Mol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12(8). – P. 707-747.
42. Barnes T. R. E. Treatment-resistant schizophrenia / T. R. E. Barnes, P. Buckley, S. C. Schulz // *Schizophrenia* (2nd edn.) / ed. by S. R. Hirsch & D. R. Weinberger. – Oxford: Blackwell Science, 2003. – P. 489-516.
43. Barnett J. H. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls / J. H. Barnett, P. B. Jones, T. W. Robbins, U. Muller // *Mol. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12. – P. 502-509.
44. Barnett R. Schizophrenia / R. Barnett // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391(10121). – P. 648.
45. Baumeister A. A. The serotonin hypothesis of schizophrenia: a historical case study on the heuristic value of theory in clinical neuroscience / A. A. Baumeister, M. F. Hawkins // *J. Hist. Neurosci.* – 2004. – Vol. 13(3). – P. 277-291.
46. Bilic P. Treatment-resistant schizophrenia and DAT and SERT polymorphisms / P. Bilic, V. Jukic, M. Vilibic et al. // *Gene*. – 2014. – Vol. 543(1). – P.125-132.
47. Blokland G. A. M. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations:A Systematic Review and Meta-analysis / G. A. M. Blokland, R. I. Mesholam-Gately, T. Touloupoulou, et al. // *Schizophr. Bull.* – 2017. – Vol. 43. – P. 788-800.
48. Bloomfield M. A. Schizophrenia: inorganic no more / M. A. Bloomfield, S. C. Buck, O. D. Howes // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3(7). – P. 600-602.
49. Butwicka A. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency / A. Butwicka, S. Krystyna, W. Retka, T. Wolańczyk // *Eur. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 173(12). – P. 1639-1642.
50. Charlson F. J. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016 / F. J. Charlson, A. J. Ferrari, D. F. Santomauro et al. // *Schizophr. Bull.* – 2018. – Vol. 44(6). – P. 1195-1203.
51. Chen R. Y. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients / R. Y. Chen, P. Sham, E. Y. Chen et al. // *Psychiatry Research*. – 2001. – Vol. 105. – P. 175-185.
52. Cheng C. M. Association of Polypharmacy With Mild Cognitive Impairment and Cognitive Ability: A Nationwide Survey in Taiwan / C. M. Cheng, W. H. Chang,

Y. C. Chiu et al. [Электронный ресурс] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 79(6). – Режим доступа: <https://doi.org/10.4088/JCP.17m12043>.

53. Chopra N. Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration: A case report verified with autopsy / N. Chopra, J. de Leon // *Int. J. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 51(1). – P. 104-115.

54. Chung S. Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients / S. Chung, H. Y. Chung, J. Jung et al. // *Compr. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 51(4). – P. 367-372.

55. Clissold M. Comparing the effect of the subcategories of atypical antipsychotic medications on cognition in schizophrenia using a meta-analytic approach / M. Clissold, S. F. Crowe // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2019. – Vol. 41(1). – P. 26-42.

56. Collins F. S. New Initiative on Precision Medicine / F. S. Collins, H. A. Varmus // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(9). – P. 793-795.

57. Cornblatt B. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia / B. Cornblatt, M. Obuchowski, S. Roberts et al. // *Dev. Psychopathol.* – 1999. – Vol. 11(3). – P. 487-508.

58. Corponi F. Genetic basis of psychopathological dimensions shared between schizophrenia and bipolar disorder / F. Corponi, S. Bonassi, E. Vieta et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2019. – Vol. 89. – P. 23-29.

59. Correll C. U. Quantifying clinical relevance in the treatment of schizophrenia / C. U. Correll, T. Kishimoto, J. Nielsen, J. M. Kane [Электронный ресурс] // *Clin. Ther.* – 2011. – Vol. 33(12). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.016>.

60. Crespo-Facorro B. Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study / B. Crespo-Facorro, V. O. de la Foz, R. Ayesa-Arriola et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 44. – P. 162-167.

61. Davidson M. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST) / M. Davidson, S. Galderisi, M. Weiser et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 166(6). – P. 675-682.

62. de Bartolomeis A. Differential cognitive performances between schizophrenic responders and non-responders to antipsychotics: correlation with course of the illness, psychopathology, attitude to the treatment and antipsychotics doses / A. de Bartolomeis, R. Balletta, S. Giordano et al. // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 210(2). – P. 387-395.

63. Del-Monte J. Social motor coordination in unaffected relatives of schizophrenia patients: a potential intermediate phenotype / J. Del-Monte, D. Capdevielle, M. Varlet et al. [Электронный ресурс] // *Front. Behav. Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00137>.
64. Demjaha A. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia / A. Demjaha, R.M. Murray, P.K. McGuire et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 169(11). – P. 1203-1210.
65. Dickson H. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia / H. Dickson, K. R. Laurens, A. E. Cullen, S. Hodgins // *Psychol. Med.* – 2012. – Vol. 42(4). – P. 743-755.
66. Ebdrup B. H. Serotonin 2A receptor antagonists for treatment of schizophrenia / B. H. Ebdrup, H. Rasmussen, J. Arnt, B. Glenthøj // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* – 2011. – Vol. 20(9). – P. 1211-1223.
67. Egan M. F. Schizophrenia, III: brain-derived neurotrophic factor and genetic risk / M. F. Egan, D. R. Weinberger, B. Lu // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160(7). – P. 1242.
68. Elie D. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder / D. Elie, M. Poirier, J. Chianetta et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24(7). – P. 1037-1044.
69. Elkis H. Treatment-resistant schizophrenia / H. Elkis // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol. 30(3). – P. 511-533.
70. Elkis H. Treatment-Resistant Schizophrenia / H. Elkis, P. F. Buckley // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 39(2). – P. 239-265.
71. Farooq S. Using treatment response to subtype schizophrenia: proposal for a new paradigm in classification / S. Farooq, O. Agid, G. Foussias, G. Remington // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39(6). – P. 1169-1172.
72. Fioravanti M. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence / M. Fioravanti, V. Bianchi, M. E. Cinti [Электронный ресурс] // *BMC Psychiatry.* – 2012. – Vol. 12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>.
73. Freitas R. R. Comparison of the Positive and Negative Syndrome Scales (PANSS) factor structure in patients with refractory versus non refractory schizophrenia / R. R. Freitas, A. D. B. Vizzotto, B. Avrichir et al. // *Schizophr. Bull.* – 2015. – Vol. 41(suppl. 1). – P. S103.
74. Frydecka D. Profiling cognitive impairment in treatment-resistant schizophrenia patients / D. Frydecka, J. A. Beszłej, P. Gościmski et al. // *Psychiatry Res.* – 2016. – Vol. 235. – P. 133-138.

75. Fusar-Poli P. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis / P. Fusar-Poli, G. Deste, R. Smieskova et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69. – P. 562–571.

76. Gómez-Revuelta M. Long-term antipsychotic effectiveness in First Episode of Psychosis: a 3-year follow-up randomized clinical trial comparing aripiprazole, quetiapine and ziprasidone / M. Gómez-Revuelta, J. M. Pelayo-Terán, M. Juncal-Ruiz et al. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Vol. 21(12). – P. 1090-1101.

77. Gassó P. Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients / P. Gassó, N. Rodríguez, S. Mas et al. // *Pharmacogenomics J.* – 2014. – Vol. 14(5). – P. 457-462.

78. Geyer M. A. Serotonin research: contributions to understanding psychoses / M. A. Geyer, F. X. Vollenweider // *Trends. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 29(9). – P. 445-453.

79. Gillespie A. L. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review / A. L. Gillespie, R. Samanaite, J. Mill et al. [Электронный ресурс] // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17(1). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1177-y>.

80. Giuliano A. J. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review / A. J. Giuliano, H. Li, R.I. Mesholam-Gately, S. M. Sorenson et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 18. – P. 399–415.

81. Goldberger C. Population-based and family-based association study of 5'UTR polymorphism of the reelin gene and schizophrenia / C. Goldberger, D. Gourion, S. Leroy et al. // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 137B(1). – P. 51-55.

82. Golimbet V. E. The Dopamine Receptor D2 C957T Polymorphism Modulates Early Components of Event-Related Potentials in Visual Word Recognition Task / V. E. Golimbet, M. V. Alfimova, T. V. Lezheiko et al. // *Neuropsychobiology*. – 2017. – Vol. 76(3). – P. 143-150.

83. González-Blanco L. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis / L. González-Blanco, A. M. D. Greenhalgh, C. Garcia-Rizo et al. // *Schizophr. Res.* – 2016. – Vol. 174(1-3). – P. 156-160.

84. Gottesman I. I. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions / I. I. Gottesman, T. D. Gould // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160(4). – P. 636-645.

85. Greenwood T. A. Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia / T. A.

Greenwood, L. C. Lazzeroni, S. S. Murray et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168(9). – P. 930-946.

86. Grover S. Factor analysis of symptom dimensions (psychotic, affective and obsessive compulsive symptoms) in schizophrenia / S. Grover, D. Dua, S. Chakrabarti, A. Avasthi // *Asian. J. Psychiatr.* – 2018. – Vol. 38. – P. 72-77.

87. Gugger J. J. Antipsychotic pharmacotherapy and orthostatic hypotension: identification and management / J. J. Gugger // *CNS Drugs.* – 2011. – Vol. 25(8). – P. 659-671.

88. Hanlon J. T. A method for assessing drug therapy appropriateness / J. T. Hanlon, K. E. Schmader, G. P. Samsa et al. // *J. Clin. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45(10). – P. 1045-1051.

89. Hasan A. The glutamate hypothesis of schizophrenia / A. Hasan, B. Malchow, P. Falkai, A. Schmitt // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2014. – Vol. 82(8). – P. 447-456.

90. Hassan A. N. The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients / A. N. Hassan, V. De Luca // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 161(2-3). – P. 496-500.

91. Hazlett E. A. Sensory Gating Disturbances in the Spectrum: Similarities and Differences in Schizotypal Personality Disorder and Schizophrenia / E. A. Hazlett, E. G. Rothstein, R. Ferreira et al. // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 161(2-3). – P. 283-290.

92. Heinrichs R. W. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence / R. W. Heinrichs, K. K. Zakzanis // *Neuropsychology.* – 1998. – Vol. 12. – P. 426-445.

93. Hicks J. K. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors / J. K. Hicks, J. R. Bishop, K. Sangkuhl et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 98(2). – P. 127-134.

94. Hill G. H. Dementia praecox / G. H. Hill // *Am. J. Psychiatry.* – 1900. – Vol. 57. – P. 319-324.

95. Ho B. C. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia / B. C. Ho, N. C. Andreasen, J. D. Dawson, T. H. Wassink // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164(12). – P. 1890-1899.

96. Ho B. C. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers / B. C. Ho, P. Milev, D. S. O'Leary et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63(7). – P. 731-740.

97. Hotta Y. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS) / Y. Hotta, T. Ohnuma, R. Hanzawa et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35(2). – P. 636-639.

98. Hou P. Y. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia / P. Y. Hou, G. C. Hung, J. R. Jhong et al. // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 168(1-2). – P. 395-401.

99. Howes O. D. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging / O. D. Howes, A. Egerton, V. Allan et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15(22). – P. 2550-2559.

100. Howes O. D. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway / O. D. Howes, S. Kapur // *Schizophr. Bull.* – 2009. – Vol. 35(3). – P. 549-562.

101. Howes O. D. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia / O. D. Howes, A. J. Montgomery, M. C. Asselin et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 66(1). – P. 13-20.

102. Iasevoli F. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones / F. Iasevoli, S. Giordano, R. Balletta et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 65. – P. 34-48.

103. Jääskeläinen E. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia / E. Jääskeläinen, P. Juola, N. Hirvonen et al. // *Schizophr. Bull.* – 2013. – Vol. 39(6). – P. 1296-1306.

104. Javitt D. C. Glutamatergic theories of schizophrenia / D. C. Javitt // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* – 2010. – Vol. 47(1). – P. 4-16.

105. Jia P. Association of FAS, a TNF- α receptor gene, with treatment resistant schizophrenia / P. Jia, K. Jayathilake, Z. Zhao, H. Y. Meltzer // *Schizophr. Res.* – 2011. – Vol. 129(2-3). – P. 211-212.

106. Kahn R. S. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus / R. S. Kahn, R. S. Keefe // *JAMA Psychiatry.* – 2013. – Vol. 70(10). – P. 1107-1012.

107. Kane J. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine / J. Kane, G. Honigfeld, J. Singer, H. Meltzer // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 45(9). – P. 789-796.

108. Kaneko Y. Cognitive remediation in schizophrenia / Y. Kaneko, M. Keshavan // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* – 2012. – Vol. 10(3). – P. 125-135.

109. Kapur B. M. Pharmacogenetics of chronic pain management / B. M. Kapur, P. K. Lala, J. L. Shaw // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 47(13-14). – P. 1169-1187.
110. Kaur H. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients / H. Kaur, A. Jajodia, S. Grover et al. [Электронный ресурс] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(7). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102556>.
111. Kayo M. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? / M. Kayo, I. Tassell, V. Hiroce et al. // *Clinics. (Sao Paulo).* – 2012. – Vol. 67(12). – P. 1479-1482.
112. Keefe R. S. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial / R. S. Keefe, R. M. Bilder, S. M. Davis et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 64(6). – P. 633-647.
113. Keefe R. S. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial / R. S. Keefe, R. M. Bilder, P. D. Harvey et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2006. – Vol. 31(9). – P. 2033-2046.
114. Keefe R. S. Understanding symbol coding in schizophrenia / R. S. Keefe, P. D. Harvey // *Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 78(11). – P. 744-746.
115. Keefe R. S. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) / R. S. Keefe, P. D. Harvey, T. E. Goldberg et al. // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 102(1-3). – P. 108-115.
116. Keefe R. S. The relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome / R. S. Keefe, M. Poe, T. M. Walker, P. D. Harvey // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 260-269.
117. Kendler K. S. A Swedish National Prospective and Co-relative Study of School Achievement at Age 16, and Risk for Schizophrenia, Other Nonaffective Psychosis, and Bipolar Illness / K. S. Kendler, H. Ohlsson, B. Mezuk et al. // *Schizophr. Bull.* – 2016. – Vol. 42(1). – P. 77-86.
118. Kennedy J. L. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review / J. L. Kennedy, C. A. Altar, D. L. Taylor et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2014. – Vol. 29(2). – P. 63-76.
119. Kern R. S. The MCCB impairment profile for schizophrenia outpatients: results from the MATRICS psychometric and standardization study / R. S. Kern, J. M. Gold, D. Dickinson et al. // *Schizophr. Res.* – 2011. – Vol. 126(1-3). – P. 124-131.
120. Kessler R. C. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature / R. C. Kessler, G. P. Amminger, S. Aguilar-Gaxiola et al. // *Curr. Opin. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 20(4). – P. 359-364.

121. Khandaker G. M. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia / G. M. Khandaker, J. H. Barnett, I. R. White, P. B. Jones // *Schizophr. Res.* – 2011. – Vol. 132(2-3). – P. 220-227.
122. Kim J. S. Low cerebrospinal glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia / J. S. Kim, H. H. Kornhuber, W. Schmid-Burgk, B. Holzmüller // *Neurosci. Lett.* – 1980. – Vol. 20(3). – P. 379-382.
123. Kim N. G. Schizophrenia: An Impairment in the capacity to perceive affordances / N. G. Kim, H. Kim [Электронный ресурс] // *Front. Psychol.* – 2017. – Vol. 8. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01052>.
124. Kirschner M. Secondary negative symptoms: A review of mechanisms, assessment and treatment / M. Kirschner, A. Aleman, S. Kaiser // *Schizophr. Res.* – 2017. – Vol. 186. – P. 29-38.
125. Kohlrusch F. B. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics / F. B. Kohlrusch, C. S. Gama, M. I. Lobato et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – Vol. 18(7). – P. 599-609.
126. Kondo T. Combination of dopamine D2 receptor gene polymorphisms as a possible predictor of treatment-resistance to dopamine antagonists in schizophrenic patients / T. Kondo, K. Mihara, A. Suzuki et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27(6). – P. 921-926.
127. Kontis D. Doubtful association of antipsychotic polypharmacy and high dosage with cognition in chronic schizophrenia / D. Kontis, E. Theochari, S. Kleisas et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 34(7). – P. 1333-1341.
128. Kooyman I. Outcomes of public concern in schizophrenia / I. Kooyman, K. Dean, S. Harvey, E. Walsh // *Br. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 191 (suppl. 50). – P. s29-36.
129. Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia – Primary source edn.* / E. Kraepelin. – Charleston, SC: Nabu Press, 2014. – 358 p.
130. Krebs M. O. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia / M. O. Krebs, O. Guillin, M. C. Bourdell et al. // *Mol. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 5(5). – P. 558-562.
131. Kroken R. A. A critical review of pro-cognitive drug targets in psychosis: convergence on myelination and inflammation / R. A. Kroken, E. M. Løberg, T. Drønen et al. [Электронный ресурс] // *Front. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 5. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00011>.

132. Kusumi I. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis / I. Kusumi, S. Boku, Y. Takahashi // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 69(5). – P. 243-258.
133. López-Muñoz F. Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia / F. López-Muñoz, C. Álamo // *Clin. Neuropharmacol.* – 2011. – Vol. 34(3). – P. 111-126.
134. López-Muñoz F. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine / F. López-Muñoz, C. Alamo, E. Cuenca et al. // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17(3). – P. 113-135.
135. Lahdelma L. Association between HLA-A1 allele and schizophrenia gene(s) in patients refractory to conventional neuroleptics but responsive to clozapine medication / L. Lahdelma, A. Ahokas, L.C. Andersson et al. // *Tissue Antigens.* – 1998. – Vol. 51(2). – P. 200-203.
136. Lally J. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review / J. Lally, J. H. MacCabe // *Br. Med. Bull.* – 2015. – Vol. 114(1). – P. 169-179.
137. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions / M. Laruelle // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 97-102.
138. Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis / S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli et al. // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382(9896). – P. 951-962.
139. Leucht S. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis / S. Leucht, C. Corves, D. Arbter et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373(9657). – P. 31-41.
140. Leucht S. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors / S. Leucht, C. Leucht, M. Huhn et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 174(10). – P. 927-942.
141. Leucht S. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379(9831). – P. 2063-2071.
142. Lieberman J. A. 3rd. Managing anticholinergic side effects / J. A. Lieberman, 3rd. // *Prim. Care. Companion J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 6(suppl. 2). – P. 20-23.
143. Lindenmayer J. Assessment of therapy-resistant schizophrenia / J. Lindenmayer, A. Khan // *Therapy-resistant schizophrenia* / ed. by H. Elkis, H. Meltzer. – Basel (Switzerland): Karger, 2010. – P. 9-32.
144. Müller N. The role of inflammation in schizophrenia / N. Müller, E. Weidinger, B. Leitner, M. J. Schwarz [Электронный ресурс] // *Front. Neurosci.* –

2015. – Vol. 9. – Article: 372. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>.

145. Maher S. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life / S. Maher, A. Cunningham, N. O'Callaghan et al. // *Ther. Adv. Psychopharmacol* – 2016. – Vol. 6(3). – P. 178-184.

146. Marinis T. D. Switching to long-acting injectable risperidone is beneficial with regard to clinical outcomes, regardless of previous conventional medication in patients with schizophrenia / T. D. Marinis, P. T. Saleem, P. Glue et al. // *Pharmacopsychiatry*. – 2007. – Vol. 40(6). – P. 257-263.

147. McCleery A. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment / A. McCleery, J. Ventura, R.S. Kern et al. // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 157(1-3). – P. 33-39.

148. McGrane I. R. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 Enzymes in American Indian and Caucasian Children Admitted to a Psychiatric Hospital / I. R. McGrane, J. G. Loveland // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 26(4). – P. 395-399.

149. McMahon R. P. Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials / R. P. McMahon, D. L. Kelly, J. Kreyenbuhl et al. // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26(4). – P. 537-545.

150. Meador-Woodruff J. H. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain / J. H. Meador-Woodruff, D. J. Healy // *Brain. Res. Brain. Res. Rev.* – 2000. – Vol. 31(2-3). – P. 288-294.

151. Medalia A. The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenia / A. Medalia, J. Gold, A. Merriam // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 1988. – Vol. 3(3). – P. 249-271.

152. Meier M. H. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study / M. H. Meier, A. Caspi, A. Reichenberg et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171(1). – P. 91-101.

153. Meltzer H. Y. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs / H. Y. Meltzer // *Schizophr. Bull.* – 1991. – Vol. 17(2). – P. 263-287.

154. Mesholam-Gately R. I. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review / R. I. Mesholam-Gately, A. J. Giuliano, K. P. Goff et al. // *Neuropsychology*. – 2009. – Vol. 23(3). – P. 315-336.

155. Rehse M. Influence of Antipsychotic and Anticholinergic Loads on Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia / M. Rehse, M. Bartolovic, K. Baum et al. [Электронный ресурс] // *Schizophr. Res. Treatment*. – 2016. – Vol.

2016. – Article: 8213165. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8213165>.

156. Mollon J. Cognitive development prior to onset of psychosis / J. Mollon, A. Reichenberg // *Psychol. Med.* – 2018. – Vol. 48(3). – P. 392-403.

157. Mouaffak F. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia / F. Mouaffak, O. Kebir, M. Chayet et al. // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11(4). – P. 267-273.

158. Mouchlianitis E. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive / E. Mouchlianitis, M.A. Bloomfield, V. Law et al. // *Schizophr. Bull.* – 2016. – Vol. 42(3). – P. 744-752.

159. Nucifora F. C. Jr. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development / F. C. Nucifora, Jr, M. Mihaljevic, B. J. Lee, A. Sawa // *Neurotherapeutics.* – 2017. – Vol. 14(3). – P. 750-761.

160. Owen M. J. Schizophrenia / M. J. Owen, A. Sawa, P. B. Mortensen // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388(10039). – P. 86-97.

161. Owens D. C. Duration of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk / D. C. Owens, E. C. Johnstone, P. Miller et al. // *Br. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 196(4). – P. 296-301.

162. Pereira L. Monitoring of Metabolic Adverse Effects Associated With Atypical Antipsychotics Use in an Outpatient Psychiatric Clinic / L. Pereira, A. Budovich, M. Claudio-Saez [Электронный ресурс] // *J. Pharm. Pract.* – 2018. – Vol. 1. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/0897190017752712>.

163. Pileggi D. J. Neuroleptic Malignant Syndrome / D. J. Pileggi, A. M. Cook // *Ann. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 50(11). – P. 973-981.

164. Pinheiro D. S. GSTM1/GSTT1 double-null genotype increases risk of treatment-resistant schizophrenia: A genetic association study in Brazilian patients / D.S. Pinheiro, R.D.S. Santos, R.B. de Brito et al. [Электронный ресурс] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12(8). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183812>.

165. Polesskaya O. O. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics / O. O. Polesskaya, B. P. Sokolov // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 67(6). – P. 812-822.

166. Prows C. A. Drug-metabolizing enzyme genotypes and aggressive behavior treatment response in hospitalized pediatric psychiatric patients / C. A. Prows, T. G. Nick, S. N. Saldaña et al. // *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 19(4). – P. 385-394.

167. Rajagopal V. M. Gene-gene interaction between DRD4 and COMT modulates clinical response to clozapine in treatment-resistant schizophrenia / V. M. Rajagopal, A. P. Rajkumar, K. S. Jacob, M. Jacob // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2018. – Vol. 28(1). – P. 31-35.
168. Reichenberg A. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study / A. Reichenberg, A. Caspi, H. Harrington et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167(2). – P. 160-169.
169. Reichert A. The psychopathological and psycho-social outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up / A. Reichert, S. Krelider, C. Mehler-Wex et al. [Электронный ресурс] // *Child. Adolesc. Psychiatry. Ment. Health.* – 2008. – Vol. 2(1). – Article: 6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-6>.
170. Ripke S. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci / S. Ripke, B. M. Neale, A. Corvi et al. [Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium] // *Nature.* – 2014. – Vol. 511(7510). – P. 421-427.
171. Rybakowski J. K. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene / J. K. Rybakowski, A. Borkowska, M. Skibinska et al. // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2006. – Vol. 60(1). – P. 70-76.
172. Sørensen H. J. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort / H. J. Sørensen, E. L. Mortensen, J. Schiffman et al. // *Schizophr. Res.* – 2010. – Vol. 118(1-3). – P. 41-47.
173. Sabb F. W. High-throughput cognitive assessment using BrainTest.org: examining cognitive control in a family cohort / F. W. Sabb, G. Helleman, D. Lau et al. // *Brain. Behav.* – 2013. – Vol. 3(5). – P. 552-561.
174. Sapkota K. Mechanism and properties of positive allosteric modulation of N-methyl-d-aspartate receptors by 6-alkyl 2-naphthoic acid derivatives / K. Sapkota, M.W. Irvine, G. Fang et al. // *Neuropharmacology.* – 2017. – Vol. 125. – P. 64-79.
175. Schizophrenia Commission. *The Abandoned Illness: a report from the Schizophrenia Commission.* – London: Rethink Mental Illness, 2012. – 88 p.
176. Scordo M. G. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population / M. G. Scordo, A. P. Caputi, C. D'Arrigo et al. // *Pharmacol. Res.* – 2004. – Vol. 50(2). – P. 195-200.
177. Seeman P. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons / P. Seeman, T. Lee // *Science.* – 1975. – Vol. 188(4194). – P. 1217-1219.

178. Seidman L. J. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies / L. J. Seidman, S. Cherkerzian, J. M. Goldstein et al. // *Psychol. Med.* – 2013. – Vol. 43(1). – P. 119-131.
179. Seidman L. J. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder / L. J. Seidman, A. F. Mirsky // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2017. – Vol. 23(9-10). – P. 881-892.
180. Sheffield J. M. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective / J. M. Sheffield, N. R. Karcher, D. M. Barch // *Neuropsychol. Rev.* – 2018. – Vol. 28(4). – P. 509-533.
181. Shokouhifar A. DISC1 gene polymorphisms and the risk of schizophrenia in an Iranian population: A preliminary study / A. Shokouhifar, N. Askari, S. Yazdani, J. F. Mehrabadi [Электронный ресурс] // *J. Cell. Biochem.* – 2018. Oct 15. – Режим доступа: doi: 10.1002/jcb.27427. [Epub. ahead of print].
182. Stahl S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* – 4th ed. / S. M. Stahl. – New York: Cambridge University Press, 2013. – 626 p.
183. Stahl S. M. “Meta-guidelines” for the management of patients with schizophrenia / S. M. Stahl, D. A. Morrissette, L. Citrome et al. // *CNS Spectr.* – 2013. – Vol. 18(3). – P. 150-162.
184. Stahl S. M. Parkinson's disease psychosis as a serotonin-dopamine imbalance syndrome / S. M. Stahl // *CNS Spectr.* – 2016. – Vol. 21(5). – P. 355-359.
185. Stone J. M. Review: The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia / J. M. Stone, M. Raffin, P. Morrison, P. K. McGuire // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 24(7). – P. 953-964.
186. Stone W. S. California Verbal Learning Test-II performance in schizophrenia as a function of ascertainment strategy: comparing the first and second phases of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) / W. S. Stone, R. I. Mesholam-Gately, D. L. Braff et al. // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 163(1-3). – P. 32-37.
187. Stroup T. S. Management of common adverse effects of antipsychotic medications / T. S. Stroup, N. Gray // *World Psychiatry.* – 2018. – Vol. 17(3). – P. 341-356.
188. Swerdlow N. R. Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) assessment of endophenotypes for schizophrenia: An introduction to this Special Issue of schizophrenia research / N. R. Swerdlow, R. E. Gur, D. L. Braff // *Schizophr. Res.* – 2015. – Vol. 163(0). – P. 9-16.

189. Tarazi F. I. Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia / F. I. Tarazi, K. Zhang, R. J. Baldessarini // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* – 2004. – Vol. 24(3). – P. 131-147.
190. Teo C. The role of ethnicity in treatment refractory schizophrenia / C. Teo, C. Borlido, J. L. Kennedy, V. De Luca // *Compr. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 54(2). – P. 167-172.
191. Terzić T. Influence of 5-HT1A and 5-HTTLPR genetic variants on the schizophrenia symptoms and occurrence of treatment-resistant schizophrenia / T. Terzić, M. Kastelic, V. Dolžan, B. K. Plesničar // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2015. – Vol. 11. – P. 453-459.
192. Thümmler S. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6 / S. Thümmler, E. Dor, R. David et al. [Электронный ресурс] // *Front. Psychiatry.* – 2018. – Vol. 9. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00002>.
193. Thorup A. Young males have a higher risk of developing schizophrenia: a Danish register study / A. Thorup, B. L. Waltoft, C. B. Pedersen et al. // *Psychol. Med.* – 2007. – Vol. 37(4). – P. 479-484.
194. Twamley E. W. Effects of COMT genotype on cognitive ability and functional capacity in individuals with schizophrenia / E. W. Twamley, J. P. Hua, C. Z. Burton et al. // *Schizophr. Res.* – 2014. – Vol. 159(1). – P. 114-117.
195. Ucok A. Association of a serotonin receptor 2A gene polymorphism with cognitive functions in patients with schizophrenia / A. Ucok, H. Alpsan, S. Cakir, G. Saruhan-Direskeneli // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 144B(5). – P. 704-707.
196. van Os J. Schizophrenia / J. van Os, S. Kapur // *Lancet.* – 2009. – Vol. 374(9690). – P. 635-645.
197. Veselinovic T. Effects of antipsychotic treatment on cognition in healthy subjects / T. Veselinovic, H. Schorn, I. B. Vernaleken et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 27(4). – P. 374-385.
198. Welham J. The antecedents of non-affective psychosis in a birth-cohort, with a focus on measures related to cognitive ability, attentional dysfunction and speech problems / J. Welham, J. Scott, G. M. Williams et al. // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 2010. – Vol. 121(4). – P. 273-279.
199. Wimberley T. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study / T. Wimberley, H. Støvring, H.J. Sørensen et al. // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3(4). – P. 358-366.
200. Wolkin A. Dopamine blockade and clinical response: evidence for two biological subgroups of schizophrenia / A. Wolkin, F. Barouche, A. P. Wolf // *Am. J. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 146(7). – P. 905-908.

201. Uehara T. New Pharmacotherapy Targeting Cognitive Dysfunction of Schizophrenia via Modulation of GABA Neuronal Function / T. Uehara, T. Sumiyoshi, M. Kurachi // *Curr. Neuropharmacol.* – 2015. – Vol. 13(6). – P. 793-801.
202. Woodberry K. A. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review / K. A. Woodberry, A. J. Giuliano, L. J. Seidman // *Am. J. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 165(5). – P. 579-587.
203. Woodward N. Neuropsychology of treatment-resistant schizophrenia / N. Woodward, H. Meltzer // *Therapy-resistant schizophrenia* / ed. by H. Elkis, H. Meltzer. – Basel (Switzerland): Karger; 2010. – P. 33-51.
204. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992. – 267 p.
205. Yadav D. Clozapine-induced neutropenia reversed by lithium / D. Yadav, S. Burton, C. Sehgal // *Prog. Neurol. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 20. – P. 13-15.
206. Yang A. C. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis / A. C. Yang, S. J. Tsai [Электронный ресурс] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(8). – Article 1689. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ijms18081689>.
207. Yilmaz Z. Antipsychotics, dopamine D2 receptor occupancy and clinical improvement in schizophrenia: a meta-analysis / Z. Yilmaz, C. C. Zai, R. Hwang, et al. // *Schizophr. Res.* – 2012. – Vol. 140(1-3). – P. 214-220.
208. Youngster I. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study / I. Youngster, D.A. Zachor, L.V. Gabis et al. // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2014. – Vol. 56(10). – P. 990-994.
209. Zanger U. M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U. M. Zanger, M. Schwab // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 138(1). – P. 103-141.
210. Zhang J. P. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia / J. P. Zhang, T. Lencz, S. Geisler et al. // *Schizophr. Res.* – 2013. – Vol. 146(1-3). – P. 285-288.
211. Zhang X. Y. Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls / X. Y. Zhang, D. C. Chen, M. H. Xiu et al. // *Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 131(7). – P. 1187-1195.
212. Zheutlin A. B. Cognitive endophenotypes inform genome-wide expression profiling in schizophrenia / A. B. Zheutlin, R. W. Viehman, R. Fortgang et al. // *Neuropsychology.* – 2016. – Vol. 30(1). – P. 40-52.

213. Zhu Y. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhu, C. Li, M. Huhn et al. // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2017. – Vol. 27(9). – P. 835-844.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица П1 – Сравнение пациентов с ТРШ и «респондеров» по клинико-анамнестическим характеристикам

Параметры		Группы						p
		ТРШ		«Респондеры»		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Пол	Мужской	37	72,5	48	60,8	85	65,4	0,168
	Женский	14	27,5	31	39,2	45	34,6	
Диагноз	Параноидная шизофрения*	43	84,3	58	70,9	99	76,2	0,022
	Недифференцированная шизофрения	1	2	5	6,4	6	5,3	
	Шизотипическое расстройство	2	3,9	9	11,4	11	8,5	
	Шизоаффективное расстройство*	0	0	6	7,6	6	4,6	
	Псевдоневротическая шизофрения	2	3,9	0	0	2	1,5	
	Простой тип шизофрении	3	5,9	1	1,3	4	3,1	
Гебефреническая шизофрения	0	0	2	2,5	2	1,5		
Ведущий синдром	Галлюцинаторно-параноидный*	20	39,2	13	16,5	33	25,4	0,035
	Параноидный	16	31,4	20	25,3	36	27,7	
	Депрессивный*	1	2	10	12,7	11	8,5	

	Дистимический	0	0	4	5,1	4	3,1	
	Тревожно-бредовой	0	0	2	2,5	2	1,5	
	Экспансивно-параноидный	1	2	2	2,5	3	2,3	
	Депрессивно-деперсонализационный	1	2	2	2,5	3	2,3	
	Аффективно-бредовой	0	0	5	6,3	5	3,8	
	Психопатоподобный	4	7,8	6	7,6	10	7,7	
	Обсессивно-бредовой	0	0	1	1,3	1	0,8	
	Тревожно-фобический	4	7,8	1	1,3	5	3,8	
	Депрессивно-бредовой	0	0	2	2,5	2	1,5	
	Депрессивно-параноидный	1	2	1	1,3	2	1,5	
	Эмоционально-волевой дефект	1	2	3	3,8	4	3,1	
	Аффективно-параноидный	0	0	3	3,8	3	2,3	
	Экспансивный	0	0	1	1,3	1	0,8	
	Бредовой	0	0	2	2,5	2	1,5	
	Обсессивно-депрессивный	1	2	0	0	1	0,8	
	Тревожно-ипохондрический	1	2	0	0	1	0,8	
	Галлюцинаторный	0	0	1	1,3	1	0,8	
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	2	3,9	23	29,1	25	19,2	0,0001
	Непрерывный*	41	80,4	10	12,7	51	39,2	
	Эпизодический с нарастающим дефектом	6	11,8	38	48,1	44	33,8	

		140						
	Эпизодический со стабильным дефектом	2	3,9	8	10,1	10	7,7	
Сокращение ремиссии	НД**	40	78,4	22	27,9	62	47,7	0,0001
	Да	7	13,7	14	17,7	21	16,2	
	Нет	4	7,8	43	54,4	47	36,2	
Комплаенс	НД	6	11,8	6	7,6	12	9,2	0,723
	Да	36	70,6	58	73,4	94	72,3	
	Нет	9	17,6	15	19	24	18,5	
Семейное положение	НД	7	13,7	6	7,6	13	10	0,128
	Женат/Замужем	1	2	10	12,7	11	8,5	
	Холост	37	72,5	50	63,3	87	66,9	
	В разводе	6	11,8	11	13,9	17	13,1	
	Вдова/Вдовец	0	0	2	2,5	2	1,5	
Наследственная отягощенность	НД	38	64,7	56	71	89	68,5	0,323
	Мать/Отец	13	25,5	12	15,2	25	19,2	
	Бабушка/Дедушка	4	7,8	3	3,8	7	5,4	
	Брат/Сестра	0	0	5	6,3	5	3,8	
	Двоюродные братья/Сестры	0	0	1	1,3	1	0,8	
	Дяди/Тети	1	2	2	2,5	3	2,3	
Образование	НД	7	13,7	6	7,6	13	10	0,088

		141					
	Среднее	10	19,6	11	13,9	21	16,2
	Средне-специальное	17	33,3	16	20,3	33	25,4
	Неоконченное высшее	8	15,7	18	22,8	26	20
	Высшее	9	17,6	28	35,4	37	28,5

Примечание: ** Нет данных.

Таблица П2 – Анализ ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с клинико-анамнестическими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры		<i>BDNF</i> rs6265						p
		GG		AA;GA		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Пол	Мужской	62	65,3	20	66,7	82	65,6	0,888
	Женский	33	34,7	10	33,3	43	34,4	
Диагноз	Параноидная шизофрения	76	76,8	23	76,7	99	76,7	0,477
	Недифференцированная шизофрения	5	5,1	0	0	5	3,9	
	Шизотипическое расстройство	7	7,1	4	13,3	11	8,5	
	Шизоаффективное расстройство	4	4,0	2	6,7	6	4,7	
	Псевдоневротическая шизофрения	1	1,0	1	3,3	2	1,6	
	Простой тип шизофрении	4	4,0	0	0	4	3,1	
	Гебефреническая шизофрения	2	2,0	0	0	2	1,6	
Ведущий синдром	Галлюцинаторно-параноидный	26	26,3	7	23,3	33	25,6	0,287
	Параноидный	27	27,3	8	26,7	35	27,1	
	Депрессивный	9	9,1	2	6,7	11	8,5	
	Дистимический	3	3,0	1	3,3	4	3,1	

	Тревожно-бредовой	1	1,0	1	3,3	2	1,6	
	Экспансивно-параноидный	2	2,0	1	3,3	3	2,3	
	Депрессивно-деперсонализационный	3	3,0	0	0	3	2,3	
	Аффективно-бредовой	4	4,0	1	3,3	5	3,9	
	Психопатоподобный	8	8,1	2	6,7	10	7,8	
	Обсессивно-бредовой	0	0	1	3,3	1	0,8	
	Тревожно-фобический	4	4,0	1	3,3	5	3,9	
	Депрессивно-бредовой	2	2,0	0	0	2	1,6	
	Депрессивно-параноидный	0	0	2	6,7	2	1,6	
	Эмоционально-волевой дефект	4	4,0	0	0	4	3,1	
	Аффективно-параноидный	2	2,0	1	3,3	3	2,3	
	Экспансивный	0	0	1	3,3	1	0,8	
	Бредовой	2	2,0	0	0	2	1,6	
	Обсессивно-депрессивный	1	1,0	0	0	1	0,8	
	Тревожно-ипохондрический	0	0	1	3,3	1	0,8	
	Галлюцинаторный	1	1,0	0	0	1	0,8	
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	19	19,2	6	20	25	19,4	0,519
	Непрерывный	40	40,4	10	33,3	50	38,8	
	Эпизодический с нарастающим дефектом	31	31,3	13	3 43,3	44	34,1	
	Эпизодический со стабильным дефектом	9	9,1	1	3,3	10	7,8	

Сокращение ремиссии	НД	47	49,4	12	40	59	47,2	0,808
	Да	15	15,8	5	16,7	20	16	
	Нет	33	34,7	13	43,3	46	36,8	
Комплаенс	НД	10	10,5	2	6,7	12	9,6	0,276
	Да	65	68,4	25	83,3	90	72	
	Нет	20	21,1	3	10	23	18,4	
Семейное положение	НД	10	10,5	3	10	13	10,4	0,379
	Женат/Замужем	9	9,5	1	3,3	10	8	
	Холост	59	62,1	24	80	83	66,4	
	В разводе	15	15,8	2	6,7	17	13,6	
	Вдова/Вдовец	2	2,1	0	0	2	1,6	
Наследственная отягощенность	НД	11	11,6	3	10	14	11,2	0,105
	Нет	56	58,9	16	53,3	72	57,6	
	Мать/Отец	18	18,9	6	20	24	19,2	
	Бабушка/Дедушка	4	4,2	2	6,7	6	4,8	
	Брат/Сестра	3	3,2	0	0	3	2,4	
	Двоюродные братья/сестры	1	1,1	0	0	1	0,8	
	Дяди/Тети	0	0	3	10	3	2,4	
Образование	НД	10	10,5	3	10	13	10,4	0,805
	Среднее	16	16,8	4	13,3	20	16	
	Средне-специальное	21	22,1	10	33,3	31	24,8	
	Неоконченное высшее	20	21,1	5	16,7	25	20	
	Высшее	28	29,5	8	26,7	36	28,8	

Таблица ПЗ – Анализ ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с анамнестическими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры	<i>BDNF</i> rs6265	n	Среднее	SD	p
Возраст	GG	99	36,13	11,82	0,211
	AG; AA	30	33,87	11,62	
Число госпитализаций	GG	89	5,44	5,48	0,275
	AG; AA	28	5,04	5,64	
Средняя длительность ремиссии	GG	89	17,16	28,04	0,971
	AG; AA	28	12,96	18,16	
Длительность последней ремиссии	GG	89	11,29	21,59	0,92
	AG; AA	28	9,5	15,12	
Возраст начала заболевания	GG	95	21,03	6,16	0,721
	AG; AA	30	21,93	7,83	
Длительность психоза до назначения лечения	GG	95	33,65	54,3	0,231
	AG; AA	30	19,85	32,84	
Длительность заболевания	GG	95	175,51	131,75	0,134
	AG; AA	30	143,27	133,23	

Таблица П4 – Анализ ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с клиничко-анамнестическими характеристиками в группе «респондеров»

Параметры	<i>BDNF</i> rs6265	n	Среднее	SD	p
Возраст	GG	60	35,72	11,77	0,137
	AA; GA	19	31,95	10,76	
Число госпитализаций	GG	55	4,87	4,53	0,266
	AA; GA	18	4,61	5,91	
Средняя длительность ремиссии	GG	55	24,58	32,47	0,733
	AA; GA	18	16,83	18,71	

Длительность последней ремиссии	GG	55	16,22	25,49	0,787
	AA; GA	18	14,44	17	
Возраст начала заболевания	GG	58	21,45	6,78	0,7
	AA; GA	19	22,58	8,96	
Длительность психоза до назначения лечения	GG	58	36,2	61,78	0,905
	AA; GA	19	25,37	37,32	
Длительность заболевания	GG	58	160,02	119,43	0,105
	AA; GA	19	112,26	97,22	

Таблица П5 – Анализ ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF* с клиничко-анамнестическими характеристиками у пациентов с ТРШ

Параметры	<i>BDNF</i> rs6265	n	Среднее	SD	p
Возраст	GG	39	36,77	12,02	0,87
	AG; AA	11	37,18	12,82	
Число госпитализаций	GG	34	6,35	6,72	0,822
	AG; AA	10	5,8	5,33	
Средняя длительность ремиссии	GG	34	5,15	11,44	0,58
	AG; AA	10	6	15,63	
Длительность последней ремиссии	GG	34	3,32	9,9	0,454
	AG; AA	10	0,6	1,9	
Возраст начала заболевания	GG	37	20,38	5,07	0,912
	AG; AA	11	20,82	5,58	
Длительность психоза до назначения лечения	GG	37	29,66	40,35	0,047
	AG; AA	11	10,32	21,52	
Длительность заболевания	GG	37	199,78	147,48	0,731
	AG; AA	11	196,82	171,7	

Таблица П6 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Таq1А гена *DRD2* с клинико-анамнестическими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры		<i>DRD2</i> Таq1А						p
		СС		СТ; ТТ		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Пол	Мужской	52	62,7	30	71,4	82	65,6	0,618
	Женский	31	37,3	12	28,6	43	34,4	
Диагноз	Параноидная шизофрения	66	76,7	32	76,2	98	76,6	0,263
	Недифференцированная шизофрения	4	4,7	1	2,4	5	3,9	
	Шизотипическое расстройство	8	9,3	3	7,1	11	8,6	
	Шизоаффективное расстройство	3	3,5	3	7,1	6	4,7	
	Псевдоневротическая шизофрения	0	0	2	4,8	2	1,6	
	Простой тип шизофрении	4	4,7	0	0	4	3,1	
	Гебефреническая шизофрения	1	1,2	1	2,4	2	1,6	
Ведущий синдром	Галлюцинаторно-параноидный	21	24,4	11	26	32	25	0,866
	Параноидный	22	25,6	13	31	35	27,3	
	Депрессивный	8	9,3	3	7,1	11	8,6	
	Дистимический	4	4,7	0	0	4	3,1	
	Тревожно-бредовой	0	0	2	4,8	2	1,6	

	Экспансивно-параноидный	3	3,5	0	0	3	2,3	
	Депрессивно-деперсонализационный	3	3,5	0	0	3	2,3	
	Аффективно-бредовой	3	3,5	2	4,8	5	3,9	
	Психопатоподобный	7	8,1	3	7,1	10	7,8	
	Обсессивно-бредовой	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Тревожно-фобический	3	3,5	2	4,8	5	3,9	
	Депрессивно-бредовой	1	1,2	1	2,4	2	1,6	
	Депрессивно-параноидный	2	2,3	0	0	2	1,6	
	Эмоционально-волевой дефект	3	3,5	1	2,4	4	3,1	
	Аффективно-параноидный	1	1,2	2	4,8	3	2,3	
	Экспансивный	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Бредовой	2	2,3	0	0	2	1,6	
	Обсессивно-депрессивный	0	0	1	2,4	1	0,8	
	Тревожно-ипохондрический	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Галлюцинаторный	0	0	1	2,4	1	0,8	
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	19	22,1	6	14,3	25	19,5	0,395
	Непрерывный	29	33,7	20	47,6	49	38,3	

	Эпизодический с нарастающим дефектом	33	38,4	11	26,2	44	34,4	
	Эпизодический со стабильным дефектом	5	5,8	5	11,9	10	7,8	
Сокращение ремиссии	НД	38	45,7	21	50	59	47,2	0,525
	Да	14	16,9	6	9,4	20	16	
	Нет	31	37,3	15	40,6	46	36,8	
Комплаенс	НД	9	10,8	3	9,4	12	9,6	0,834
	Да	58	69,9	32	75	90	72	
	Нет	16	19,3	7	15,6	23	18,4	
Семейное положение	НД	10	12	3	9,4	13	10,4	0,791
	Женат/Замужем	8	9,6	2	3,1	10	8	
	Холост	55	66,3	28	65,6	83	66,4	
	В разводе	9	10,8	8	18,8	17	13,6	
	Вдова/вдовец	1	1,2	1	3,1	2	1,6	
Наследственная отягощенность	Нет	54	65	32	78,1	86	68,8	0,54
	Мать/Отец	15	18,1	8	21,9	23	18,4	
	Бабушка/Дедушка	5	6	2	0	7	5,6	
	Брат/Сестра		3,6	0	0	3	2,4	
	Двоюродные брат/сестра	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Дяди/Тети	3	3,6	0	0	3	2,4	
	НД	2	2,4	0	0	2	1,6	
Образование	НД	10	12	3	9,4	13	10,4	0,671
	Среднее	13	15,7	7	12,5	20	16	
	Средне-специальное	19	22,9	12	28,1	31	24,8	
	Неоконченное высшее	18	21,7	7	21,9	25	20	

	Высшее	150 23	27,7	13	28,1	36	28,8	
--	--------	-----------	------	----	------	----	------	--

Таблица П7 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Таq1А гена *DRD2* с клиническими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры	<i>DRD2</i> Таq1А	n	Среднее	SD	p
Возраст	CC	86	34,64	11,39	0,234
	CT; TT	42	37,67	12,51	
Число госпитализаций	CC	77	4,95	5,44	0,098
	CT; TT	39	6,1	5,68	
Средняя длительность ремиссии	CC	77	16,71	25,53	0,531
	CT; TT	39	15,46	27,45	
Длительность последней ремиссии	CC	77	10,4	19,25	0,891
	CT; TT	39	12,05	22,77	
Возраст начала заболевания	CC	83	20,89	5,99	0,675
	CT; TT	32	22,53	8,26	
Длительность психоза до назначения лечения	CC	83	27,45	41,47	0,655
	CT; TT	32	31,7	42,97	
Длительность заболевания	CC	83	163,02	134,95	0,761
	CT; TT	32	179,22	133,89	

Таблица П8 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Таq1А гена *DRD2* с клиничко-анамнестическими характеристиками у пациентов с ТРШ

Параметры	<i>DRD2</i> Таq1А	n	Среднее	SD	p
Возраст	CC	29	36,17	11,81	0,691
	CT; TT	20	38,1	12,9	
Число госпитализаций	CC	25	5,28	6,12	0,071
	CT; TT	18	7,56	6,84	
Средняя длительность ремиссии	CC	25	6,72	14,04	0,396
	CT; TT	18	3,72	9,92	
	CC	25	4,36	11,4	0,253

Длительность последней ремиссии	СТ;ТТ	18	0,56	1,65	
Возраст начала заболевания	СС	28	20,36	5,42	0,747
	СТ; ТТ	20	20,29	4,65	
Длительность психоза до назначения лечения	СС	28	28,5	43,12	0,558
	СТ; ТТ	20	20,07	31,79	
Длительность заболевания	СС	28	194,29	156,32	0,904
	СТ; ТТ	20	222,93	171,12	

Таблица П9 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Таq1А гена *DRD2* с клинико-анамнестическими характеристиками в группе «респондеров»

Параметры	<i>DRD2</i> Таq1А	n	Среднее	SD	p
Возраст	СС	21	35,52	13,8	0,295
	СТ	42	32,79	9,36	
	ТТ	16	39,19	13,11	
Число госпитализаций	СС	19	2,63	1,71	0,055
	СТ	39	6,13	6,09	
	ТТ	15	4,13	2,33	
Средняя длительность ремиссии	СС	19	37,47	44,12	0,468
	СТ	39	15,77	18,08	
	ТТ	15	21,87	27	
Длительность последней ремиссии	СС	19	17,53	28,48	0,272
	СТ	39	10,74	13,91	
	ТТ	15	26,67	33,01	
Возраст начала заболевания	СС	21	23,71	9,74	0,385
	СТ	41	19,93	4,6	
	ТТ	16	23,5	8,51	
Длительность психоза до назначения лечения	СС	21	20,67	29,21	0,892
	СТ	41	35,12	50,93	
	ТТ	16	45,72	88,55	
Длительность заболевания	СС	21	142,52	123,47	0,895
	СТ	41	146,63	99,15	
	ТТ	16	164,06	145,46	

Таблица П10 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с клинико-anamнестическими характеристиками в общей выборке пациентов

Параметры	<i>DRD3</i> Ser9Gly	n	Среднее	SD	p
Возраст	ТТ	63	36,33	12,09	0,866
	ТС	42	35,29	11,6	
	СС	24	34,25	11,56	
Число госпитализаций	ТТ	59	4,66	4,11	0,802
	ТС	36	5,81	6,48	
	СС	22	6,41	6,91	
Средняя длительность ремиссии	ТТ	59	17,81	25,79	0,519
	ТС	36	12,75	24,98	
	СС	22	17,27	28,81	
Длительность последней ремиссии	ТТ	59	13,81	26,12	0,529
	ТС	36	6,17	9,17	
	СС	22	10,64	14,21	
Возраст начала заболевания	ТТ	61	21,2	5,75	0,75
	ТС	41	22,41	8,5	
	СС	24	19,46	4	
Длительность психоза до назначения лечения	ТТ	61	25,22	29,31	0,301
	ТС	41	37,26	53,44	
	СС	24	30,77	79,05	
Длительность заболевания	ТТ	61	171,18	128,6	0,787
	ТС	41	153,83	124,07	
	СС	24	178,92	155,98	

Таблица П11 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с клинико-анамнестическими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры		<i>DRD3</i> Ser9Gly								p
		ТТ		ТС		СС		Итого		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Пол	Мужской	40	65,6	32	78	11	45,8	83	65,9	0,03
	Женский	21	34,4	9	22	13	54,2	43	34,1	
Диагноз	Параноидная шизофрения	53	84,1	30	71,4	16	66,7	99	76,7	0,534
	Недифференцированная шизофрения	1	1,6	2	4,8	2	8,3	5	3,9	
	Шизотипическое расстройство	5	7,9	4	9,5	2	8,3	11	8,5	
	Шизоаффективное расстройство	1	1,6	3	7,1	2	8,3	6	4,7	
	Псевдоневротическая шизофрения	2	3,2	0	0	0	0	2	1,6	
	Простой тип шизофрении	1	1,6	2	4,8	1	4,2	4	3,1	
	Гебефреническая шизофрения	0	0	1	2,4	1	4,2	2	1,6	
Ведущий синдром	Галлюцинаторно- параноидный	20	31,7	7	16,7	6	25	33	25,6	0,27
	Параноидный	17	27	11	26,2	7	29,2	35	27,1	
	Депрессивный	5	7,9	2	4,8	4	16,7	11	8,5	
	Дистимический	2	3,2	2	4,8	0	0	4	3,1	

Тревожно-бредовой	2	3,2	0	0	0	0	2	1,6		
Экспансивно-параноидный	3	4,8	0	0	0	0	3	2,3		
Депрессивно-деперсонализационный	0	0	2	4,8	1	4,2	3	2,3		
Аффективно-бредовой	1	1,6	2	4,8	2	8,3	5	3,9		
Психопатоподобный	3	4,8	5	11,9	2	8,3	10	7,8		
Обсессивно-бредовой	0	0	0	0	1	4,2	1	0,8		
Тревожно-фобический	3	4,8	2	4,8	0	0	5	3,9		
Депрессивно-бредовой	0	0	2	4,8	0	0	2	1,6		
Депрессивно-параноидный	2	3,2	0	0	0	0	2	1,6		
Эмоционально-волевой дефект	1	1,6	3	7,1	0	0	4	3,1		
Аффективно-параноидный	1	1,6	2	4,8	0	0	3	2,3		
Экспансивный	0	0	1	2,4	0	0	1	0,8		
Бредовой	1	1,6	0	0	1	4,2	2	1,6		
Обсессивно-депрессивный	1	1,6	0	0	0	0	1	0,8		
Тревожно-ипохондрический	1	1,6	0	0	0	0	1	0,8		
Галлюцинаторный	0	0	1	2,4	0	0	1	0,8		
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	13	20,6	5	11,9	7	29,2	25	19,4	0,366
	Непрерывный	25	39,7	16	38,1	9	37,5	50	38,8	

	Эпизодический с нарастающим дефектом	18	28,6	19	45,2	7	29,2	44	34,1	
	Эпизодический со стабильным дефектом	7	11,1	2	4,8	1	4,2	10	7,8	
Сокращение ремиссии	НД	28	45,9	22	53,6	10	41,6	60	47,6	0,914
	Да	10	16,4	5	12,2	5	20,8	20	15,9	
	Нет	23	37,7	14	34,1	9	37,5	46	36,5	
Комплаенс	НД	4	6,6	6	14,6	2	8,3	12	9,5	0,297
	Да	42	68,9	31	75,6	18	75	91	72,2	
	Нет	15	25,6	4	9,8	4	16,7	23	18,3	
Семейное положение	НД	5	8,2	6	14,6	2	8,3	13	10,3	0,819
	Женат/Замужем	6	9,8	2	4,9	2	8,3	10	7,9	
	Холост	41	67,2	27	65,9	16	66,7	84	66,7	
	В разводе	7	11,5	6	14,6	4	16,7	17	13,5	
	Вдова/Вдовец	2	3,3	0	0	0	0	2	1,6	
Наследственная отягощенность	НД	6	9,8	6	14,6	4	16,7	16	12,7	0,768
	Нет	38	62,3	23	56,1	11	45,8	72	57,1	
	Мать/Отец	9	14,8	8	19,5	7	29,2	24	19	
	Бабушка/Дедушка	4	6,6	2	4,9	1	4,2	7	5,6	
	Брат/Сестра	1	1,6	2	4,9	0	0	3	2,4	
	Двоюродные брат/сестра	1	1,6	0	0	0	0	1	0,8	
	Дяди/Тети	2	3,3	0	0	1	4,2	3	2,4	
Образование	НД	5	8,2	6	14,6	2	8,3	13	10,3	0,468
	Среднее	7	11,5	6	14,6	7	29,2	20	15,9	
	Средне-специальное	14	23	13	31,7	5	20,8	32	25,4	

Неоконченное высшее	15	24,6	6	14,6	4	16,7	25	19,8
Высшее	20	32,8	10	24,4	6	25	36	28,6

Таблица П12 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с клинико-анамнестическими характеристиками в группе пациентов с ТРШ

Параметры	<i>DRD3</i> Ser9Gly	n	Среднее	SD	p
Возраст	ТТ	28	35,46	12,18	0,353
	ТС	12	40,08	11,93	
	СС	10	36,9	12,4	
Число госпитализаций	ТТ	26	4,88	3,76	0,495
	ТС	9	7,89	8,91	
	СС	9	8,44	8,99	
Средняя длительность ремиссии	ТТ	26	5,54	12,97	0,969
	ТС	9	7,33	14,63	
	СС	9	2,78	7,97	
Длительность последней ремиссии	ТТ	26	2,31	9,43	0,804
	ТС	9	4	9,95	
	СС	9	2,56	6,02	
Возраст начала заболевания	ТТ	28	20,86	5,61	0,787
	ТС	11	21,09	5,03	
	СС	10	19	3,56	
Длительность психоза до назначения лечения	ТТ	28	21,41	26,36	0,204
	ТС	11	38,64	45,43	
	СС	10	19,85	52,2	
Длительность заболевания	ТТ	28	175,18	142,14	0,425
	ТС	11	232,91	152,09	
	СС	10	216,2	178,17	

Таблица П13 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Ser9Gly гена *DRD3* с клинико-анамнестическими характеристиками в группе «респондеров»

Параметры	<i>DRD3</i> Ser9Gly	n	Среднее	SD	Достоверность различий p
Возраст	ТТ	35	37,03	12,14	0,333
	ТС	30	33,37	11,09	
	СС	14	32,36	10,99	
Число госпитализаций	ТТ	33	4,48	4,42	0,968
	ТС	27	5,11	5,48	

	СС	13	5	4,93	
Средняя длительность ремиссии	ТТ	33	27,48	29,25	0,018
	ТС	27	14,56	27,58	
	СС	13	27,31	33,82	
Длительность последней ремиссии	ТТ	33	22,88	31,22	0,015
	ТС	27	6,89	8,98	
	СС	13	16,23	15,7	
Возраст начала заболевания	ТТ	35	21,48	5,93	0,792
	ТС	30	22,9	9,49	
	СС	14	19,79	4,39	
Длительность психоза до назначения лечения	ТТ	35	28,45	31,64	0,638
	ТС	30	36,75	56,8	
	СС	14	38,57	94,93	
Длительность заболевания	ТТ	35	167,79	118,06	0,308
	ТС	30	124,83	100,07	
	СС	14	152,29	138,69	

Таблица П14 – Анализ ассоциаций носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с клинико-анамнестическими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры		<i>HTR2A</i> T102C								p
		CC		CT		TT		Итого		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Пол	Мужской	25	59,5	46	73	12	54,5	83	65,4	0,183
	Женский	17	40,5	17	27	10	45,5	44	34,6	
Диагноз	Параноидная шизофрения	33	78,6	50	78,1	16	69,6	99	76,7	0,527
	Недифференцированная шизофрения	0	0	2	3,1	3	13	5	3,9	
	Шизотипическое расстройство	3	7,1	6	9,4	2	8,7	11	8,5	
	Шизоаффективное расстройство	2	4,8	3	4,7	1	4,3	6	4,7	
	Псевдоневротическая шизофрения	1	2,4	1	1,6	0	0	2	1,6	
	Простой тип шизофрении	2	4,8	2	3,1	0	0	4	3,1	
	Гебефреническая шизофрения	1	2,4	0	0	1	4,3	2	1,6	
Ведущий синдром	Галлюцинаторно-параноидный	16	38,1	13	20,3	4	17,4	33	25,6	0,592
	Параноидный	8	19	20	31,3	7	30,4	35	27,1	
	Депрессивный	5	11,9	4	6,3	2	8,7	11	8,5	
	Дистимический	1	2,4	2	3,1	1	4,3	4	3,1	
	Тревожно-бредовой	0	0	1	1,6	1	4,3	2	1,6	
	Экспансивно-параноидный	1	2,4	0	0	2	8,7	3	2,3	
	Депрессивно-деперсонализационный	0	0	3	4,7	0	0	3	2,3	

	Аффективно-бредовой	2	4,8	2	3,1	1	4,3	5	3,9	
	Психопатоподобный	3	7,1	5	7,8	2	8,7	10	7,8	
	Обсессивно-бредовой	0	0	1	1,6	0	0	1	0,8	
	Тревожно-фобический	1	2,4	3	4,7	1	4,3	5	3,9	
	Депрессивно-бредовой	0	0	2	3,1	0	0	2	1,6	
	Депрессивно-параноидный	0	0	2	3,1	0	0	2	1,6	
	Эмоционально-волевой дефект	1	2,4	2	3,1	1	4,3	4	3,1	
	Аффективно-параноидный	0	0	3	4,7	0	0	3	2,3	
	Экспансивный	0	0	1	1,6	0	0	1	0,8	
	Бредовой	1	2,4	0	0	1	4,3	2	1,6	
	Обсессивно-депрессивный	1	2,4	0	0	0	0	1	0,8	
	Тревожно-ипохондрический	1	2,4	0	0	0	0	1	0,8	
	Галлюцинаторный	1	2,4	0	0	0	0	1	0,8	
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	11	26,2	8	12,5	6	26,1	25	19,4	0,397
	Непрерывный	17	40,5	25	39,1	8	34,8	50	38,8	
	Эпизодический с нарастающим дефектом	10	23,8	27	42,2	7	30,4	44	34,1	
	Эпизодический со стабильным дефектом	4	9,5	4	6,3	2	8,7	10	7,8	
Сокращение ремиссии	НД	23	54,8	29	46	8	36,3	60	47,2	0,38
	Да	8	19	10	15,9	2	9,1	20	15,7	
	Нет	11	26,2	24	38,1	12	54,5	47	37	
Комплаенс	НД	5	11,9	4	6,3	3	13,6	12	9,4	0,235
	Да	30	71,4	50	79,4	12	54,5	92	72,4	
	Нет	7	16,7	9	14,3	7	31,8	23	18,1	0,901

Семейное положение	НД	5	11,9	5	7,9	3	13,6	13	10,2	
	Женат/Замужем	4	9,5	4	6,3	2	9,1	10	7,9	
	Холост	27	64,3	44	69,8	14	63,6	85	66,9	
	В разводе	6	14,3	9	14,3	2	9,1	17	13,4	
	Вдова/Вдовец	0	0	1	1,6	1	4,5	2	1,6	
Наследственная отягощенность	НД	7	16,7	6	9,5	3	13,6	16	12,6	0,649
	Нет	24	57,1	35	55,6	13	59,1	72	56,7	
	Мать/Отец	6	14,3	15	23,8	3	13,6	24	18,9	
	Бабушка/Дедушка	4	9,5	2	3,2	1	4,5	7	5,5	
	Брат/Сестра	0	0	3	4,8	1	4,5	4	3,1	
	Двоюродные братья/ сестры	0	0	1	1,6	0	0	1	0,8	
	Дяди/Тети	1	2,4	1	1,6	1	4,5	3	2,4	
Образование	НД	5	11,9	5	7,9	3	13,6	13	10,2	0,356
	Среднее	6	14,3	11	17,5	4	18,2	21	16,5	
	Средне-специальное	6	14,3	22	34,9	4	18,2	32	25,2	
	Неоконченное высшее	11	26,2	11	17,5	3	13,6	25	19,7	
	Высшее	14	33,3	14	22,2	8	36,4	36	28,3	

Таблица П15 – Анализ ассоциаций носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с клинико-anamнестическими характеристиками в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры	<i>HTR2A</i> T102C	n	Среднее	SD	p
Возраст	CC	42	35,21	12,23	0,359
	CT	64	34,64	11,04	
	TT	23	39	12,77	
Число госпитализаций	CC	37	3,62	3,03	0,049
	CT	60	6,22	6,11	
	TT	20	5,9	6,54	
Средняя длительность ремиссии	CC	37	23,19	36,32	0,54
	CT	60	11,32	16,45	
	TT	20	17,65	24,84	
Длительность последней ремиссии	CC	37	10,68	22,73	0,102
	CT	60	7,55	12,59	
	TT	20	21,15	30,2	
Возраст начала заболевания	CC	42	22,17	7,8	0,815
	CT	63	20,37	4,89	
	TT	22	21,95	7,91	
Длительность психоза до назначения лечения	CC	42	23,14	29,29	0,803
	CT	63	30,29	46,3	
	TT	22	43,11	81,44	
Длительность заболевания в месяцах	CC	42	157,86	128,83	0,818
	CT	63	164,63	122,04	
	TT	22	193,5	163,08	

Таблица П16 – Анализ ассоциаций носительства ОНП T102C гена *HTR2A* с клинико-anamнестическими характеристиками в группе пациентов с ТРШ

Параметры	<i>HTR2A</i> T102C	n	Среднее	SD	p
Возраст	CC	21	34,9	10,77	0,759
	CT	22	38,18	13,21	
	TT	7	38,57	12,96	
	CC	18	4,67	3,76	0,282

Число госпитализаций	СТ	21	6,38	6,29	
	ТТ	5	11,2	11,73	
Средняя длительность ремиссии	СС	18	8,11	16,24	0,69
	СТ	21	3,05	8,18	
	ТТ	5	5	10,63	
Длительность последней ремиссии	СС	18	3,44	11,29	0,252
	СТ	21	1,62	6,56	
	ТТ	5	4,6	7,8	
Возраст начала заболевания	СС	21	20,62	4,97	0,432
	СТ	22	21,18	5,4	
	ТТ	6	17,83	4,17	
Длительность психоза до назначения лечения	СС	21	25,62	29,88	0,701
	СТ	22	21,27	35,46	
	ТТ	6	36,17	65,23	

Таблица П17 – Анализ ассоциаций носительства ОНП Т102С гена *HTR2A* с клинико-анамнестическими характеристиками в группе «респондеров»

Параметры	<i>HTR2A</i> Т102С	n	Среднее	SD	p
Возраст	СС	21	35,52	13,8	0,295
	СТ	42	32,79	9,36	
	ТТ	16	39,19	13,11	
Число госпитализаций	СС	19	2,63	1,71	0,055
	СТ	39	6,13	6,09	
	ТТ	15	4,13	2,33	
Средняя длительность ремиссии	СС	19	37,47	44,12	0,468
	СТ	39	15,77	18,08	
	ТТ	15	21,87	27	
Длительность последней ремиссии	СС	19	17,53	28,48	0,272
	СТ	39	10,74	13,91	
	ТТ	15	26,67	33,01	
Возраст начала заболевания	СС	21	23,71	9,74	0,385
	СТ	41	19,93	4,6	
	ТТ	16	23,5	8,51	
Длительность психоза до назначения лечения	СС	21	20,67	29,21	0,892
	СТ	41	35,12	50,93	
	ТТ	16	45,72	88,55	
	СС	21	142,52	123,47	0,895

Длительность заболевания	СТ	41	146,63	99,15	
	ТТ	16	164,06	145,46	

Таблица П18 – Анализ ассоциаций носительства ОНП rs6265 гена *BDNF*,
Taq1A гена *DRD2*, Ser9Gly гена *DRD3* и T102C гена *HTR2A* с ТРШ

ОНП	Генотипы	n/%	Группа		p
			ТРШ	«Респондеры»	
<i>BDNF</i> rs6265	GG	n	37	58	0,823
		%	38,9	61,1	
	AA; GA	n	11	19	
		%	36,7	63,3	
<i>DRD2</i> Taq1A	CC	n	28	55	0,21
		%	33,7	66,3	
	CT	n	14	18	
		%	43,8	56,3	
	TT	n	6	60	
		%	4	40	
<i>DRD3</i> Ser9Gly	TT	n	28	33	0,146
		%	45,9	54,1	
	TC	n	11	30	
		%	26,8	73,2	
	CC	n	10	14	
		%	41,7	58,3	
<i>HTR2A</i> T102C	CC	n	21	21	0,146
		%	50	50	
	CT	n	22	41	
		%	34,9	65,1	
	TT	n	6	16	

Таблица П19 – Анализ эффективности АП у носителей ОНП rs6265 гена
BDNF

Параметры	<i>BDNF</i> rs6265	n	Среднее	SD	p
Общая выборка пациентов					
Число курсов АП терапии	GG	61	7,31	5,61	0,421
	AG; AA	21	7,29	7,39	
	GG	61	3,9	3,74	0,902

Число курсов эффективной АП терапии	AG; AA	21	3,86	3,64	
Число курсов неэффективной АП терапии	GG	59	3,47	4,54	0,441
	AG; AA	20	3,45	6,06	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	GG	60	0,6	0,34	0,312
	AG; AA	20	0,69	0,33	
Пациенты с ТРШ					
Число курсов АП терапии	GG	23	10,83	6,69	0,941
	AG; AA	7	12	10,12	
Число курсов эффективной АП терапии	GG	23	3,48	4,33	1
	AG; AA	7	3,14	3,18	
Число курсов неэффективной АП терапии	GG	23	7,35	5,17	0,863
	AG; AA	7	8,57	8,24	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	GG	23	0,28	0,26	0,786
	AG; AA	6	0,26	0,19	
«Респондеры»					
Число курсов АП терапии	GG	38	5,18	3,49	0,442
	AG; AA	14	4,93	4,34	
Число курсов эффективной АП терапии	GG	38	4,16	3,37	0,692
	AG; AA	14	4,21	3,91	
Число курсов неэффективной АП терапии	GG	36	1	1,12	0,507
	AG; AA	13	0,69	0,75	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	GG	37	0,79	0,21	0,327
	AG; AA	14	0,87	0,16	

Таблица П20 – Анализ эффективности АП у носителей ОНП T102C гена

HTR2A

Параметры	<i>HTR2A</i> T102C	n	Среднее	SD	p
Общая выборка пациентов					
Число курсов АП терапии	СС	27	6,26	4,77	0,587
	СТ	41	8,1	6,34	
	ТТ	14	7	7,48	
Число курсов эффективной АП терапии	СС	27	2,81	3,17	0,085
	СТ	41	4,8	4,26	
	ТТ	14	3,29	1,9	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	27	3,44	4,62	0,824
	СТ	39	3,33	4,35	
	ТТ	13	3,92	7,17	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	26	0,55	0,38	0,472
	СТ	40	0,64	0,32	
	ТТ	14	0,69	0,32	
Пациенты с ТРШ					
Число курсов АП терапии	СС	11	8,45	5,43	0,242
	СТ	16	11,69	7,57	
	ТТ	3	17,67	10,97	
Число курсов эффективной АП терапии	СС	11	1,09	0,83	0,083
	СТ	16	4,94	4,93	
	ТТ	3	3,67	1,53	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	11	7,36	5,08	0,334
	СТ	16	6,63	5,16	
	ТТ	3	14	10,15	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	11	7,36	5,08	0,081
	СТ	15	6,63	5,16	
	ТТ	3	14	10,15	
«Респондеры»					
Число курсов АП терапии	СС	16	4,75	3,71	0,588
	СТ	25	5,8	4,13	
	ТТ	11	4,09	2,3	
	СС	16	4	3,65	0,604
	СТ	25	4,72	3,87	

Число курсов эффективной АП терапии	ТТ	11	3,18	2,04	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	16	0,75	0,86	0,669
	СТ	23	1,04	1,07	
	ТТ	10	0,9	1,29	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	15	0,84	0,19	0,867
	СТ	25	0,8	0,2	
	ТТ	11	0,8	0,23	

Таблица П21 – Анализ эффективности АП у носителей ОНП Таq1А гена *DRD2*

Параметры	<i>DRD2</i> Таq1А	n	Среднее	SD	p
Общая выборка пациентов					
Число курсов АП терапии	СС	54	5,98	5,07	0,032
	СТ; ТТ	27	9,7	7,15	
Число курсов эффективной АП терапии	СС	54	3,61	2,98	0,96
	СТ; ТТ	27	4,52	4,86	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	53	2,4	4,07	0,012
	СТ; ТТ	25	5,4	5,8	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	52	0,68	0,32	0,072
	СТ; ТТ	27	0,53	0,35	
Пациенты с ТРШ					
Число курсов АП терапии	СС	15	8,93	7,47	0,076
	СТ; ТТ	14	13,21	7,26	
Число курсов эффективной АП терапии	СС	15	2,67	2,61	0,58
	СТ; ТТ	14	4,29	5,24	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	15	6,27	6,03	0,131
	СТ; ТТ	14	8,79	5,74	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	14	0,29	0,24	0,746
	СТ; ТТ	14	0,27	0,28	

«Респондеры»					
Число курсов АП терапии	СС	39	4,85	3,24	0,774
	СТ; ТТ	13	5,92	4,87	
Число курсов эффективной АП терапии	СС	39	3,97	3,06	0,907
	СТ; ТТ	13	4,77	4,62	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	38	0,87	1,04	0,436
	СТ; ТТ	11	1,09	1,04	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	38	0,82	0,21	0,584
	СТ; ТТ	13	0,8	0,19	

Таблица П22 – Анализ эффективности АП у носителей ОНП Ser9Gly гена *DRD3*

Параметры	<i>DRD3</i> Ser9Gly	n	Среднее	SD	p
Общая выборка пациентов					
Число курсов АП терапии	ТТ	41	7,1	5,92	0,589
	ТС	25	7,2	6,99	
	СС	16	8	5,16	
Число курсов эффективной АП терапии	ТТ	41	3,63	3,36	0,718
	ТС	25	4,32	3,87	
	СС	16	3,88	4,36	
Число курсов неэффективной АП терапии	ТТ	39	3,54	4,67	0,07
	ТС	25	2,88	5,49	
	СС	15	4,27	4,8	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	ТТ	40	0,58	0,34	0,05
	ТС	24	0,75	0,31	
	СС	16	0,52	0,35	
Пациенты с ТРШ					
Число курсов АП терапии	ТТ	17	9,65	7,66	0,235
	ТС	7	15,43	7,74	
	СС	6	10,17	5,19	
	ТТ	17	2,71	3,33	0,079
	ТС	7	6,57	5,59	

Число курсов эффективной АП терапии	СС	6	1,67	1,51	
Число курсов неэффективной АП терапии	ТТ	17	6,82	5,48	0,687
	ТС	7	8,86	7,82	
	СС	6	8,5	5,09	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	ТТ	16	0,24	0,19	0,179
	ТС	7	0,46	0,34	
	СС	6	0,17	0,18	
«Респондеры»					
Число курсов АП терапии	ТТ	24	5,29	3,44	0,267
	ТС	18	4	3,01	
	СС	10	6,7	4,95	
Число курсов эффективной АП терапии	ТТ	24	4,29	3,29	0,592
	ТС	18	3,44	2,68	
	СС	10	5,2	5,03	
Число курсов неэффективной АП терапии	ТТ	22	1	1,02	0,122
	ТС	18	0,56	0,78	
	СС	9	1,44	1,33	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	ТТ	24	0,82	0,17	0,162
	ТС	17	0,86	0,2	
	СС	10	0,72	0,24	

Таблица П23 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с клинико-анамнестическими характеристиками

Параметры		<i>CYP2D6*10</i>						P
		СС		СТ		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Диагноз	Параноидная шизофрения	57	79,2	42	73,7	99	76,2	0,474
	Недифференцированная шизофрения	3	4,2	2	3,5	5	3,9	
	Шизотипическое расстройство	6	8,3	5	8,8	11	8,5	
	Шизоаффективное расстройство	4	5,6	2	3,5	6	4,7	

	Псевдоневротическая шизофрения	1	1,4	1	1,8	2	1,6	
	Простой тип шизофрении	0	0	4	7	4	3,1	
	Гебефреническая шизофрения	1	1,4	1	1,8	2	1,6	
Ведущий синдром	Галлюцинаторно-параноидный	19	26,4	14	24,6	33	25,6	0,872
	Параноидный	17	23,6	18	31,6	35	27,1	
	Депрессивный	6	8,3	5	8,8	11	8,5	
	Дистимический	2	2,8	2	3,5	4	3,1	
	Тревожно-бредовой	1	1,4	1	1,8	2	1,6	
	Экспансивно-параноидный	2	2,8	1	1,8	3	2,3	
	Депрессивно-деперсонализационный	1	1,4	2	3,5	3	2,3	
	Аффективно-бредовой	3	4,2	2	3,5	5	3,9	
	Психопатоподобный	7	9,7	3	5,3	10	7,8	
	Обсессивно-бредовой	0	0	1	1,8	1	0,8	
	Тревожно-фобический	3	4,2	2	3,5	5	3,9	
	Депрессивно-бредовой	2	2,8	0	0	2	1,6	
	Депрессивно-параноидный	2	2,8	0	0	2	1,6	
	Эмоционально-волевой дефект	3	4,2	1	1,8	4	3,1	
	Аффективно-параноидный	1	1,4	2	3,5	3	2,3	
	Экспансивный	1	1,4	0	0	1	0,8	
	Бредовой	1	1,4	1	1,8	2	1,6	
	Обсессивно-депрессивный	0	0	1	1,8	1	0,8	
	Тревожно-ипохондрический	1	1,4	0	0	1	0,8	
Галлюцинаторный	0	0	1	1,8	1	0,8		
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	13	18,1	12	21,1	25	19,4	0,206
	Непрерывный	25	34,7	25	43,9	50	38,8	
	Эпизодический с нарастающим дефектом	30	41,7	14	24,6	44	34,1	
	Эпизодический со стабильным дефектом	4	5,6	6	10,5	10	7,8	
	Да	11	28,9	10	33,3	21	30,9	0,697

Факт сокращения ремиссии									
	Нет	27	71,1	20	66,7	47	69,1		
Комплаенс	НД	8	11,1	4	7	12	9,3	0,303	
	Да	48	66,7	45	78,9	93	72,1		
	Нет	16	22,2	8	14	24	18,6		
Пациенты с ТРШ									
Факт сокращения ремиссии	Да	4	80	3	50	7	63,6	0,303	
	Нет	1	20	3	50	4	36,4		
Комплаенс	НД	3	12	3	12	6	12	0,174	
	Да	15	60	20	80	35	70		
	Нет	7	28	2	8	9	18		
«Респондеры»									
Факт сокращения ремиссии	Да	7	21,2	7	29,2	14	24,6	0,491	
	Нет	26	78,8	17	70,8	43	75,4		
Комплаенс	НД	5	10,6	1	3,1	6	7,6	0,454	
	Да	33	70,2	25	78,1	58	73,4		
	Нет	9	19,1	6	18,8	15	19		

Таблица П24 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с психическим состоянием и уровнем социального функционирования

Параметры	<i>CYP2D6*10</i>	n	Среднее	SD	p
Число госпитализаций	CC	64	5,22	5,01	0,789
	CT	53	5,49	6,09	
Средняя длительность ремиссии	CC	64	13,16	18,63	0,914
	CT	53	19,77	32,62	
Длительность последней ремиссии	CC	64	10,08	16,01	0,796
	CT	53	11,81	24,74	
PANSS P общий	CC	69	12,07	3,05	0,189
	CT	56	11,46	2,85	
PANSS N общий	CC	69	20,72	5,82	0,508
	CT	56	21,16	6,16	
PANSS O общий	CC	69	30,2	6,34	0,412
	CT	56	29,41	5,4	

PANSS общий	CC	69	63,43	12,8	0,436
	CT	56	61,72	11,23	
GAF	CC	60	54,58	15,24	0,086
	CT	53	50,17	15,53	

Таблица П25 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с клинико-анамнестическими характеристиками

Параметры		<i>CYP2D6*4</i>						P
		GG		GA		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Диагноз	Параноидная шизофрения	66	78,6	33	73,3	99	76,7	0,986
	Недифференцированная шизофрения	3	3,6	2	4,4	5	3,9	
	Шизотипическое расстройство	7	8,3	4	8,9	11	8,5	
	Шизоаффективное расстройство	4	4,8	2	4,4	6	4,7	
	Псевдоневротическая шизофрения	1	1,2	1	2,2	2	1,6	
	Простой тип шизофрении	2	2,4	2	4,4	4	3,1	
	Гебефреническая шизофрения	1	1,2	1	2,2	2	1,6	
Ведущий синдром	Галлюцинаторно-параноидный	24	28,6	9	20	33	25,6	0,669
	Параноидный	19	22,6	16	35,6	35	27,1	
	Депрессивный	6	7,1	5	11,1	11	8,5	
	Дистимический	3	3,6	1	2,2	4	3,1	
	Тревожно-бредовой	1	1,2	1	2,2	2	1,6	
	Экспансивно-параноидный	2	2,4	1	2,2	3	2,3	
	Депрессивно-деперсонализационный	1	1,2	2	4,4	3	2,3	
	Аффективно-бредовой	3	3,6	2	4,4	5	3,9	
	Психопатоподобный	8	9,5	2	4,4	10	7,8	
	Обсессивно-бредовой	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Тревожно-фобический	3	3,6	2	4,4	5	3,9	
	Депрессивно-бредовой	2	2,4	0	0	2	1,6	

	Депрессивно-параноидный	2	2,4	0	0	2	1,6	
	Эмоционально-волевой дефект	4	4,8	0	0	4	3,1	
	Аффективно-параноидный	2	2,4	1	2,2	3	2,3	
	Экспансивный	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Бредовой	1	1,2	1	2,2	2	1,6	
	Обсессивно-депрессивный	0	0	1	2,2	1	0,8	
	Тревожно-ипохондрический	1	1,2	0	0	1	0,8	
	Галлюцинаторный	0	0	1	2,2	1	0,8	
Течение заболевания	Эпизодический, ремиттирующий	15	17,9	10	22,2	25	19,4	0,099
	Непрерывный	28	33,3	22	48,9	50	38,8	
	Эпизодический с нарастающим дефектом	35	41,7	9	20	44	34,1	
	Эпизодический со стабильным дефектом	6	7,1	4	8,9	10	7,8	
Факт сокращения ремиссии	Да	15	32,6	6	27,3	21	30,9	0,656
	Нет	31	67,4	16	72,7	47	69,1	
Комплаенс	НД	8	9,5	4	8,9	12	9,3	0,789
	Да	59	70,2	34	75,6	93	72,1	
	Нет	17	20,2	7	15,6	24	18,6	
Пациенты с ТРШ								
Факт сокращения ремиссии	Да	5	83,3	2	40	7	63,6	0,137
	Нет	1	16,7	3	60	4	36,4	
Комплаенс	НД	3	10,3	3	14,3	6	12	0,406
	Да	19	65,5	16	76,2	35	70	
	Нет	7	24,1	2	9,5	9	18	

«Респондеры»								
Факт сокращения ремиссии	Да	10	25	4	23,5	14	24,6	0,906
	Нет	30	75	13	76,5	43	75,4	
Комплаенс	НД	5	9,1	1	4,2	6	7,6	0,738
	Да	40	72,7	18	75	58	73,4	
	Нет	10	18,2	5	20,8	15	19	

Таблица П26 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с психическим состоянием и уровнем социального функционирования

Параметры	<i>CYP2D6*4</i>	n	Среднее	SD	p
Число госпитализаций	GG	76	5,22	5,03	0,7
	GA	41	5,56	6,33	
Средняя длительность ремиссии	GG	76	18,16	28,17	0,288
	GA	41	12,44	21,26	
Длительность последней ремиссии	GG	76	12,76	23,56	0,284
	GA	41	7,34	11,89	
PANSS P общий	GG	80	11,79	2,94	0,508
	GA	40	11,45	2,74	
PANSS N общий	GG	80	20,81	5,88	0,976
	GA	40	20,55	6,24	
PANSS O общий	GG	80	20,86	6,18	0,887
	GA	40	29,75	5,23	
PANSS общий	GG	80	62,86	12,51	0,483
	GA	40	61,25	10,89	
GAF	GG	71	54,08	15,73	0,237
	GA	37	50,35	14,46	

Таблица П27 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* и *CYP2D6*4* с ТРШ

Параметр		<i>CYP2D6*10</i>						p
		CC		CT		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Группа	ТРШ	25	34,7	25	43,9	50	38,8	0,363
	«Респондеры»	47	65,3	32	56,1	79	61,2	
Параметр		<i>CYP2D6*4</i>						p

		GG		GA		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Группа	ТРИШ	29	34,5	21	46,7	50	38,8	0,19
	«Респондеры»	55	65,5	24	53,3	79	61,2	

Таблица П28 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с эффективностью АП в анамнезе

Параметры		CYP2D6*10						p
		CC		CT		Итого		
		n	%	n	%	n	%	
Общая выборка пациентов								
Эффективность АП 1* курс 1	НД	2	5,4	2	7,4	4	6,3	0,94
	Да	16	43,2	11	40,7	27	42,2	
	Нет	19	51,4	14	51,9	33	51,6	
Эффективность АП 2** курс 1	Да	4	33,3	5	35,7	9	34,6	0,899
	Нет	8	66,7	9	64,3	17	65,4	
Эффективность АП 1 курс 2	Да	19	50	14	43,8	33	47,1	0,602
	Нет	19	50	18	56,3	37	52,9	
Эффективность АП 2 курс 2	Да	8	50	6	33,3	14	41,2	0,324
	Нет	8	50	12	66,7	20	58,8	
Пациенты с ТРИШ								
Эффективность АП 1 курс 1	НД	1	6,7	1	7,7	2	7,1	0,889
	Да	2	13,3	1	7,7	3	10,7	
	Нет	12	80	11	84,6	23	82,1	
Эффективность АП 2 курс 1	Да	1	14,3	0	0	1	7,1	0,299
	Нет	6	85,7	7	100	13	92,9	
Эффективность АП 1 курс 2	Да	1	6,7	1	6,7	2	6,7	1
	Нет	14	93,3	14	93,3	28	93,3	
Эффективность АП 2 курс 2	Да	0	0	1	10	1	6,7	0,464
	Нет	5	100	9	90	14	93,3	
«Респондеры»								
Эффективность АП 1 курс 1	НД	1	4,5	1	7,1	2	5,6	0,773
	Да	14	63,6	10	71,4	24	66,7	
	Нет	7	31,8	3	21,4	10	27,8	
Эффективность АП 2 курс 1	Да	3	60	5	71,4	8	66,7	0,679
	Нет	2	40	2	28,6	4	33,3	
Эффективность АП 1 курс 2	Да	18	78,3	13	76,5	31	77,5	0,893
	Нет	5	21,7	4	23,5	9	22,5	
Эффективность АП 2 курс 2	Да	8	72,7	5	62,5	13	68,4	0,636
	Нет	3	27,3	3	37,5	6	31,6	

Примечание: *Основной АП; **Добавочный АП;

Таблица П29 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с количеством курсов АП

Параметры	<i>CYP2D6*10</i>	n	Среднее	SD	p
Число курсов АП терапии	СС	47	6,85	5,94	0,443
	СТ	35	7,91	6,27	
Число курсов эффективной АП терапии	СС	47	3,57	2,9	0,996
	СТ	35	4,31	4,56	
Число курсов неэффективной АП терапии	СС	45	3,31	5,22	0,47
	СТ	34	3,68	4,58	
Отношение эффективных курсов АП терапии к общему числу	СС	46	0,64	0,34	0,529
	СТ	34	0,59	0,34	

Таблица П30 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с эффективностью АП в анамнезе

Параметры	<i>CYP2D6*4</i>						p	
	GG		GA		Итого			
	n	%	n	%	n	%		
Общая выборка пациентов								
Эффективность АП 1 курс 1	НД	2	4,7	2	9,5	4	6,3	0,728
	Да	18	41,9	9	42,9	27	42,2	
	Нет	23	53,5	10	47,6	33	51,6	
Эффективность АП 2 курс 1	Да	4	28,6	5	41,7	9	34,6	0,484
	Нет	10	71,4	7	58,3	17	65,4	
Эффективность АП 1 курс 2	Да	20	45,5	13	50	33	47,1	0,713
	Нет	24	54,5	13	50	37	52,9	
Эффективность АП 2 курс 2	Да	9	47,4	5	33,3	14	41,2	0,409
	Нет	10	52,6	10	66,7	20	58,8	
Пациенты с ТРШ								
Эффективность АП 1 курс 1	НД	1	5,6	1	10	2	7,1	0,375
	Да	3	16,7	0	0	3	10,7	
	Нет	14	77,8	9	90	23	82,1	
	Да	1	12,5	0	0	1	7,1	0,369

Эффективность АП 2 курс 1	Нет	7	87,5	6	100	13	92,9	
Эффективность АП 1 курс 2	Да	1	5,3	1	9,1	2	6,7	0,685
	Нет	18	94,7	10	90,9	28	93,3	
Эффективность АП 2 курс 2	Да	0	0	1	11,1	1	6,7	0,398
	Нет	6	100	8	88,9	14	93,3	
«Респондеры»								
Эффективность АП 1 курс 1	НД	1	4	1	9,1	2	5,6	0,235
	Да	15	60	9	81,8	24	66,7	
	Нет	9	36	1	9,1	10	27,8	
Эффективность АП 2 курс 1	Да	3	50	5	83,3	8	66,7	0,221
	Нет	3	50	1	16,7	4	33,3	
Эффективность АП 1 курс 2	Да	19	76	12	80	31	77,5	0,769
	Нет	6	24	3	20	9	22,5	
Эффективность АП 2 курс 2	Да	9	69,2	4	66,7	13	68,4	0,911
	Нет	4	30,8	2	33,3	6	31,6	

Таблица П31 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с количеством курсов АП

Параметры	<i>CYP2D6*4</i>	n	Среднее	SD	p
Число курсов АП	GG	54	7,13	6,23	0,524
	GA	28	7,64	5,85	
Число эффективных курсов АП	GG	54	3,46	2,79	0,734
	GA	28	4,71	4,96	
Число неэффективных курсов АП	GG	52	3,71	5,51	0,987
	GA	27	3	3,61	
Отношение эффективных курсов АП к общему числу	GG	53	0,62	0,34	0,951
	GA	27	0,62	0,34	

Таблица П32 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с дозами и сроками приема всех курсов АП в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры	<i>CYP2D6*10</i>	n	Среднее	SD	p
Срок* приема АП 1 текущий курс	CC	48	82,63	179,44	0,249
	CT	39	92,56	160,55	
	CC	72	289,18	189,53	0,456

Доза** АП 1 текущий курс	СТ	57	282,42	227,66	
Доза АП 2 текущий курс	СС	21	164,95	199,13	0,534
	СТ	32	138,91	114,68	
Доза 1*** АП 1 курс 1	СС	30	232,43	210,59	0,816
	СТ	22	223,82	213,37	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 1	СС	32	26,03	30,14	0,213
	СТ	23	54,87	89,8	
Доза 2**** АП 1 курс 1	СС	31	378,45	288,62	0,958
	СТ	23	438,39	432,8	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 1	СС	33	34,45	31,57	0,326
	СТ	23	78,78	116,45	
Доза 3***** АП 1 курс 1	СС	32	293,63	179,16	0,612
	СТ	24	363,88	301,51	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 1	СС	33	41,48	43,92	0,91
	СТ	24	71,21	115,81	
Доза 1 АП 2 курс 1	СС	10	102	46,08	0,661
	СТ	13	189,08	204,85	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 1	СС	11	36,09	26,09	0,974
	СТ	11	34,73	18,69	
Доза 2 АП 2 курс 1	СС	10	149,5	163,82	0,531
	СТ	13	254,46	266,39	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 1	СС	11	35,36	26,76	0,921
	СТ	11	34,91	17,18	
Доза 3 АП 2 курс 1	СС	10	127	122,75	0,399
	СТ	13	192,92	201,96	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 1	СС	11	41,36	29,04	0,869
	СТ	11	43,73	37,81	
Доза 1 АП 1 курс 2	СС	36	238,9	147,06	0,964
	СТ	30	281,97	255,25	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 2	СС	34	65,47	143,85	0,74
	СТ	29	53,76	135,4	
Доза 2 АП 1 курс 2	СС	38	329,26	208,39	0,599
	СТ	31	384,13	314,04	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 2	СС	37	63,14	110,48	0,887
	СТ	29	83,79	179,75	
Доза 3 АП 1 курс 2	СС	38	276,26	152,48	0,932
	СТ	31	308,9	235,79	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 2	СС	37	100,27	249,54	0,67
	СТ	29	85,24	179,4	
Доза 1 АП 2 курс 2	СС	16	227,5	370,59	0,628

	СТ	18	216,3	257,68	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 2	СС	16	64,31	126,53	0,46
	СТ	17	71,59	167,21	
Доза 2 АП 2 курс 2	СС	16	257,19	383,34	0,64
	СТ	18	235,19	261,18	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 2	СС	16	63,75	126,61	0,304
	СТ	17	73,71	166,74	
Доза 3 АП 2 курс 2	СС	16	241,25	388,69	0,406
	СТ	18	201,86	175,22	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 2	СС	16	63,56	126,68	0,242
	СТ	17	75,18	166,32	

Примечание: *Срок приема в днях; **Хлорпромазиновый эквивалент;
 Начальная доза препарата; *Максимальная доза препарата;
 *****Поддерживающая доза препарата;

Таблица ПЗЗ – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с дозами и сроками приема всех курсов АП в общей выборке пациентов с шизофренией

Параметры	<i>CYP2D6*4</i>	n	Среднее	SD	p
Срок приема АП 1 текущий курс	GG	55	91,4	178,91	0,634
	GA	32	79,66	156,97	
Доза АП 1 текущий курс	GG	84	283,88	192,17	0,78
	GA	45	290,52	232,96	
Доза АП 2 текущий курс	GG	25	158,56	182,39	0,851
	GA	28	140,89	122,75	
Доза 1 АП 1 курс 1	GG	36	232,03	211,2	0,929
	GA	16	221,5	213,03	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 1	GG	38	28,05	37,94	0,06
	GA	17	60,53	97,16	
Доза 2 АП 1 курс 1	GG	37	377,35	300,48	0,772
	GA	17	461,94	456,46	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 1	GG	39	35,62	38,22	0,06
	GA	17	91,76	128,46	
Доза 3 АП 1 курс 1	GG	38	302	215,02	0,403
	GA	18	369,61	285,66	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 1	GG	39	41,67	47,26	0,606
	GA	18	80,72	128,07	
Доза 1 АП 2 курс 1	GG	12	99,58	49,79	0,455
	GA	11	207,55	217,11	
	GG	13	33,77	25,45	0,616

Срок приема дозы 1 АП 2 курс 1	GA	9	37,78	17,51	
Доза 2 АП 2 курс 1	GG	12	139,17	152,48	0,291
	GA	11	284,82	278,9	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 1	GG	13	33,15	25,96	0,57
	GA	9	38	15,41	
Доза 3 АП 2 курс 1	GG	12	120,42	115,22	0,227
	GA	11	212,09	213,4	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 1	GG	13	38,23	28,45	0,616
	GA	9	48,78	39,45	
Доза 1 АП 1 курс 2	GG	42	239,26	142,75	0,952
	GA	24	292,1	279,64	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 2	GG	40	57,25	133,81	0,764
	GA	23	65	150,63	
Доза 2 АП 1 курс 2	GG	44	347,09	220,85	0,773
	GA	25	365,92	323,64	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 2	GG	43	71,7	142,8	0,558
	GA	23	73,17	149,94	
Доза 3 АП 1 курс 2	GG	44	282,18	143,81	0,598
	GA	25	306,32	262,02	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 2	GG	43	103,58	250,85	0,706
	GA	23	75,13	149,49	
Доза 1 АП 2 курс 2	GG	19	197,37	345,84	0,09
	GA	15	252,23	268,84	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 2	GG	19	59,74	116,16	0,743
	GA	14	79,36	184,38	
Доза 2 АП 2 курс 2	GG	19	222,37	359,62	0,098
	GA	15	274,9	269,52	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 2	GG	19	59,26	116,22	0,512
	GA	14	81,93	183,73	
Доза 3 АП 2 курс 2	GG	19	208,95	363,07	0,05
	GA	15	234,9	173,8	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 2	GG	19	59,11	116,28	0,382
	GA	14	83,71	183,18	

Таблица ПЗ4 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с дозами и сроками приема всех курсов АП в группе пациентов с ТРШ

Параметры	<i>CYP2D6*10</i>	n	Среднее	SD	p
Срок приема АП 1 текущий курс	СС	18	148,94	278,09	0,488
	СТ	17	135,29	215,45	
Доза АП 1 текущий курс	СС	25	291,44	174,91	0,534
	СТ	25	307,25	262,39	
Доза АП 2 текущий курс	СС	9	300	247,8	0,324
	СТ	15	182,83	153,79	
Доза 1 АП 1 курс 1	СС	13	294,85	250,02	0,486
	СТ	11	223,91	210,69	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 1	СС	14	28,43	24,14	0,273
	СТ	11	88,82	121,1	
Доза 2 АП 1 курс 1	СС	13	387,08	324,4	0,849
	СТ	12	461,67	480,22	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 1	СС	14	38,5	36,41	0,869
	СТ	11	85,73	123,03	
Доза 3 АП 1 курс 1	СС	13	311,38	226,08	0,764
	СТ	12	328,33	213,36	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 1	СС	14	42,07	36,52	0,784
	СТ	11	82,82	124,37	
Доза 1 АП 2 курс 1	СС	6	105,83	53,33	0,171
	СТ	7	289,29	238,86	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 1	СС	7	43,57	24,21	0,225
	СТ	7	30,29	21,15	
Доза 2 АП 2 курс 1	СС	6	180,83	211,05	0,15
	СТ	7	403,57	290,99	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 1	СС	7	42,57	25,51	0,482
	СТ	7	33,57	20,12	
Доза 3 АП2 курс 1	СС	6	151,67	155,1	0,223
	СТ	7	289,29	238,86	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 1	СС	7	51,43	27,02	0,406
	СТ	7	47,43	47,51	
Доза 1 АП 1 курс 2	СС	13	256,92	154,94	0,785
	СТ	14	305,36	206,91	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 2	СС	12	91,08	164,21	0,44
	СТ	14	88,71	191,23	
Доза 2 АП 1 курс 2	СС	14	334,64	189,92	0,258
	СТ	15	416,13	251,68	

Срок приема дозы 2 АП 1 курс 2	СС	14	96,57	153,17	0,945
	СТ	14	95,14	188,74	
Доза 3 АП 1 курс 2	СС	14	270,36	93,41	0,637
	СТ	15	325	199,57	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 2	СС	14	103,29	150,32	0,29
	СТ	14	93	189,79	
Доза 1 АП 2 курс 2	СС	5	268	208,25	0,806
	СТ	10	291,3	323,46	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 2	СС	5	158,8	206,14	0,386
	СТ	9	112,89	227,51	
Доза 2 АП 2 курс 2	СС	5	338	277,88	0,711
	СТ	10	285,3	305,62	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 2	СС	5	153,8	210,1	0,549
	СТ	9	113,56	227,48	
Доза 3 АП 2 курс 2	СС	5	322	287,09	0,711
	СТ	10	225,3	165,65	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 2	СС	5	155,6	208,58	0,549
	СТ	9	116,33	226,31	

Таблица П35 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с дозами и сроками приема всех курсов АП в группе пациентов с ТРШ

Параметры	<i>CYP2D6*4</i>	n	Среднее	SD	p
Срок приема АП 1 текущий курс	GG	22	148,41	258,53	0,609
	GA	13	132	233,3	
Доза АП 1 текущий курс	GG	29	288,83	177,88	0,602
	GA	21	313,87	273,51	
Доза АП 2 текущий курс	GG	9	313,89	233,56	0,12
	GA	15	174,5	158,99	
Доза 1 АП 1 курс 1	GG	16	257,06	238,1	0,69
	GA	8	272,88	230,62	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 1	GG	17	35,65	43,5	0,232
	GA	8	96,13	134,44	
Доза 2 АП 1 курс 1	GG	16	332	313,52	0,1
	GA	9	584,44	499,1	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 1	GG	17	43,94	48,83	0,838
	GA	8	91,88	137,15	
Доза 3 АП 1 курс 1	GG	16	270,5	220,68	0,079
	GA	9	406,67	186,61	
	GG	17	46,88	48,57	0,861

Срок приема дозы 3 АП 1 курс 1	GA	8	87,88	139,06	
Доза 1 АП 2 курс 1	GG	7	112,14	51,47	0,22
	GA	6	312,5	252,86	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 1	GG	8	38,63	26,43	0,699
	GA	6	34,67	19,38	
Доза 2 АП 2 курс 1	GG	7	176,43	193,02	0,13
	GA	6	445,83	294,29	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 1	GG	8	37,75	27,27	0,897
	GA	6	38,5	16,79	
Доза 3 АП 2 курс 1	GG	7	151,43	141,59	0,251
	GA	6	312,5	252,86	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 1	GG	8	45,5	30,11	1
	GA	6	54,67	47,63	
Доза 1 АП 1 курс 2	GG	17	266,06	146,42	0,959
	GA	10	309,2	237,05	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 2	GG	16	71,13	145,12	0,812
	GA	10	119,7	221,52	
Доза 2 АП 1 курс 2	GG	18	374,17	237,54	0,583
	GA	11	381,09	210,77	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 2	GG	18	77,06	139,14	0,089
	GA	10	129,7	216,33	
Доза 3 АП 1 курс 2	GG	18	276	98,74	0,711
	GA	11	335,64	224,19	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 2	GG	18	82,06	137,66	0,533
	GA	10	127,1	217,96	
Доза 1 АП 2 курс 2	GG	6	227,5	211,04	0,555
	GA	9	320,89	328,41	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 2	GG	6	141,5	189,19	0,366
	GA	8	120,13	242,1	
Доза 2 АП 2 курс 2	GG	6	285,83	279,47	0,634
	GA	9	314,22	309,3	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 2	GG	6	137,33	192,2	0,606
	GA	8	120,88	242,05	
Доза 3 АП 2 курс 2	GG	6	272,5	283,97	0,634
	GA	9	247,56	159,06	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 2	GG	6	138,83	191,03	0,606
	GA	8	124	240,68	

Таблица ПЗ6 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*10* с дозами и сроками приема всех курсов АП в группе «респондеров»

Параметры	<i>CYP2D6*10</i>	n	Среднее	SD	p
Срок приема АП 1 текущий курс	СС	30	42,83	49,86	0,453
	СТ	22	59,55	93,03	
Доза АП 1 текущий курс	СС	47	287,98	198,69	0,555
	СТ	32	263,03	198,58	
Доза АП 2 текущий курс	СС	12	63,67	36,37	0,034
	СТ	17	100,15	37,19	
Доза 1 АП 1 курс 1	СС	17	184,71	167,07	0,981
	СТ	11	223,73	226,3	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 1	СС	18	24,17	34,69	0,421
	СТ	12	23,75	24,22	
Доза 2 АП 1 курс 1	СС	18	372,22	269,48	0,821
	СТ	11	413	396,3	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 1	СС	19	31,47	28,14	0,194
	СТ	12	72,42	115,2	
Доза 3 АП 1 курс 1	СС	19	281,47	144,3	0,625
	СТ	12	399,42	376,57	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 1	СС	19	41,05	49,65	0,645
	СТ	13	61,38	112,2	
Доза 1 АП 2 курс 1	СС	4	96,25	39,45	0,447
	СТ	6	72,17	42,29	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 1	СС	4	23	27,17	0,248
	СТ	4	42,5	11,96	
Доза 2 АП 2 курс 1	СС	4	102,5	36,86	0,382
	СТ	6	80,5	35,52	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 1	СС	4	22,75	27,42	0,245
	СТ	4	37,25	12,74	
Доза 3 АП 2 курс 1	СС	4	90	45,46	0,914
	СТ	6	80,5	35,52	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 1	СС	4	23,75	26,46	0,243
	СТ	4	37,25	12,74	
Доза 1 АП 1 курс 2	СС	23	228,72	144,95	0,617
	СТ	16	261,5	296,48	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 2	СС	22	51,5	133,47	0,914
	СТ	15	21,13	18,6	
Доза 2 АП 1 курс 2	СС	24	326,13	222,36	0,825
	СТ	16	354,13	368,97	

Срок приема дозы 2 АП 1 курс 2	СС	23	42,78	70,46	0,72
	СТ	15	73,2	176,91	
Доза 3 АП 1 курс 2	СС	24	279,71	180,1	0,868
	СТ	16	293,81	271,14	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 2	СС	23	98,43	297,55	0,731
	СТ	15	78	175,51	
Доза 1 АП 2 курс 2	СС	11	209,09	432,97	0,647
	СТ	8	122,56	93,08	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 2	СС	11	21,36	22,89	0,16
	СТ	8	25,13	9,76	
Доза 2 АП 2 курс 2	СС	11	220,45	429,86	0,678
	СТ	8	172,56	193,69	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 2	СС	11	22,82	22,16	0,069
	СТ	8	28,88	8,34	
Доза 3 АП 2 курс 2	СС	11	204,55	434,63	0,339
	СТ	8	172,56	193,69	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 2	СС	11	21,73	22,58	0,06
	СТ	8	28,88	8,34	

Таблица ПЗ7 – Анализ ассоциаций носительства ОНП *CYP2D6*4* с дозами и сроками приема всех курсов АП в группе «респондеров»

Параметры	<i>CYP2D6*4</i>	n	Среднее	SD	p
Срок приема АП 1 текущий курс	GG	33	53,39	80,16	0,849
	GA	19	43,84	53,05	
Доза АП 1 текущий курс	GG	55	281,27	200,83	0,945
	GA	24	270,08	194,53	
Доза АП 2 текущий курс	GG	16	71,19	38,93	0,064
	GA	13	102,12	37,02	
Доза 1 АП 1 курс 1	GG	20	212	190,94	0,539
	GA	8	170,13	195,01	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 1	GG	21	21,9	32,57	0,129
	GA	9	28,89	25,94	
Доза 2 АП 1 курс 1	GG	21	411,9	293,08	0,202
	GA	8	324,13	388	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 1	GG	22	29,18	26,96	0,015
	GA	9	91,67	128,63	
Доза 3 АП 1 курс 1	GG	22	324,91	212,99	0,57
	GA	9	332,56	368,09	
	GG	22	37,64	46,95	0,23

Срок приема дозы 3 АП 1 курс 1	GA	10	75	125,93	
Доза 1 АП 2 курс 1	GG	5	82	46,72	0,915
	GA	5	81,6	39,6	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 1	GG	5	26	24,46	0,297
	GA	3	44	14,18	
Доза 2 АП 2 курс 1	GG	5	87	47,12	0,915
	GA	5	91,6	25,55	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 1	GG	5	25,8	24,7	0,453
	GA	3	37	15,59	
Доза 3 АП 2 курс 1	GG	5	77	48,94	0,396
	GA	5	91,6	25,55	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 1	GG	5	26,6	23,79	0,451
	GA	3	37	15,59	
Доза 1 АП 1 курс 2	GG	25	221,04	140,24	0,907
	GA	14	279,89	314,74	
Срок приема дозы 1 АП 1 курс 2	GG	24	48	128,08	0,799
	GA	13	22,92	19,52	
Доза 2 АП 1 курс 2	GG	26	328,35	211,26	0,46
	GA	14	354	398,55	
Срок приема дозы 2 АП 1 курс 2	GG	25	67,84	148,11	0,46
	GA	13	29,69	37,52	
Доза 3 АП 1 курс 2	GG	26	286,46	169,98	0,418
	GA	14	283,29	294,6	
Срок приема дозы 3 АП 1 курс 2	GG	25	119,08	309,99	0,988
	GA	13	35,15	36,83	
Доза 1 АП 2 курс 2	GG	13	183,46	400,23	0,185
	GA	6	149,25	92,67	
Срок приема дозы 1 АП 2 курс 2	GG	13	22	21,03	0,356
	GA	6	25	11,19	
Доза 2 АП 2 курс 2	GG	13	193,08	398,12	0,201
	GA	6	215,92	208,27	
Срок приема дозы 2 АП 2 курс 2	GG	13	23,23	20,34	0,147
	GA	6	30	9,12	
Доза 3 АП 2 курс 2	GG	13	179,62	401,47	0,09
	GA	6	215,92	208,27	
Срок приема дозы 3 АП 2 курс 2	GG	13	22,31	20,74	0,124
	GA	6	30	9,12	

Таблица П38 – Описание регрессионных моделей влияния на общие показатели z и T батареи тестов ВАСС в общей выборке пациентов с шизофренией

Зависимая переменная	R	R ²	Скорректированный R ²	Стандартная ошибка оценки	F	p
ВАСС (z общее)	0,454	0,206	0,2	1,39	32,52	0,0001
ВАСС (T общее)	0,454	0,206	0,2	13,98	32,43	0,0001

Таблица П39 – Описание результатов влияния на общие показатели z и T батареи тестов ВАСС в общей выборке пациентов с шизофренией

Включенные переменные		В	Стандартная ошибка	Бета	t	p
Зависимые переменные	Ковариаты					
ВАСС (z общее)	PANSS	-0,58	0,01	-0,454	-5,7	0,0001
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	-0,03	-0,039	0,969
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	-0,14	-1,685	0,09
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	-0,063	-0,781	0,436
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	-0,045	-0,568	0,571
	Длительность заболевания	-	-	-0,125	-1,521	0,131
	ТРИШ	-	-	0,105	1,134	0,259
ВАСС (T общее)	PANSS	-0,584	0,103	-0,454	-5,7	0,0001
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	-0,006	-0,081	0,936
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	-0,14	-1,706	0,09
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	-0,062	-0,776	0,439
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	-0,046	-0,572	0,569
	Длительность заболевания	-	-	-0,121	-1,478	0,142
	ТРИШ	-	-	0,105	1,129	0,261

Таблица П40 – Описание регрессионных моделей влияния на z и T показатели батареи тестов BACS в группе «респондеров»

Зависимые переменные	R	R ²	Скорректированный R ²	Стандартная ошибка оценки	F	p
BACS (z Башня Лондона)	0,435	0,189	0,179	1,06	17,76	0,0001
BACS (T Башня Лондона)	0,309	0,096	0,084	15,27	8,04	0,006
BACS (z общее)	0,409	0,167	0,156	1,23	15,27	0,0001
BACS (T общее)	0,408	0,167	0,156	12,31	15,2	0,0001

Таблица П41 – Описание результатов влияния на z и T показатели батареи тестов BACS в группе «респондеров»

Включенные переменные		B	Стандартная ошибка	Бета	t	p
Зависимые переменные	Ковариаты					
BACS (z Башня Лондона)	Длительность заболевания	0,005	0,001	0,435	4,22	0,0001
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	-0,123	-1,18	0,242
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	-0,006	-0,058	0,954
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	0,007	0,063	0,95
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	-0,066	-0,632	0,529
	PANSS	-	-	-0,195	-1,841	0,07
BACS (T Башня Лондона)	Длительность заболевания	0,044	0,016	0,309	2,84	0,006
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	0,048	0,433	0,666
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	-0,069	-0,631	0,53
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	0,084	0,766	0,446
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	0,014	0,13	0,9
	PANSS	-	-	-0,053	-0,466	0,643
BACS (z общее)	PANSS	-	0,013	-0,409	-3,907	0,0001
	Исключенные ковариаты					

	<i>rs6265 BDNF</i>	-	-	0,008	0,08	0,937
	<i>Taq1A DRD2</i>	-	-	-0,072	-0,686	0,495
	<i>Ser9Gly DRD3</i>	-	-	-0,099	-0,936	0,352
	<i>T102C HTR2A</i>	-	-	-0,145	-1,39	0,168
	Длительность заболевания	-	-	0,014	0,127	0,9
BACS (Т общее)	PANSS	- 0,514	0,132	-0,408	-3,899	0,0001
	Исключенные ковариаты					
	<i>rs6265 BDNF</i>	-	-	0,005	0,044	0,965
	<i>Taq1A DRD2</i>	-	-	-0,077	-0,735	0,464
	<i>Ser9Gly DRD3</i>	-	-	-0,099	-0,939	0,351
	<i>T102C HTR2A</i>	-	-	-0,146	-1,398	0,166
	Длительность заболевания	-	-	0,016	0,15	0,881

Таблица П42 – Описание регрессионных моделей влияния предикторов на z и Т показатели батареи тестов BACS в группе пациентов с ТРШ

Зависимые переменные	R	R ²	Скорректированный R ²	Стандартная ошибка оценки	F	p
ВАСС (z Башня Лондона)	0,625	0,391	0,375	0,97	25,02	0,0001
ВАСС (Т Башня Лондона)	0,52	0,27	0,25	13,6	14,45	0,0001
ВАСС (z общее)	0,305	0,093	0,074	1,64	4,83	0,033
ВАСС (Т общее)	0,306	0,093	0,074	16,41	4,84	0,033

Таблица П43 – Описание результатов влияния предикторов влияния на z и T показатели батареи тестов BACS в группе пациентов с ТРШ

Включенные переменные		В	Стандартная ошибка	Бета	t	p
Зависимые переменные	Ковариаты					
BACS (z Башня Лондона)	Длительность заболевания	0,006	0,001	0,625	5,002	0,0001
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	0,128	1,02	0,31
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	0,006	0,05	0,96
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	-0,141	-1,13	0,266
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	-0,23	-1,84	0,08
	<i>CYP2D6*4</i>	-	-	0,179	1,42	0,163
	PANSS	-	-	-0,14	-1,11	0,27
BACS (T Башня Лондона)	Длительность заболевания	0,062	0,016	0,52	3,8	0,0001
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	0,05	0,37	0,72
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	0,2	1,49	0,14
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	0,05	0,394	0,7
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	-0,14	-1	0,33
	<i>CYP2D6*4</i>	-	-	0,24	1,75	0,09
	PANSS	-	-	-0,113	-0,816	0,42
BACS (z общее)	PANSS	-0,051	0,023	-0,305	-2,198	0,033
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	-0,015	-0,109	0,91
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	-0,198	-1,421	0,16
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	-0,035	-0,248	0,81
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	0,031	0,224	0,82
	<i>CYP2D6*4</i>	-	-	0,188	1,33	0,19
	Длительность заболевания	-	-	-0,246	-1,8	0,08
BACS (T общее)	PANSS	-0,515	0,234	-0,306	-2,2	0,033
	Исключенные ковариаты					
	rs6265 <i>BDNF</i>	-	-	-0,019	-0,133	0,9
	Taq1A <i>DRD2</i>	-	-	-0,196	-1,407	0,17
	Ser9Gly <i>DRD3</i>	-	-	-0,033	-0,238	0,813
	T102C <i>HTR2A</i>	-	-	0,032	0,226	0,822
	<i>CYP2D6*4</i>	-	-	0,187	1,33	0,19
	Длительность заболевания	-	-	-0,241	-1,77	0,08

Таблица П44 – Описание результатов влияния предикторов на количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» в общей выборке пациентов с шизофренией

Зависимые переменные	R	R2	Скорректированный R2	Стандартная ошибка оценки	F	p
Moderate текущий курс (принудительное включение)	0,424	0,18	0,134	1,51	3,9	0,006
Moderate текущий курс (шаговая вероятность включения)	0,343	0,117	0,105	1,53	9,84	0,002

Таблица П45 – Описание результатов влияния предикторов на количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» при текущем курсе терапии в общей выборке пациентов с шизофренией

Включенные переменные		B	Стандартная ошибка	Бета	t	p
Зависимые переменные	Ковариаты					
Moderate текущий курс	ТРШ	1,155	0,367	0,349	3,148	0,002
	<i>CYP2D6*10</i>	-0,925	0,506	-0,287	-1,83	0,072
	<i>CYP2D6*4</i>	1,131	0,514	0,345	2,202	0,031
	Длительность заболевания	-0,001	0,001	-0,096	-0,868	0,388
Moderate текущий курс	ТРШ	1,135	0,362	0,343	3,137	0,002
	Исключенные переменные					
	<i>CYP2D6*10</i>	-	-	-0,036	-0,329	0,743
	<i>CYP2D6*4</i>	-	-	0,132	1,21	0,23
	Длительность заболевания	-	-	-0,076	-0,679	0,499