

УДК 577.175.823:616.895.87:616.052|465*18/*50|615.214

Для цитирования: Вайман Е.Э., Тумова М.А., Гусейнова З.Т., Хасанова А.К., Ефремов И.С., Шнайдер Н.А., Иванов М.В., Насырова Р.Ф. Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. № 1 (118). С. 41-49. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-41-49](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-41-49)

Влияние однонуклеотидных вариантов генов серотонинергической системы на возникновение проявлений терапевтической резистентности у больных шизофренией

Вайман Е.Э.¹, Тумова М.А.¹, Гусейнова З.Т.¹, Хасанова А.К.², Ефремов И.С.^{1,3}, Шнайдер Н.А.¹, Иванов М.В.¹, Насырова Р.Ф.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

² ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

³ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ

Введение. На протяжении последних лет активно изучается проблема терапевтически резистентной шизофрении, однако этиология данного состояния известна не в полном объеме. Одной из концепций патогенеза шизофрении является генетическая теория, в частности изучающая влияние носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов серотонинергической системы. **Цель исследования:** определение ассоциации и частоты носительства ОНВ гена *HTR2A* rs7997012 (g.64185T>G, g.64185T>C, g.64185T>A) и rs6313 (g.6230C>T, g.6230C>G) с риском развития терапевтически резистентной шизофрении при проведении антипсихотической терапии. **Материалы и методы.** Проспективное исследование выполнено на базе отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. В исследовательскую выборку вошло 103 пациента с параноидной формой шизофрении (F20.0 по МКБ-10) в возрасте 18-50 лет, из них 53 женщины и 50 мужчин. Все пациенты обследованы с помощью шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) в двух точках: в 1-й день и 56-й дни исследования. Также всем пациентам проведено генетическое тестирование на определение носительства изучаемых нами ОНВ гена *HTR2A*. В зависимости от ответа на терапию выделены группы респондеров и нон-респондеров. **Результаты.** Согласно полученным данным исследование было определено, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные. В итоговую модель включена одна значимая переменная – носительство гетерозиготного генотипа СТ ОНВ rs6313 (g.6230C>T) гена *HTR2A*. **Заключение.** Определение генетической предрасположенности пациентов с шизофренией раскрывает механизмы развития терапевтически резистентной шизофрении, а также предоставляет возможность подбора эффективной терапии.

Ключевые слова: шизофрения, терапевтическая резистентность, серотониновые рецепторы, антипсихотические препараты, генетическая предрасположенность.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой совокупность большого количества психопатологических синдромов, таких как позитивные, негативные, когнитивные, аффективные [1]. Следует отличать хроническое течение шизофрении от терапевтически резистентного, поскольку несмотря на хроническое течение шизофрении, достаточно большое количество пациентов хорошо реагируют на антипсихотическую терапию редукцией симптоматики и/или улучшением в разных сферах функционирования [2, 3]. Однако примерно у трети па-

циентов отсутствует ответ на лечение – они считаются терапевтически резистентными [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Несмотря на длительное изучение проблемы терапевтически резистентной шизофрении, этиология данного состояния до конца не известна. Критерии установления диагноза терапевтически резистентной шизофрении говорят о наличии предрасположенности к развитию резистентности у части пациентов [11, 12]. Действительно, если возникновение терапевтически резистентной шизофрении зависит не только от внешних факторов (неадекватность курсов антипсихотической

терапии, инкомпалентность и т.д.), есть возможность не только выделить причину, но и определить предикторы резистентности, в том числе биологические.

Одной из главных концепций патогенеза шизофрении является генетическая теория, которая активно изучается в последние годы. Генетическая предрасположенность к шизофрении может проявляться в виде широкого спектра фенотипических проявлений, начиная от кажущегося нормальным фенотипа (неполная пенетрантность) и заканчивая поведенческими или нейрофизиологическими отклонениями (переменная экспрессивность) и клинически выраженной шизофренией [13].

Ген *HTR2A* кодирует серотонинергические рецепторы 2A типа и расположен на хромосоме 13q14.2 [14]. Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-НТ) является нейротрансмиттером, которому отводится значительное место в нейробиологии из-за его роли во многих физиологических процессах, таких как сон, аппетит, терморегуляция, восприятие боли, секреция гормонов и сексуальное поведение. Показано, что аномалии серотонинергической системы связаны с рядом заболеваний, в частности с психическими расстройствами (шизофренического спектра, депрессия, обсессивно-компульсивное и аффективное) [15]. Пресинаптические ауторецепторы 5-НТ1А на серотонинергических нейронах опосредуют существенное влияние отрицательной обратной связи на возбуждение нейронов, тем самым вызывая ингибирование высвобождения 5-НТ. Постсинаптические 5-НТ1А-рецепторы расположены на разных типах клеток, включая ГАМКергические интернейроны, возбуждающие пирамидные и гранулярные клетки. В ряде работ выявлено, что благодаря модулирующему влиянию на всю серотонинергическую систему и большому распределению в головном мозге, 5-НТ1А-рецептор считается одним из наиболее важных подтипов 5-НТ-рецепторов, поэтому представляет основной интерес при изучении серотонинергической нейротрансмиссии в головном мозге [16, 17]. В соответствии с данными литературы, в различных публикациях представлены противоречивые результаты исследований ассоциации однонуклеотидных вариантов (ОНВ) гена *HTR2A* с эффективностью и безопасностью приема антипсихотиков (АП) у пациентов с шизофренией. Принципиальное значение также имеет констатация нами факта об отсутствии опубликованных материалов исследований, результаты которых отображают влияние ОНВ гена *HTR2A* в динамике терапевтических воздействий у пациентов с шизофренией, проживающих на территории Северо-Западного региона России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение ассоциации и частоты носительства ОНВ гена *HTR2A* rs7997012 (g.64185T>G, g.64185T>C, g.64185T>A) и rs6313 (g.6230C>T, g.6230C>G) с риском развития резистентной шизофрении при проведении антипсихотической терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное 8-недельное исследование проводилось на базе отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. В исследование было включено 103 пациента с параноидной формой шизофрении (F20.0 по МКБ-10) 18-50 лет, из них 53 женщины и 50 мужчин.

Критерии включения: этнические русские пациенты, верифицированный диагноз параноидной формы шизофрении (F20.0) согласно критериям МКБ-10, возраст от 18 до 50 лет, прием АП в режиме монотерапии в рамках стационарного лечения, подписание информированного согласия.

Критерии невключения: возраст моложе 18 лет и старше 50 лет, недееспособность, отказ обследуемого от участия в исследовании, наличие сопутствующих тяжелых острых и хронических соматических заболеваний, требующих постоянной дополнительной терапии, наличие черепно-мозговой травмы в анамнезе, приведшей к госпитализации в течение последних 10 лет, наличие сопутствующей алкогольной и/или наркотической зависимости.

Критерии исключения: отказ испытуемого от участия в исследовании, изменения в терапии, не соответствующие протоколу исследования, ухудшение психического или соматического состояния, приведшие к переводу в другой стационар. В результате 5 пациентов выбыло из исследования в связи с наличием критериев исключения.

Обследование пациентов проводили в соответствии с протоколом, стандартами GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика), Хельсинкской декларации ВМА и нормативными требованиями. Все процедуры выполнялись сертифицированным врачом-психиатром.

Скрининг с последующим включением в исследование осуществлялся в 1-й день поступления пациента в стационар после подписания информированного согласия. У каждого пациента в 1-й день исследования было взято 10 мл венозной крови для генотипирования полиморфных вариантов гена *HTR2A*. Определение аллельных вариантов гена *HTR2A* методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выполнено на базе отделения молекулярно-генетической диагностики Института персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови обследованных пациентов с параноидной шизофренией. Для получения ДНК использовался стандартный фенолхлороформный микрометод. Обязательным условием являлась предварительная заморозка крови. Для генотипирования использовали набор реагентов TaqMan® SNP Genotyping Assay фирмы Applied Biosystems (США). Определение ОНВ rs7997012 и rs6313 гена *HTR2A* проводили методом ПЦР в реальном времени со специфическими праймерами на RealTime ДНК амплификатор StepOnePlu фирмы Applied Biosystems (США). Результаты реакции детектировали с помощью флуоресцентных зондов Taqman, комплементарных полиморфному участку ДНК. Генотипирование полученных образцов ДНК методом ПЦР в режиме реального времени проводилось в отношении всех участников исследовательской выборки.

Оценка тяжести психического состояния пациентов с параноидной шизофренией проводилась с использованием стандартизированного опроса в 1-й и 56-й дни исследования по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS) [18]. Психопатологические симптомы психометрически оценивали на основании полуструктурированного клинического интервью и отчетов медперсонала.

Динамика психического состояния определялась как относительная разница общего балла PANSS (в процентах) в начале и после 8 недель терапии и вычислялась по формуле:

$$\frac{(PANSS_{1-й\ день} - PANSS_{56-й\ день})}{PANSS_{1-й\ день}} \times 100,$$

где PANSS_{1-й день} – общий балл по шкале PANSS при включении в исследование (день 1), PANSS_{56-й день} – общий балл по шкале PANSS по окончании исследования (день 56).

В зависимости от достижения ответа на терапию пациенты были разделены на две группы: респондеров и нон-респондеров. В группу респондеров вошло 74 пациента (36 женщин, 38 мужчин), общий балл PANSS к 56-му дню исследования у них снизился на 20% и более [19]. Группу нон-респондеров составили 29 пациентов (17 женщин, 12 мужчин), у которых не было достигнуто клинически значимых изменений.

Клинико-демографические характеристики групп пациентов представлены в таблице 1. Пациенты в группах значимо не различались по полу, возрасту и длительности заболевания. В момент включения и через 8 недель терапии группы различались по всем подшкалам и общему баллу PANSS, при этом при включении в исследование (день 1) в группе респондеров выявлены более высокие баллы по всем пунктам, тогда как через 8 недель наблюдалась противоположная картина.

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с параноидной формой шизофрении

Параметр	Респондеры	Нон-респондеры	Критерий статистического различия
Возраст средний (лет)	27,5 (14)	28(11)	W=1095, p=0,875
Пол	36 женщин 38 мужчин	17 женщин 12 мужчин	$\chi^2=0,478$, p=0,489
Длительность заболевания (недель)	7(9)	6(6)	W=1112, p=0,777
PANSS, общий балл (день 1)	95,73(13,49)	83,34(11,85)	t=4,585, p=2,472e-05
Балл по Р-подшкале PANSS (день 1)	20(6)	18(4)	W=1382,5, p=0,023
Балл по N-подшкале PANSS (день 1)	24(6,75)	21(4)	W=1439, p=0,007
Балл по G-подшкале PANSS (день 1)	50,46(8,31)	42,79(6,49)	t=4,964, p=5,236e-06
PANSS, общий балл (день 56)	59(13)	68(11)	W=549, p=0,0001
Балл по Р-подшкале PANSS (день 56)	13(2)	15(2)	W=570,5, p=0,0002
Балл по N-подшкале PANSS (день 56)	14(4)	18(6)	W=607, p=0,001
Балл по G-подшкале PANSS (день 56)	32(9)	36(8)	W=651, p=0,001

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы SPSS Statistics 20.0 и языка программирования R (версия 4.2.1). В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение – M(σ), медиана и межквартильный размах – Md(IQR). Распределение количественных переменных определялось с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения данных количественные переменные

сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента или W-критерия Вилкоксона. Для сравнения качественных переменных применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные итоговые показатели распределения однонуклеотидных вариантов rs7997012

и rs6313 гена *HTR2A* в зависимости от достигнутого ответа на терапию представлены в таблице 2.

Т а б л и ц а 2. Распределение частоты встречаемости генотипов и аллельных вариантов ОНВ rs7997012 и rs6313 гена *HTR2A* в независимых группах пациентов с разным ответом на терапию

ОНВ	Генотип Аллели	Группы сравнения				Chi- квадрат	p-value	ОШ, абс.	95% ДИ
		Респондеры (n=74)		Нон-респондеры (n=29)					
		Абс	%	Абс	%				
rs7997012	ТТ	24	32	7	24	1,495	0,474	1,51	0,57-4,02
	ТС	31	42	16	55			-	-
	СС	19	26	6	21			1,32	047-3,74
	Т	79	53	30	52	0,046	0,831	1,069	0,58-1,963
	С	69	47	28	48				
rs6313	СС	32	43	6	21	6,27	0,043*	2,92	1,06-8,01
	СТ	31	42	20	69			-	-
	ТТ	11	15	3	10			1,51	039-5,87
	С	95	64	32	55	1,433	0,232	1,456	0,77-2,699
	Т	53	36	26	45				

Примечание. ОНВ – однонуклеотидный вариант, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Прогностическая модель риска неэффективности ответа на терапию (иными словами, формирование проявлений терапевтической резистентности) была построена с применением метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуются как категориальные.

В итоговую модель была включена только одна значимая переменная – носительство гетерозиготного генотипа СТ ОНВ rs6313 (g.6230C>T) гена *HTR2A*. Модель объясняет 8,4% вариации зависимой переменной (R-квадрат Нэйджелкера). Модель правильно классифицировала 71,8% случаев. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Модель независимой переменной у пациентов с параноидной формой шизофрении

Показатель	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст, св	p	Exp (В)
rs6313, СТ	1,125721	0,465	5,85	1	0,016	3,082
Константа	-1,563976	0,367	18,204	1	0,000	0,209

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты собственного исследования продемонстрировали значительную ассоциацию гетерозиготного генотипа СТ ОНВ rs6313 (g.6230C>T) с риском развития резистентной к АП шизофрении.

В научной литературе отсутствуют данные исследований именно ОНВ rs6313 (g.6230C>T) гена *HTR2A* при ответе на терапию у больных шизофренией. Опубликованы данные об ассоциации генотипа Т/Т ОНВ *HTR3A* rs1062613 с увеличением суточной дозы антипсихотика, которую пациенты японской популяции получали во время поддерживающей терапии [20]. В российской популяции проведен ряд фармакогенетических исследований генов серотонинергической системы при антипсихотик-индуцированных двигательных (тардивная дискинезия), метаболических и нейроэндокринных (гиперпролактинемия) побочных эффектах [21, 22, 23, 24]. Гораздо больше опубликовано работ по изучению вклада ОНВ rs6311 в развитие шизофрении. В метаанализе обнаружена связь между ОНВ rs6311 и шизофренией

в большинстве оцениваемых субпопуляций населения Китая [25]. В исследовании с участием европейского населения выявлена значительная связь между аллелем С ОНВ rs6313 и шизофренией [26]. Другой метаанализ выявил сильную корреляцию между rs6313 и шизофренией у европеоидов [27]. Анализ частоты аллелей в популяции ханьцев в Китае выявил преобладание аллеля Т над аллелем С (rs6313) у пациентов с шизофренией [28]. Авторами из Кореи (n=93) не обнаружено существенной разницы между частотами генотипов rs6313 и шизофренией [29]. В исследовании турецкой популяции (102 пациента и 107 человек из контрольной группы) не установлено корреляции между шизофренией и частотами генотипов любого из ОНВ rs6313 [30]. Выявлена положительная корреляция между частотами генотипа rs6313 и шизофренией в когорте японского населения [31]. Однако не обнаружено связи между rs6313 и шизофренией в аналогичном исследовании, но с использованием большей популяции из Японии (острова Кюсю) [32].

ОНВ rs6313 является результатом синонимичных мутаций, которые могут приводить к функциональной недостаточности на уровне мРНК и нарушению транскрипционной активности. Предполагается, что у людей синонимичные мутации приводят к недостаточному синтезу белка, вызванному функционально дефектной РНК [33]. Показано, что аллель С rs6313 связан с более низким уровнем мРНК и более низкой экспрессией белка, чем аллель Т, что возможно, может объяснить преобладающее появление аллеля С (и генотипа СС) у больных шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление биомаркеров терапевтически резистентного течения шизофрении может внести ясность в проблему этиологии и патогенеза расстройств данного спектра. Раннее выявление таких пациентов позволит более строго придерживаться алгоритма проводимой терапии, а также вводить противорезистентные методы на более раннем этапе, тем самым снижая риск дезадаптации и, соответственно, инвалидизации таких пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Совместное исследование проведено согласно этическим стандартам медицинских исследований, разработанным Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № ЭК-И-120/19 от 24.10.2019).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках комплексного изучения клинико-патогенетических аспектов эндогенных психических расстройств с разработкой приоритетных персонализированных методов противорезистентной терапии, что соответствует основным направлениям НИР в рамках выполнения Госзадания ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition: DSM-5™. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2013
2. Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, Dube KC, Ganey K, Giel R, an der Heiden W, Holmberg SK, Janca A, Lee PW, León CA, Malhotra S, Marsella AJ, Nakane Y, Sartorius N, Shen Y, Skoda C, Thara R, Tsirkin SJ, Varma VK, Walsh D, Wiersma D. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2001 Jun;178:506-17. doi: 10.1192/bjp.178.6.506. PMID: 11388966.
3. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Цукарзи Э.Э. Стандартизированные клинико-функциональные критерии ремиссии при шизофрении: метод. указания. М., 2017. 73 с. Mosolov SN, Potapov AV, Tsukarzi EE. Standardized clinical and functional criteria for remission in schizophrenia: guidelines. Moscow, 2017:73 (in Russian).
4. Elkis H. Treatment resistant schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):511-533.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2 Suppl):1-56. PMID: 15000267.
6. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2011 May;25(5):567-620. doi: 10.1177/0269881110391123. PMID: 21292923.
7. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull*. 2015 Jun;114(1):169-79. doi: 10.1093/bmb/ldv017. Epub 2015 May 8. PMID: 25957394.
8. Lieberman J.A., Scott Stroup T., Perkins D.O., eds. Natural history and predictors of clinical outcome. In: *Textbook of schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2006:289-301.
9. Хасан А., Фалкай П., Воброк Т., Либман Д., Глентой Б., Гаттаз В.Ф., Меллер Х-Ю., Мосолов С.Н. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP). Обновленная редакция 2012 г. по терапии острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев. Современная терапия психических расстройств. 2013, S1. С. 3-40. Khasan A, Falkai P, Vobrok T, Lieberman D, Glentoy B, Gattaz VF, Meller Kh-Yu, Mosolov SN. World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) Biological therapy guidelines for schizophrenia. Updated 2012 edition on the treatment of acute schizophrenia and treatment-resistant cases. *Modern Therapy of Mental Disorders*. 2013, S1:3-40 (in Russian).
10. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Психофармакотерапия шизофрении. Психиатрия: национальное руководство. Ред.: Александровский Ю.А., Незнанов Н.Г. М., 2021. С. 252-278. Mosolov SN, Tsukarzi EE. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. *Psychiatry: a national handbook*. Alexandrovsky YuA, Neznanov NG, eds. Moscow, 2021:252-278 (in Russian).
11. Howes OD, McCutcheon R, Agid O. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and

- Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
12. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, Elkis H, Hatta K, Giegling I, Kane JM, Kayo M, Lambert M, Lin CH, Möller HJ, Pelayo-Terán JM, Riedel M, Rujescu D, Schimmelmann BG, Serretti A, Correll CU, Leucht S. Early improvement as a predictor of later response to antipsychotics in schizophrenia: a diagnostic test review. *Am J Psychiatry*. 2015 Jul;172(7):617-29. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101329. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26046338.
 13. Joober R, Boksa P, Benkelfat C, Rouleau G. Genetics of schizophrenia: from animal models to clinical studies. *J Psychiatry Neurosci*. 2002 Sep;27(5):336-47. PMID: 12271789; PMCID: PMC161676.
 14. OMIM. 5-Hydroxytryptamine receptor 2A; HTR2A URL: <https://www.omim.org/entry/182135?search=HTR2A&highlight=htr2a>
 15. Popova NK, Naumenko VS. 5-HT_{1A} receptor as a key player in the brain 5-HT system. *Rev Neurosci*. 2013;24(2):191-204. doi: 10.1515/revneuro-2012-0082. PMID: 23492554.
 16. Haleem DJ. 5-HT_{1A} receptor-dependent control of nigrostriatal dopamine neurotransmission in the pharmacotherapy of Parkinson's disease and schizophrenia. *Behav Pharmacol*. 2015 Feb;26(1-2):45-58. doi: 10.1097/FBP.000000000000123. PMID: 25503261.
 17. Razakarivony O, Newman-Tancredi A, Zimmer L. Towards in vivo imaging of functionally active 5-HT_{1A} receptors in schizophrenia: concepts and challenges. *Transl Psychiatry*. 2021 Jan 7;11(1):22. doi: 10.1038/s41398-020-01119-3. PMID: 33414418; PMCID: PMC7791062.
 18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.
 19. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017 Mar 1;174(3):216-229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
 20. Ji X, Takahashi N, Saito S, Ishihara R, Maeno N, Inada T, Ozaki N. Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. *Neurosci Lett*. 2008 Apr 18;435(2):95-8. doi: 10.1016/j.neulet.2008.01.083. Epub 2008 Feb 16. PMID: 18359159.
 21. Al Hadithy AF, Ivanova SA, Pechlivanoglou P, Semke A, Fedorenko O, Kornetova E, Ryadovaya L, Brouwers JR, Wilffert B, Bruggeman R, Loonen AJ. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Apr 30;33(3):475-81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010. PMID: 19439249.
 22. Pozhidaev IV, Paderina DZ, Fedorenko OY, Kornetova EG, Semke AV, Loonen AJM, Bokhan NA, Wilffert B, Ivanova SA. 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*. 2020 Apr 24;13:63. doi: 10.3389/fnmol.2020.00063. PMID: 32390801; PMCID: PMC7193905.
 23. Paderina DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Bocharova AV, Mednova IA, Fedorenko OY, Kornetova EG, Loonen AJM, Semke AV, Bokhan NA, Ivanova SA. Genetic Polymorphisms of 5-HT Receptors and Antipsychotic-Induced Metabolic Dysfunction in Patients with Schizophrenia. *J Pers Med*. 2021 Mar 5;11(3):181. doi: 10.3390/jpm11030181. PMID: 33807811; PMCID: PMC7999828.
 24. Ivanova SA, Osmanova DZ, Freidin MB, Fedorenko OY, Boiko AS, Pozhidaev IV, Semke AV, Bokhan NA, Agarkov AA, Wilffert B, Loonen AJ. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Apr;18(3):239-246. doi: 10.1080/15622975.2016.1224926. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27654063.
 25. Gu L, Long J, Yan Y, Chen Q, Pan R, Xie X, Mao X, Hu X, Wei B, Su L. HTR2A-1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: a meta-analysis. *J Neurosci Res*. 2013 May;91(5):623-33. doi: 10.1002/jnr.23180. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23404241.
 26. Williams J, Spurlock G, McGuffin P, Mallet J, Nöthen MM, Gill M, Aschauer H, Nylander PO, Macciardi F, Owen MJ. Association between schizophrenia and T102C polymorphism of the 5-hydroxytryptamine type 2a-receptor gene. European Multicentre Association Study of Schizophrenia (EMASS) Group. *Lancet*. 1996 May 11;347(9011):1294-6. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90939-3. PMID: 8622505.
 27. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT_{2a} receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Mar 1;67(1):53-62. doi: 10.1016/s0920-9964(03)00183-x. PMID: 14741324.
 28. Chen CH, Lee YR, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ. Lack of allelic association between 102T/C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene and schizophrenia in Chinese. *Psychiatr Genet*. 1997 Spring;7(1):35-8. doi: 10.1097/00041444-199700710-00005. PMID: 9264136.
 29. Lee SK, Wang SK, Chee IS, Lee YH, Shin SC. No association between 102T/C and 452His/Tyr polymorphisms of 5-HT_{2A} receptor gene and schizophrenia in Korean population. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 1999;38:147-55.

30. Yildiz SH, Akilli A, Bagcioglu E, Ozdemir Erdogan M, Coskun KS, Alpaslan AH, Subasi B, Arıkan Terzi ES. Association of schizophrenia with T102C (rs6313) and 1438 A/G (rs6311) polymorphisms of HTR2A gene. *Acta Neuropsychiatr.* 2013 Dec;25(6):342-8. doi: 10.1017/neu.2013.22. PMID: 25287874.
31. Inayama Y, Yoneda H, Ishida T et al. An association between schizophrenia and a serotonin receptor DNA marker (5HTR2). *Neuropsychopharmacology.* 1994;10:56.
32. Shinkai T, Ohmori O, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Abe K. Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT2a receptor gene and schizophrenia in Japan. *Hum Hered.* 1998 Jul-Aug;48(4):212-5. doi: 10.1159/000022803. PMID: 9694252.
33. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC, Sanders-Bush E. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biol Psychiatry.* 2007 Jan 15;61(2):167-73. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.12.018. Epub 2006 May 12. PMID: 16697352.

Поступила в редакцию 09.01.2023
Утверждена к печати 24.02.2023

Вайман Елена Эдуардовна, младший научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0001-6836-9590. e-mail vaimanelenadoc@gmail.com

Тумова Марианна Анатольевна, младший научный сотрудник 1-го отделения биологической терапии психических больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-3418-8596. e-mail marianna_tumova@mail.ru

Гусейнова Зумруд Тахсинбековна, младший научный сотрудник 1-го отделения биологической терапии психических больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-6737-5486. e-mail zumaguseinova14@mail.ru

Хасанова Айпери Кылычбековна, психиатр, ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-5391-0786. e-mail abdyrahmanova_peri@mail.ru

Ефремов Илья Сергеевич, психиатр, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-9994-8656. e-mail efremovilya102@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0002-2840-837X. e-mail NASHnaider@yandex.ru

Иванов Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель 1-го отделения биологической терапии психических больных, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. SPIN-код 4709-5794. Author ID 701575. ORCID iD 0000-0001-7829-2486.

Насырова Регина Фаритовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель Института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. e-mail regina_nmrcpn@mail.com

✉ Иванов Михаил Владимирович, profmikhailivanov@gmail.com

UDC 577.175.823:616.895.87:616.052|465*18/*50|:615.214

For citation: Vaiman E.E., Tumova M.A., Guseinova Z.T., Khasanova A.K., Efremov I.S., Schneider N.A., Ivanov M.V., Nasyrova R.F. Influence of single nucleotide polymorphisms of the serotonergic system genes on the occurrence of therapeutic resistance manifestations in patients with schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2023; 1 (118): 41-49. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1\(118\)-41-49](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2023-1(118)-41-49)

Influence of single nucleotide polymorphisms of the serotonergic system genes on the occurrence of therapeutic resistance manifestations in patients with schizophrenia

**Vaiman E.E.¹, Tumova M.A.¹, Guseinova Z.T.¹, Khasanova A.K.²,
Efremov I.S.^{1,3}, Schneider N.A.¹, Ivanov M.V.¹, Nasyrova R.F.¹**

¹ Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of Russia
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution "Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education" of the Ministry of Health of Russia
Barrikadnaya Street 2/1, building 1, 125993, Moscow, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of Russia
Lenin Street 3, 450000, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In recent years, the problem of treatment-resistant schizophrenia has been actively studied, but the etiology of this condition is not fully clear. One of the concepts of the pathogenesis of schizophrenia is a genetic theory, in particular, studying the influence of the carriage of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the serotonergic system genes. **Objective:** to determine the association and frequency of carriage of the SNP gene HTR2A rs7997012 (g.64185T>G, g.64185T>C, g.64185T>A) and rs6313 (g.6230C>T, g.6230C>G) with risk of development of therapeutically resistant schizophrenia during antipsychotic therapy. **Materials and Methods.** A prospective study was performed based on the Department of Biological Therapy of Mentally Ill of Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of Russia. The study sample included 103 patients with paranoid schizophrenia (F20.0 according to ICD-10) aged 18-50 years, including 53 women and 50 men. All patients were examined using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) at two points: by day 1 and day 56 of the study. Also, all patients underwent genetic testing to determine the carriage of the HTR2A gene under study. Depending on the response to therapy, groups of responders and non-responders were identified. **Results.** According to the findings of the study, it was determined that the dependent variable is dichotomous, and the independent variables are characterized as categorical. The final model included one significant variable – carriage of the heterozygous genotype CT SNP rs6313 (g.6230C>T) of the HTR2A gene. **Conclusion.** Determination of the genetic predisposition of patients with schizophrenia reveals the mechanisms for the development of therapeutically resistant schizophrenia, and also provides an opportunity to select effective therapy.

Keywords: schizophrenia, therapeutic resistance, serotonin receptors, antipsychotics, genetic predisposition.

Received January 09.2023

Accepted February 24.2023

Vaiman Elena E., junior researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6836-9590. e-mail vaimanelenadoc@gmail.com

Tumova Marianna A., junior researcher, the 1st Department of Biological Therapy of the Mentally Ill, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3418-8596. e-mail marianna_tumova@mail.ru

Guseinova Zumrud T., junior researcher, the 1st Department of Biological Therapy of the Mentally Ill, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6737-5486. e-mail zumaguseinova14@mail.ru

Khasanova Aiperi K., psychiatrist, assistant of the Department of Psychiatry, Federal State Budgetary Educational Institution “Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education” of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-5391-0786. e-mail abdyrahmanova_peri@mail.ru

Efremov Ilya S., psychiatrist, assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with Institute of Additional Professional Education courses, “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Russian Federation; researcher of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-9994-8656. e-mail efremovilya102@gmail.com

Schneider Natalya A., D.Sc. (Medicine), Professor, lead researcher, Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-2840-837X. e-mail NAschnaider@yandex.ru

Ivanov Mikhail V., D.Sc. (Medicine), Professor, Head of the 1st Department of Biological Therapy of the Mentally Ill, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. SPIN-code 4709-5794. Author ID 701575. ORCID iD 0000-0001-7829-2486.

Nasyrova Regina F., D.Sc. (Medicine), chief researcher, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology” of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1874-9434. e-mail regina_nmrcpn@mail.com

✉ Ivanov Mikhail V., profmikhailivanov@gmail.com