

© Кайдан М.А. и др., 2023

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции

Мария Андреевна Кайдан¹, Наталья Вячеславовна Захарова¹, Яна Александровна Зоркина^{1,2}, Георгий Петрович Костюк^{1,3,4,5}¹ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия⁵ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, РоссияАвтор для корреспонденции: Мария Андреевна Кайдан, kaydan.maria@yandex.ru

Резюме

Обоснование: резистентная шизофрения, несмотря на применение новых антипсихотиков и методов диагностики, все еще достигает 50% среди всех случаев шизофрении. Поиск новых методов ранней диагностики с помощью персонализированных инструментов генетического анализа представляется актуальным и перспективным в настоящее время. **Цель исследования** — провести анализ ассоциации полиморфизмов COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265 с развитием резистентности у пациентов с шизофренией. **Пациенты и методы:** генетический анализ методом ПЦР в реальном времени проведен у 264 больных шизофренией, обследованных клиническим и психометрическим методами. По итогам проспективного наблюдения больных в течение 6 нед. и анализа эффективности психофармакотерапии все обследованные были разделены на две группы: тех, у кого терапия была эффективна, и пациентов с резистентностью к антипсихотической терапии. **Результаты:** обнаружена значимая ассоциация с неэффективностью психофармакотерапии у больных шизофренией гомозигот в рецессивной модели и гетерозигот в кодоминантной модели полиморфизма rs6265 гена BDNF. **Выводы:** полиморфизм rs6265 гена BDNF может рассматриваться как диагностический маркер развития резистентной шизофрении, однако необходимо дальнейшее изучение этой ассоциации для подтверждения чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: резистентная шизофрения, антипсихотики, эффективность терапии, генетическое тестирование

Финансирование. Исследование проведено за счет средств, выделенных для выполнения работ по госзаданию Департамента здравоохранения г. Москвы по теме «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения психиатрических расстройств на основе стратегий персонализированной медицины».

Для цитирования: Кайдан М.А., Захарова Н.В., Зоркина Я.А., Костюк Г.П. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена DRD3, rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции. *Психиатрия*. 2023;21(7):14–23. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

RESEARCH

UDC 616.89-02-085

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

Search for Association of Polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy in Russian Populations

Maria A. Kaydan¹, Natalia V. Zakharova¹, Yana A. Zorkina^{1,2}, George P. Kostyuk^{1,3,4,5}¹Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia²V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia³Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia⁴Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian Biotechnological University, Moscow, Russia⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, RussiaCorresponding author: Maria A. Kaydan, kaydan.maria@yandex.ru

Abstract

Background: resistant schizophrenia, despite the introduction of new antipsychotics and diagnostic methods, still reaches 50% of cases among all patients with schizophrenia. The search for new methods of early diagnosis using personalized genetic analysis tools seems relevant and promising at the present time. **The aim** of the study was to analyze the associations of polymorphisms COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265 with the development of a therapeutic resistance in patients with schizophrenia. **Patients and methods:** a real-time genetic analysis of 264 patients with schizophrenia examined by clinical and psychometric methods. A prospective follow-up for 6 weeks was carried out with further division of the sample into 2 groups: respondents and patients with resistance based on the evaluation of the effectiveness of psychopharmacotherapy. **Results:** a significant association with the ineffectiveness of psychopharmacotherapy found in patients with schizophrenia being homozygotes in the

recessive model and being heterozygotes in the codominant model of the rs6265 polymorphism of the BDNF gene. **Conclusions:** the rs6265 polymorphism of the BDNF gene can be considered as a diagnostic marker for the development of treatment resistant schizophrenia, but requires further study to confirm sensitivity and specificity.

Keywords: resistant schizophrenia, antipsychotics, genetic test, efficacy of therapy

Funding. The study was carried out at the expense of funds allocated for the implementation of work on state assignment No. 123031600072–3 of the Moscow Department of Health “Molecular genetics and neurophysiological predictors of primary psychotic disorders” dated March 16, 2023.

For citation: Kaydan M.A., Zakharova N.V., Zorkina Y.A., Kostyuk G.P. Search for Association of Polymorphisms rs6280 of the DRD3 Gene, rs4680 of the COMT Gene, rs6265 of the Gene BDNF with Schizophrenia Resistant to Antipsychotic Therapy in Russian Populations. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(7):14–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-7-14-23>

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет количество исследований, посвященных шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, значительно возрастает. Внедрение новых антипсихотических препаратов не приближает решение проблемы резистентности. Результаты метаанализа, проведенного в 2022 г. [1], свидетельствуют о том, что резистентность к антипсихотикам встречается у каждого третьего больного шизофренией.

У пациентов с терапевтически резистентной шизофренией длительное время сохраняются позитивные симптомы, что увеличивает сроки стационарного лечения, частоту регоспитализации и приводит к высоким затратам на лечение, а нарастающие нарушения в когнитивной сфере отражаются в снижении социального и трудового функционирования [2–4].

Важная роль в риске развития терапевтической резистентности отводится наследственной отягощенности. Вероятность развития резистентной шизофрении у родственников пациентов с неэффективностью психофармакотерапии выше, чем у родственников пациентов, страдающих шизофренией, но без проявлений резистентности [5, 6].

Полногеномный анализ генетических ассоциаций (GWAS) показал полигенный характер наследования резистентной шизофрении в 1–4% случаев, о чем свидетельствует опубликованный в 2022 г. метаанализ [7]. Актуальной задачей становится изучение отдельных генетических маркеров риска развития резистентной шизофрении. Поиск решения этой проблемы может быть основан на оценке значимости полиморфизмов генов, участвующих в патогенезе заболевания или определяющих действие лекарств непосредственно в тканях головного мозга [8–10].

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) играет важную роль в регуляции центральной дофаминергической системы. Часть исследований начиная с 2003 г. связывали генотип A/A (Met/Met) полиморфизма rs4680 с неэффективностью назначенной психофармакотерапии [11], в то время как последние полученные результаты говорят об обратном — генотип A/A опосредует эффективность антипсихотиков у пациентов с шизофренией [12–14].

Блокада рецепторов D2 определяет в значительной мере эффективность антипсихотических препаратов,

однако некоторые сопряженные факторы могут модерировать этот процесс. Например, генетические особенности рецептора дофамина D3 детерминируют неэффективность лекарств и развитие резистентной шизофрении. В частности, генотип Ser/Ser полиморфизма rs6280 (Ser9Gly) гена DRD3, по результатам метаанализа 2022 г., ассоциирован с неэффективностью антипсихотической терапии у больных шизофренией из европейской выборки [15].

Ген BDNF (мозговой нейротрофический фактор; brain-derived neurotrophic factor) рассматривается в качестве важного компонента механизма действия антипсихотических препаратов. Считается, что он обеспечивает нейропротекторное действие антипсихотиков [16, 17]. Результаты исследований, направленных на поиск взаимосвязи этого гена и неэффективности психофармакотерапии, неоднозначны. В части работ обнаружена значимая связь между rs6265 гена BDNF и развитием терапевтической резистентности у больных шизофренией [18, 19], однако один из последних метаанализов не подтверждает эту ассоциацию [20].

Неоднозначность полученных ранее результатов, а также недостаточное количество исследований указывают на актуальность и перспективность получения новых данных в этой области для разработки методов выявления резистентной шизофрении на основании генетического анализа.

Целью настоящего исследования был анализ ассоциаций генетических маркеров (COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выборку составили 264 пациента (137 мужчин и 127 женщин; средний возраст $32,4 \pm 8,1$ года) из числа госпитализированных в 2018–2020 гг. в стационар круглосуточного типа ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ в связи с развитием острого психоза в диагностических рамках шизофрении (F20 по МКБ-10).

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Протокол исследования составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и является частью исследовательской

программы «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных заболеваний»¹, проводимой в ГБУЗ «ПКБ 1 ДЗМ», одобренной Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований от 14 июля 2017 г. (протокол № 12).

Ethic aspects

All examined patients signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Independent Ethical Committee (protocol # 12 from 14.07.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

Критерии включения:

- диагноз шизофрении (F20);
- острый психоз;
- возраст от 18 до 60 лет включительно;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- зависимость от наркотиков и иных ПАВ (в том числе и алкогольная зависимость);
- органические психические расстройства любого генеза;
- тяжелое соматическое и хроническое неврологическое заболевание в стадии обострения;
- беременность или период лактации;
- отказ от сотрудничества в ходе выполнения процедур исследования.

Для оценки состояния пациентов использовали:

- клинический метод, который включал в себя структурированное диагностическое интервью (Mini-international neuropsychiatric interview, MINI) и анализ медицинской документации;
- психометрический метод (шкала оценки позитивных и негативных синдромов; Positive and negative syndromes scale, PANSS [22]).

Генетический анализ

Взятие крови для генетического анализа проводилось однократно из локтевой вены утром натощак в период с 8:00 до 8:30 утра в пробирки с ЭДТА для последующей транспортировки в лабораторию в течение двух часов при соблюдении требований сохранности материала.

Образцы геномной ДНК получены из лимфоцитов периферической крови с помощью автоматической экстракции ДНК в автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков (QIAGEN QIAcube) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию ДНК и качество образца оценивали спектрофотометром (NanoVue, GE Healthcare). Полученные образцы ДНК нормализовали в TE-буфере до конечной концентрации 4 нг/мкл в формате 384-луночного планшета. Все SNP (Single nucleotide polymorphism; однонуклеотидные полиморфизмы)

были типизированы с использованием предварительно разработанных тестов генотипирования TaqMan SNP (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США). Анализы ПЦР и аллельной дискриминации проводили с использованием QuantStudio 5 в режиме реального времени системы ПЦР (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США).

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Jamovi. Показатели психометрических шкал и клинко-динамические характеристики проанализированы методом t-теста с указанием числа степени свободы (df), параметра теста t (t) и доверительного интервала 95% (95% CI). Для сравнения результатов лабораторно-молекулярных показателей в группах, разделенных в зависимости от пола, использовали критерий Манна–Уитни (U-критерий) с расчетом всех показателей теста. Анализ генетических данных проводился с использованием сервиса SNPStats. Методом логистической регрессии оценивали различия в частотах встречаемости генотипов между двумя группами пациентов. Во всех тестах статистически значимыми считали данные при двустороннем значении $p < 0,05$.

Проводимая терапия

Дизайн проспективного исследования предполагал формирование двух групп пациентов, получавших антипсихотики (АП) в ходе проспективного наблюдения в течение 6 нед.

Группу I (эффективность АП) составили 152 пациента (70 мужчин и 82 женщины; средний возраст $31 \pm 8,7$ года), у которых антипсихотическая терапия в адекватных дозировках была эффективна в течении 6 нед.

Группу II (резистентность к АП) представляли 112 пациентов (67 мужчин и 45 женщин; средний возраст $34,2 \pm 9,8$ года), получивших в течении 6 нед. два неэффективных курса лечения антипсихотиками в адекватных дозировках (не менее 600 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте).

Для оценки эффективности антипсихотической терапии у всех пациентов, включенных в исследование, принят порог снижения общего балла PANSS на 19–28% в течение первых 6 нед. с момента начала лечения [23]. Определение случаев как резистентных к терапии отвечало адаптированным под исследование критериям рабочей группы по резистентности (Treatment Response and Resistance in Psychosis, TRRIP, Treatment-Resistant Schizophrenia Working Group) [24] в соответствии с рекомендациями Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) [35]. Среди этих критериев:

- средний уровень тяжести симптомов, оцениваемый по стандартизованным шкалам;
- минимум 6 нед. приема антипсихотика в дозировках от 600 мг в хлорпромазиновом эквиваленте в сутки;
- минимум два курса по 2 нед. разных антипсихотиков (не обязательно разных классов).

¹ Некоторые результаты отдельных фрагментов проекта опубликованы ранее [21].

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп I и II по социально-демографическим показателям
Table 1 Comparative characteristics of groups I and II in terms of social and demographic indicators

	I группа (эффективность АП) /I st group (effectiveness of antipsychotics) n = 152, абс (%)	II группа (резистентность к АП)/II nd group (treatment resistance) n = 112, абс (%)	χ^2 (p)
Распределение по полу/Sex distribution			
Мужчины/Males	70 (46)	67 (59,8)	4,44 (0,035)
Женщины/Females	82 (54)	45 (40,2)	
Семейное положение/Marital status			
В браке/Married	24 (15,8)	14 (12,5)	
Разведены/Divorced	16 (10,5)	9 (8)	1,19 (0,552)
Никогда не состоял(а) в браке/Single (never married)	112 (73,7)	89 (79,5)	
Уровень образования/Education level			
Неполное среднее/Incomplete secondary	8 (5,3)	6 (5,4)	
Среднее/Secondary	25 (16,5)	25 (22,3)	
Среднее специальное/Secondary special	44 (28,9)	28 (25)	2,41 (0,790)
Незаконченное высшее/Incomplete higher	27 (17,7)	19 (16,9)	
Высшее/Higher	47 (30,9)	32 (28,6)	
Два и более высших/Two or more higher	1 (0,7)	2 (1,8)	
Трудовой статус/Employment status			
Учащийся/Student	18 (11,8)	6 (5,4)	
Работающий/Employed	35 (23)	14 (12,5)	9,41 (0,009)
Безработный/Unemployed	99 (65,2)	92 (82,1)	

Таблица 2. Сравнительная характеристика группы I и II по клинико-динамическим показателям
Table 2 Comparative characteristics of groups I and II in terms of clinical and dynamic parameters

	I группа (эффективность АП)/ I st group (effectiveness of antipsychotics ср. знач. $\pm$ ст. откл./Me [Q1; Q3])	II группа (резистентность к АП)/ II nd group (treatment resistance) ср. знач. $\pm$ ст. откл./Me [Q1; Q3])	p
Средний возраст на момент исследования/Mean age	31 $\pm$ 8,7	34,3 $\pm$ 9,8	0,007
Инвалидность/Disability, абс. (%)	52 (34,2)	68 (60,7)	< 0,001
Продолжительность госпитализации, дни/Duration of hospitalization, days	27,6 $\pm$ 6,1	47 $\pm$ 10,8	< 0,001
Средний возраст дебюта заболевания, лет/Mean onset age, years	23,2 $\pm$ 5	19,2 $\pm$ 5,1	< 0,001
Средняя длительность нелеченного психоза, мес./Mean duration of untreated psychosis, months	5 $\pm$ 2,8	15 $\pm$ 13,9	< 0,001
Количество госпитализаций за последние 5 лет/Number of admissions for last 5 years	1,7 $\pm$ 0,8	3,1 $\pm$ 2,3	< 0,001

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ социально-демографических характеристик двух групп обнаружил некоторые статистически значимые различия (табл. 1). Так, доля мужчин значимо выше (60%) в группе, где терапия антипсихотиками была неэффективна, в то время как среди тех, у кого терапия дала результат, преобладали лица женского пола (54%). В группе I (эффективность АП) доля учащихся (11,8%) и работающих (23,0%) значимо отличается от группы резистентных пациентов (5,4 и 12,5% соответственно), так же как и неработающих (65,2% и 82,1%), что говорит о выраженном снижении социально-трудового

функционирования у пациентов с резистентностью к терапии.

При оценке клинико-динамических показателей в двух группах больных выявлены различия по всем исследуемым параметрам. Дебют заболевания у пациентов с резистентной шизофренией приходился на более ранний возраст, так же как и первая госпитализация в психиатрический стационар. Ожидается, длительность болезни выше в группе пациентов, где терапия неэффективна. Подобные результаты могут указывать на изначальную предрасположенность к неблагоприятному течению заболевания у группы II.

Анализ динамики состояния, проведенный психометрическим методом ретроспективно, то есть после

Таблица 3. Результаты психометрического исследования пациентов группы I и II при поступлении
Table 3 Results of psychometric study of patients of groups I and II at admission

Шкала	I группа (эффективность АП)/I st group (effectiveness of antipsychotics) ср. знач ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	II группа (резистентность к АП)/II nd group (treatment resistance) ср. знач ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	p [95% CI]
PANSS общий/total	115 ± 11,2 (116 [109; 121])	132 ± 13,4 (132 [123; 143])	< 0,001 [–20,00; –14,000]
PANSS P	30,2 ± 5,8 (32 [27,5; 34])	32,6 ± 4,9 (33 [31; 37])	0,002 [–3,00; –1,000]
PANSS N	23,3 ± 6,6 (22 [18; 29])	33,1 ± 5,6 (32 [29; 36])	< 0,001 [–12,00; –9,000]
PANSS GP	61,7 ± 6,3 (62 [58; 66])	66,7 ± 7,4 (68 [61; 72])	< 0,001 [–7,00; –4,000]

Таблица 4. Результаты психометрического исследования пациентов группы I и II через 6 нед.
Table 4 Results of psychometric study of patients of groups I and II after 6 weeks

Шкала	I группа (эффективность АП)/I st group (effectiveness of antipsychotics) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	II группа (резистентность к АП)/II nd group (treatment resistance) ср. знач. ± ст. откл./Me [Q1; Q3]	p [95% CI]
PANSS общий/total	71 ± 14,2 (68 [60; 82,5])	105 ± 14,7 (104 [95; 112])	< 0,001 [–39,00; –31,00]
PANSS P	14,9 ± 3,7 (14 [12,8; 16])	26,5 ± 3,2 (27 [25; 29])	0,002 [–13,00; –11,00]
PANSS N	20,9 ± 6,4 (19,5 [15; 26])	33,1 ± 6,2 (22,5 [26; 35])	< 0,001 [–12,00; –9,000]
PANSS GP	35,2 ± 6,4 (34 [30,8; 40])	47,5 ± 8 (46 [42,8; 52])	< 0,001 [–14,00; –11,00]

Таблица 5. Распределение аллелей и тест на равновесие Харди–Вайнберга
Table 5 Alleles distribution and Hardy–Weinberg equilibrium test

SNP	Группа I (эффективность АП)/ I st group (effectiveness of antipsychotics)	Группа II (резистентность к АП)/II nd group (treatment resistance)	Тест на равновесие Харди–Вайнберга (<i>p</i> -значение)/Test for Hardy– Weinberg equilibrium (<i>p</i> -value)
COMT rs4680			
A/A	41 (27%)	37 (33%)	0,32
A/G	73 (48%)	52 (46,4%)	
G/G	38 (25%)	24 (20,6%)	
DRD3 rs6280			
C/C	17 (11,2%)	8 (7,1%)	0,22
C/T	54 (35,5%)	44 (39,3%)	
T/T	81 (53,3%)	60 (53,6%)	
BDNF rs6265			
C/C	97 (63,8%)	83 (74,1%)	0,18
C/T	51 (33,5%)	29 (25,9%)	
T/T	4 (2,7%)	0 (0%)	

дифференциации выборки на две группы, выявил статистически значимые различия показателей тяжести состояния по общему баллу шкалы PANSS, а также отдельно по всем ее подшкалам: негативной, позитивной и общей психопатологии (табл. 3).

В частности, надо отметить более выраженную тяжесть как позитивной, так и негативной симптоматики у резистентных больных, что может указывать на изначально неблагоприятный характер течения заболевания.

Далее представлена табл. 4, где показаны динамика изменения балла PANSS спустя 6 нед. на фоне

проводимой психофармакотерапии. Так, в группе I, где терапия была эффективна, общий балл PANSS снизился на 53% через 6 нед., в то время как в группе II, где терапия была неэффективна, — только на 26,5%.

Значительно более высокий балл позитивных симптомов может указывать на неполную редукцию продуктивной симптоматики у больных группы II, а стабильно высокий балл негативных симптомов связан с большей длительностью заболевания, а также с неблагоприятным прогнозом.

Таблица 6. Сравнение отношения шансов (OR) для четырех моделей наследования признака исследованных полиморфных локусов в двух группах**Table 6** Comparison of the odds ratio (OR) for four models of trait inheritance of the studied polymorphic loci in 2 groups

Ген (SNP)	Генотип/ Genotype	Кодоминантная/ Codominant OR (95% ДИ)	Доминантная/ Dominant OR (95% ДИ)	Рецессивная/ Recessive OR (95% ДИ)	Аддитивная/ Additive OR (95% ДИ)
COMT rs4680	A/A	1,00	1,00		
	A/G	0,78 (0,44–1,39)			0,92 (0,56–1,5)
	G/G	0,70 (0,36–1,38)		0,81 (0,45–1,45)	
	A/G-G/G		0,76 (0,44–1,29)		
	A/A-A/G			1,00	
	A/A-G/G				1,00
	Аллель А				
	Аллель G				
	p-value	0,55	0,3	0,48	0,29
DRD3 rs6280	C/C	0,63 (0,25–1,55)		0,61 (0,25–1,46)	
	C/T	1,09 (0,65–1,83)			1,16 (0,70–1,93)
	T/T	1,00	1,00		
	C/T-C/C		0,98 (0,60–1,59)	1,00	
	T/T-C/T				1,00
	T/T-C/C				
	Аллель C/Allel C				
	Аллель T/Allel T				
	p-value	0,4	0,92	0,25	0,57
BDNF rs6265	C/C	1,00	1,00		
	C/T	0,66 (0,38–1,13)		0,69 (0,40–1,18)	0,58 (0,35–0,97)
	T/T				
	C/T-T/T		0,61 (0,36–1,04)	1,00	
	C/C-C/T		1,00		
	Аллель C/Allel C				
	Аллель T/Allel T				
	p-value	0,033	0,068	0,034	0,034

Анализ психофармакотерапевтического вмешательства также выявил различия к подходам лечения в группах. В группе I, где АП эффективны, средние суточные дозировки антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте равнялись 381,4 мг/сут при монотерапии и 463 мг/сут в схемах аугментации, в группе же резистентных больных дозы достигали 700 мг/сут и 794 мг/сут соответственно. Важно отметить, что в группе I монотерапия применялась в 82,9% случаев, в группе с резистентностью предпочтение отдавалась сочетанным схемам (80,4%). Таким образом, можно сказать, что подход к терапии значимо ($p < 0,05$) отличался в связи с разной эффективностью лечения в группах.

Генетический анализ

В ходе исследования 264 образца генотипированы по трем генетическим маркерам (COMT rs4680, DRD3 rs6280, BDNF rs6265). Распределение аллелей соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 5).

Анализ проводили для четырех моделей наследования признака: аддитивной, доминантной, рецессивной и кодоминантной (табл. 6).

Статистически значимых различий по встречаемости генотипов COMT rs4680 и DRD3 rs6280 в сравниваемых двух группах больных обнаружить не удалось.

Однако для гомозигот в рецессивной модели и для гетерозигот в кодоминантной модели полиморфизма BDNF rs6265 ассоциация показана с вероятностью $p = 0,033$. Данный результат не смог пройти тест множественных сравнений, что может быть связано с ограничениями данного исследования: малый объем выборки, недостаточная представленность генотипа T/T. Однако можно предположить, что однонуклеотидный полиморфизм BDNF rs6265 потенциально ассоциирован с резистентной шизофренией, что может быть подтверждено при исследованиях на больших выборках пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дизайн и методология исследования направлены на проверку гипотезы об ассоциации риска развития шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, с генетическими вариациями rs6280 гена DRD3,

rs4680 гена COMT, rs6265 гена BDNF. Перечисленные полиморфизмы подробно изучены в ходе клинико-генетических работ, результаты которых порой противоречивы, а выводы неоднозначны [12, 13, 15, 20].

Результаты клинического и психометрического обследования пациентов в работе согласуются с общепринятыми представлениями о том, что пациенты с резистентной шизофренией поступают в стационар в более тяжелом психическом состоянии (оценка шкалы PANSS при поступлении) [25] и нуждаются в высоких дозах антипсихотиков, в том числе и за счет аугментации [25–27], т.е. дифференциация двух групп для сравнения адекватна поставленной цели, исходя из гипотезы.

В ходе анализа полученных данных гипотеза частично подтвердилась, однако следует начать обсуждение с отрицательных результатов — из трех выбранных полиморфизмов значимость не подтвердилась для двух (rs4680 гена COMT и rs6280 гена DRD3), что противоречит выводам проведенных ранее исследований. Так, отсутствие значимости полиморфизма rs4680 гена COMT у пациентов с резистентной шизофренией в настоящем исследовании идет вразрез с данными некоторых первых публикаций результатов изучения этого маркера, обозначивших его прогностическую ценность для оценки риска резистентности [28], и отдельных современных работ, в которых указанный полиморфизм в значительной мере опосредует эффективность антипсихотиков [29] и других методов психофармакотерапии [30].

Одновременно полученные нами результаты реплицируют сообщения об отсутствии значимости этого маркера у пациентов европейской [31] и латиноамериканской [32] выборки.

По результатам настоящего исследования не подтверждена значимость ассоциации варианта rs6280 (Ser9Gly) гена DRD3 с отсутствием антипсихотического эффекта у пациентов с шизофренией, о которой сообщалось в метаанализе 2022 г. [15].

Подтверждение первоначальной гипотезы относится к определению значимости полиморфизма rs6265 гена BDNF в ассоциации с риском развития резистентной шизофрении (без поправки на множественные сравнения), что реплицирует результаты исследований, проведенных по сходной методологии с учетом резистентности к различным антипсихотикам [18, 33]. Однако следует признать, что такие выводы не соответствуют результатам метаанализов с охватом 2641 [34] и 3774 [20] больных с резистентной шизофренией, согласно которым не обнаруживается ассоциации полиморфизма rs6265 гена BDNF с характером ответа на антипсихотическую терапию.

Указанные противоречия можно объяснить несколькими причинами. Во-первых, при проведении подобных исследований необходимо принимать во внимание риск развития сверхчувствительности к дофамину при приеме антипсихотиков в высоких дозировках. Учитывая разницу суточных доз назначений у пациентов, реагирующих на лечение, и у больных

с признаками резистентности к терапии, как показано в проведенном исследовании, речь идет о диапазоне, составляющем в среднем 200–400 мг/сут в хлорпромазиновом эквиваленте (ХЭ). Во-вторых, как и в большинстве работ, не проводился анализ нежелательных явлений, вызванных антипсихотиками, прежде всего экстрапирамидной симптоматики, зачастую определяющей тактику врачебных назначений. И, наконец, следует отметить, что в исследование включены пациенты, госпитализированные с острым психозом, и поэтому отсутствие ассоциаций на данной выборке не исключает взаимосвязей в других когортах (например, получающих лечение в амбулаторной сети).

Ограничением исследования является тот факт, что оценка эффективности терапии осуществлялась в ходе стандартного лечебного процесса, назначение фармакотерапии проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями лечащим врачом стационара. Другим ограничением этого исследования является относительно небольшое число пациентов, что привело к ограниченной представленности некоторых генотипов после проведения анализа с разбивкой по генотипам. Следовательно, полученные результаты требуют репликации в большей выборке.

ВЫВОДЫ

Обнаруженный генетический вариант полиморфизма rs6265 гена BDNF (C/T) может рассматриваться как диагностический маркер риска развития резистентности у пациентов с шизофренией, однако необходимо воспроизведение полученных результатов на больших выборках.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Siskind D, Orr S, Sinha S, Yu O, Brijball B, Warren N, MacCabe JH, Smart SE, Kisely S. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2022;220(3):115–120. doi: [10.1192/bjp.2021.61](https://doi.org/10.1192/bjp.2021.61) PMID: 35049446.
2. Haycox A. Pharmacoeconomics of long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(Suppl 1):3–16. doi: [10.2165/00019053-200523001-00002](https://doi.org/10.2165/00019053-200523001-00002) PMID: 16416758.
3. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63–76. doi: [10.1097/YIC.0b013e32836508e6](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32836508e6) PMID: 23995856.
4. Iasevoli F, Giordano S, Balletta R, Latte G, Formato MV, Prinziavalli E, De Berardis D, Tomasetti C, de Bartolomeis A. Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric

- conditions and is the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;65:34–48. doi: [10.1016/j.pnpbp.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.08.010) Epub 2015 Aug 25. PMID: 26320028.
5. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):239–265. doi: [10.1016/j.psc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006) Epub 2016 Mar 30. PMID: 27216902.
 6. Crespo-Facorro B, de la Foz VO, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Mata I, Suarez-Pinilla P, Tabares-Seisdedos R, Vázquez-Barquero JL. 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. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;44:162–167. doi: [10.1016/j.pnpbp.2013.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.009) Epub 2013 Feb 20. PMID: 23435091.
 7. Smart SE, Agbedjro D, Pardiñas AF, Ajnakina O, Alameda L, Andreassen OA, Barnes TRE, Berardi D, Camporesi S, Cleusix M, Conus P, Crespo-Facorro B, D'Andrea G, Demjaha A, Di Forti M, Do K, Doody G, Eap CB, Ferchiou A, Guidi L, Homman L, Jenni R, Joyce E, Kas-soumeri L, Lastrina O, Melle I, Morgan C, O'Neill FA, Pignon B, Restellini R, Richard JR, Simonsen C, Španiel F, Szöke A, Tarricone I, Tortelli A, Üçok A, Vázquez-Bourgon J, Murray RM, Walters JTR, Stahl D, MacCabe JH. Clinical predictors of antipsychotic treatment resistance: Development and internal validation of a prognostic prediction model by the STRATA-G consortium. *Schizophr Res*. 2022;250:1–9. doi: [10.1016/j.schres.2022.09.009](https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.09.009) Epub 2022 Oct 12. PMID: 36242784; PMCID: PMC9834064.
 8. Facal F, Costas J. Polygenic risk scores for schizophrenia and treatment resistance: New data, systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2023;252:189–197. doi: [10.1016/j.schres.2023.01.012](https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.01.012) Epub 2023 Jan 17. PMID: 36657363.
 9. Sagud M, Tudor L, Uzun S, Perkovic MN, Zivkovic M, Konjevod M, Kozumplik O, Vuksan Cusa B, Svob Strac D, Rados I, Mimica N, Mihaljevic Peles A, Nedic Erjavec G, Pivac N. Haplotypic and Genotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Polymorphisms and Treatment Resistance in Schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2018;9:705. doi: [10.3389/fphar.2018.00705](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00705) PMID: 30018555; PMCID: PMC6037851.
 10. Vita A, Minelli A, Barlati S, Deste G, Giacomuzzi E, Valsecchi P, Turrina C, Gennarelli M. Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates. *Front Pharmacol*. 2019;10:402. doi: [10.3389/fphar.2019.00402](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402) PMID: 31040787; PMCID: PMC6476957.
 11. Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;20B(1):35–39. doi: [10.1002/ajmg.b.20023](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20023) PMID: 12815736.
 12. Kaneko H, Miura I, Kanno-Nozaki K, Horikoshi S, Hino M, Yabe H. COMT Val 108/158 Met polymorphism and treatment response to aripiprazole in patients with acute schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1657–1663. doi: [10.2147/NDT.S164647](https://doi.org/10.2147/NDT.S164647) PMID: 29950847; PMCID: PMC6018926.
 13. Nikolac Perkovic M, Sagud M, Zivkovic M, Uzun S, Nedic Erjavec G, Kozumplik O, Svob Strac D, Mimica N, Mihaljevic Peles A, Pivac N. Catechol-O-methyltransferase rs4680 and rs4818 haplotype association with treatment response to olanzapine in patients with schizophrenia. *Sci Rep*. 2020;10(1):10049. doi: [10.1038/s41598-020-67351-5](https://doi.org/10.1038/s41598-020-67351-5) PMID: 32572118; PMCID: PMC7308339.
 14. Prata DP, Gafoor R, Kay V, Arranz M, Munro J, McGuire P. Dopaminergic genes influence early response to atypical antipsychotics in patients with first presentation of psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):566–569. doi: [10.1097/JCP.0b013e31825ec2cb](https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ec2cb) PMID: 22760349.
 15. Liu C, Xu X, Liu X, Zhang T, Li Y, Yan P. DRD3 Ser9Gly polymorphism and treatment response to antipsychotics in schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2022;786:136788. doi: [10.1016/j.neulet.2022.136788](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2022.136788) Epub 2022 Jul 11. PMID: 35835396.
 16. Liu F, Xuan A, Chen Y, Zhang J, Xu L, Yan Q, Long D. Combined effect of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor on neuronal differentiation of neural stem cells and the potential molecular mechanisms. *Mol Med Rep*. 2014;10(4):1739–1745. doi: [10.3892/mmr.2014.2393](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2393) Epub 2014 Jul 18. PMID: 25051506; PMCID: PMC4148384.
 17. Nieto RR, Carrasco A, Corral S, Castillo R, Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review. *Front Psychiatry*. 2021;12:662407. doi: [10.3389/fpsy.2021.662407](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.662407) PMID: 34220575; PMCID: PMC8242210.
 18. Zhang JP, Lencz T, Geisler S, DeRosse P, Bromet EJ, Malhotra AK. Genetic variation in BDNF is associated with antipsychotic treatment resistance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;146(1–3):285–288. doi: [10.1016/j.schres.2013.01.020](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.020) Epub 2013 Feb 19. PMID: 23433505; PMCID: PMC3622803.
 19. Kaur H, Jajodia A, Grover S, Baghel R, Gupta M, Jain S, Kukreti R. Genetic variations of PIP4K2A confer vulnerability to poor antipsychotic response in severely ill schizophrenia patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e102556. doi: [10.1371/journal.pone.0102556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102556) PMID: 25025909; PMCID: PMC4099378.
 20. Huang E, Hettige NC, Zai G, Tomasi J, Huang J, Zai CC, Pivac N, Nikolac Perkovic M, Tiwari AK, Kennedy JL. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(3):269–276. doi: [10.1038/s41397-018-0041-5](https://doi.org/10.1038/s41397-018-0041-5) Epub 2018 Sep 5. PMID: 30181602.

21. Morozova A, Zorkina Y, Pavlov K, Pavlova O, Storozheva Z, Zubkov E, Zakharova N, Karpenko O, Reznik A, Chekhonin V, Kostyuk G. Association of rs4680 COMT, rs6280 DRD3, and rs7322347 5HT2A With Clinical Features of Youth-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2019;10:830. doi: [10.3389/fpsyt.2019.00830](https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00830) PMID: 31798476; PMCID: PMC6863060.
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261) PMID: 3616518.
23. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(Suppl 1):8–14. doi: [10.4088/JCP.13049su1c.02](https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.02) PMID: 24581453.
24. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkins H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Halak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Möller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Üçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174(3):216–229. doi: [10.1176/appi.ajp.2016.16050503](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503) Epub 2016 Dec 6. PMID: 27919182; PMCID: PMC6231547.
25. Moretti PN, Ota VK, Gouvea ES, Pedrini M, Santoro ML, Talarico F, Spindola LM, Carvalho CM, Noto C, Xavier G, Brietzke E, Gadelha A, Bressan R, Mari J, Belangero S. Accessing Gene Expression in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):7000–7008. doi: [10.1007/s12035-018-0876-4](https://doi.org/10.1007/s12035-018-0876-4) Epub 2018 Jan 26. PMID: 29374346.
26. Hotta Y, Ohnuma T, Hanzawa R, Shibata N, Maeshima H, Baba H, Hatano T, Takebayashi Y, Kitazawa M, Higa M, Suzuki T, Arai H. Association study between Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1) and Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):636–639. doi: [10.1016/j.pnpbp.2011.01.011](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.01.011) Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256178.
27. de Bartolomeis A, Prinzivalli E, Callovini G, D'Ambrosio L, Altavilla B, Avagliano C, Iasevoli F. Treatment resistant schizophrenia and neurological soft signs may converge on the same pathology: Evidence from explanatory analysis on clinical, psychopathological, and cognitive variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;81:356–366. doi: [10.1016/j.pnpbp.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.002) Epub 2017 Sep 5. PMID: 28887181.
28. Illi A, Mattila KM, Kampman O, Anttila S, Roivas M, Lehtimäki T, Leinonen E. Catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(5):429–434. doi: [10.1097/01.jcp.0000088916.02635.33](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000088916.02635.33) PMID: 14520117.
29. Ma J, Zhao M, Zhou W, Li M, Huai C, Shen L, Wang T, Wu H, Zhang N, Zhang Z, He L, Qin S. Association Between the COMT Val158Met Polymorphism and Antipsychotic Efficacy in Schizophrenia: An Updated Meta-Analysis. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(10):1780–1790. doi: [10.2174/1570159X18666201023154049](https://doi.org/10.2174/1570159X18666201023154049) PMID: 33100205; PMCID: PMC8977635.
30. Huang E, Zai CC, Lisoway A, Maciukiewicz M, Felsky D, Tiwari AK, Bishop JR, Ikeda M, Molero P, Ortuno F, Porcelli S, Samochowiec J, Mierzejewski P, Gao S, Crespo-Facorro B, Pelayo-Terán JM, Kaur H, Kukreti R, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Müller DJ, Kennedy JL. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism and Clinical Response to Antipsychotic Treatment in Schizophrenia and Schizo-Affective Disorder Patients: a Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(5):pyv132. doi: [10.1093/ijnp/pyv132](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv132) PMID: 26745992; PMCID: PMC4886669.
31. Terzić T, Kastelic M, Dolžan V, Plesničar BK. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2016;28(2):127–131. PMID: 27287786.
32. Escamilla R, Camarena B, Saracco-Alvarez R, Fresán A, Hernández S, Aguilar-García A. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2981–2987. doi: [10.2147/NDT.S176455](https://doi.org/10.2147/NDT.S176455) PMID: 30464483; PMCID: PMC6223330.
33. Nikolac Perkovic M, Nedic Erjavec G, Zivkovic M, Sagud M, Uzun S, Mihaljevic-Peles A, Kozumplik O, Muck-Seler D, Pivac N. Association between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and therapeutic response to olanzapine in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(18):3757–3764. doi: [10.1007/s00213-014-3515-4](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3515-4) Epub 2014 Mar 5. PMID: 24595507.
34. Cargnin S, Massarotti A, Terrazzino S. BDNF Val66Met and clinical response to antipsychotic drugs: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2016;33:45–53. doi: [10.1016/j.eurpsy.2015.12.001](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.12.001) Epub 2016 Feb 6. PMID: 26854986.
35. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia — a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(2):82–90. doi: [10.1080/13651501.2017.1291839](https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839) Epub 2017 Feb 24. PMID: 28498090.

Сведения об авторах

Мария Андреевна Кайдан, врач-психиатр, младший научный сотрудник, лаборатория фундаментальных методов исследования, НИИЦ нейropsychиатрии, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1516-082X>; РИНЦ:1038412; ScopusID: 57221300664

kaydan.maria@yandex.ru

Наталья Вячеславовна Захарова, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории, лаборатория фундаментальных методов исследования, НИИЦ нейropsychиатрии, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>; РИНЦ: 208381; 57204144307

nataliza80@gmail.com

Яна Александровна Зоркина, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, отдел шизофрении и других первично психотических расстройств, НИИЦ нейropsychиатрии, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>; РИНЦ: 666540; ScopusID: 5721112308

zorkina.ya@serbsky.ru

Георгий Петрович Костюк, доктор медицинских наук, профессор, главный врач, ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»; заведующий кафедрой, кафедра психического здоровья, факультет психологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; кафедра психиатрии, ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>; РИНЦ: 353668; ScopusID: 57200081884

kgr@yandex.ru

Information about the authors

Maria A. Kaydan, Psychiatrist, Junior Researcher, Laboratory for Fundamental Research Methods of the Scientific Research, Center of Neuropsychiatry, Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1516-082X>; RSCI: 1038412; ScopusID: 57221300664

kaydan.maria@yandex.ru

Natalia V. Zakharova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Laboratory, Laboratory for Fundamental Research Methods of the Scientific Research, Center of Neuropsychiatry, Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7507-327X>; RSCI: 208381; 57204144307

nataliza80@gmail.com

Yana A. Zorkina, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Schizophrenia and Other Primary Psychotic Disorders, Center of Neuropsychiatry, Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology under the RF Ministry of Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>; RSCI: 666540; ScopusID: 5721112308

zorkina.ya@serbsky.ru

George P. Kostyuk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief of Alekseev Psychiatric Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; Head of the Department, Department of Mental Health, Faculty of Psychology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V. Lomonosov Moscow State University; Professor, Department of Psychiatry, BIOTEX University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>; RSCI: 353668; ScopusID: 57200081884

kgr@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 26.07.2023
Received 26.07.2023

Дата рецензирования 19.09.2023
Revised 19.09.2023

Дата принятия 25.09.2023
Accepted for publication 25.09.2023