

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.5

Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям

Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лукьянов Николай Евгеньевич, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Резюме

Постоянно растущий вклад депрессивных расстройств в глобальную картину заболеваний настоятельно требует повышения эффективности используемых для лечения препаратов и оптимизации терапевтических методов. Антидепрессанты являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения депрессивных расстройств. Однако выработка стандартизованного фармакотерапевтического подхода осложняется генетической гетерогенностью и отсутствием надёжных биомаркеров для предсказания ответов на терапию, биологической вариабильностью метаболизма лекарств, а также множественными побочными эффектами препаратов. По современным оценкам, до 20 % экспрессируемых в нашем головном мозге генов так или иначе вовлечены в патогенез депрессии. Широкомасштабные генетические и геномные исследования выявили ряд потенциально прогностических генов. Также было показано, что эффективность и переносимость антидепрессантов напрямую зависят от вариабельности в активности ферментов, метаболизирующих медикаменты. Почти все современные антидепрессанты метаболизируются ферментами семейства цитохрома P450 (семейство CYP). Наиболее многообещающим направлением исследований считается метод Полногеномного Поиска Ассоциаций (GWAS). Он направлен на детальное изучение ассоциаций между геномными вариациями и фенотипическими признаками. В исследованиях такого типа обычно сравнивают геномы депрессивных больных, имеющих разные фенотипы, с геномами контрольной группы, состоящей из аналогичных по возрасту, полу и другим признакам здоровых людей. Следует отметить, что, несмотря на анализ крупных когорт пациентов, в проведённых GWA-исследованиях пока не удаётся надёжно воспроизвести результаты других аналогичных исследований. Грандиозная гетерогенность определяющих развитие депрессии генов и их плейотропный эффект в сочетании с мощным влиянием факторов внешней среды объясняют сложность получения значимых и воспроизводимых результатов. Однако, несмотря на это, активная научная работа в разных направлениях позволяет клиницистам и их пациентам надеяться уже в ближайшие годы получить целый ряд схем скорейшего и гарантированного выхода в ремиссию.

Ключевые слова: депрессия, антидепрессанты, фармакогенетика, персонализированная медицина

Для цитирования: Хохлов Л.К., Лукьянов Н.Е. Фармакогенетика антидепрессантов: от генетических находок к предсказательным стратегиям. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 35-45. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.5

Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies

Khokhlov L.K., Lukyanov N.E.

Yaroslavl State Medical University (ul. Revolyutsionnaya 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolay E. Lukyanov, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Abstract

The constantly growing contribution of depressive disorders to the global disease statistics calls for a growth of treatment effectiveness and optimization. Antidepressants are the most frequently prescribed medicines for depressive disorders. However, development of a standardized pharmacotherapeutic approach is burdened by the genomic heterogeneity, lack of reliable predictive biomarkers and variability of the medicines metabolism aggravated by multiple side effects of antidepressants. According to modern assessments up to 20 % of the genes expressed in our brain are involved in the pathogenesis of depression. Large-scale genetic and genomic research has found a number of potentially prognostic genes. It has also been proven that the effectiveness and tolerability of antidepressants directly depend on the variable activity of the enzymes that metabolize medicines. Almost all modern antidepressants are metabolized by the cytochrome P450 family enzymes. The most promising direction of research today is the GWAS (Genome-Wide Association Study) method that is aimed to link genomic variations with phenotypical manifestations. In this type of research genomes of depressive patients with different phenotypes are compared to the genomes of the control group containing same age, sex and other parameters healthy people. Notably, regardless of the large cohorts of patients analyzed, none of the GWA

studies conducted so far can reliably reproduce the results of other analogous studies. The explicit heterogeneity of the genes associated with the depression pathogenesis and their pleiotropic effects are strongly influenced by environmental factors. This may explain the difficulty of obtaining clear and reproducible results. However, despite any negative circumstances, the active multidirectional research conducted today, raises the hope of clinicians and their patients to get a whole number of schedules how to achieve remission faster and with guaranteed results

Key words: depression, antidepressants, pharmacogenetics, personalized medicine

For citation: Khokhlov L.K., Lukanov N.E. Pharmacogenetics of Antidepressants: from Genetic Findings to Predictive Strategies. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 35-45. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.5

ВВЕДЕНИЕ

Депрессия распространена во всём мире: по оценкам Всемирной организации здравоохранения, от неё страдает более 300 миллионов человек [1]. Кроме того, депрессия является основной причиной инвалидности в мире и вносит значительный «вклад» в глобальное бремя болезней. Развитию персонализированного подхода в диагностике и лечении депрессий способствуют новые открытия в области генетики, например, поиск полиморфизмов генов, имеющих значение в прогнозировании заболеваний и индивидуальной фармакотерапии. Нежелательные реакции на антидепрессанты также являются серьёзной медицинской проблемой. За последние два десятилетия были открыты многие полиморфизмы генов. Среди наиболее многообещающих в предсказательном плане отмечены гены SCL6A4, BDNF, FKBP5, GND3, GRIK4, ABCB1. Однако данные проведённых исследований, включая мета-анализы, всё ещё несколько разноплановы и зачастую противоречивы. Практически все фармакогенетические варианты имеют плеiotропные (множественные) эффекты в клинической картине депрессивных расстройств. Также они могут проявляться промежуточными фенотипами в виде психоэмоционального неблагополучия меньшей степени выраженности.

Сегодня в науке о психических заболеваниях активно идёт развитие подхода, получившего название «фармакогенетическое имиджирование» (pharmacogenetic imaging). Его цель – использование генетических маркеров с целью предсказания ответа на терапию антидепрессантами у различных когорт больных, а также вероятности развития у них побочных эффектов и индивидуальной непереносимости медикаментов. Накопленные наукой данные говорят о том, что генетические факторы вносят серьёзный вклад в изменение молекулярной структуры и функционирования мозга человека в целом, а также его отдельных участков. К сожалению, на сегодняшний день подбор необходимого медикамента или их комбинации для конкретного больного проводится методом «проб и ошибок», и успех или провал этих усилий становится очевидным лишь спустя 4–6 недель пробного лечения [2, 3]. Для пациентов с большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями этот период, как правило, сопряжён с тягостным психоэмоциональным состоянием. Это часто приводит к самостоятельному прекращению лечения (некомплаентности) – неприверженности больного к лечению. Это представляет большую опасность, так как в случае слишком затяжного периода подбора эффективной терапии для конкретного больного вероятным исходом может оказаться суицид. Очевидно, что это недопустимо в сегодняшнюю эпоху развития не только фармакотерапии, но и набирающей силу персонализированной медицины в целом. Именно по этим причинам сегодня столь необходима разработка генетических тестов, позволяющих врачу предсказать

ответ конкретного больного на лечение выбранным медикаментом или их комбинацией.

Десятилетия фармакогенетических исследований обнаружили несколько вариантов генов, которые тесно связаны с ответом на терапию антидепрессантами и их побочными эффектами. Например, эти гены обеспечивают нейропластичность (BDNF, FKBP5), передачу биоэлектрических сигналов моноаминами – серотином, норадреналином и дофамином (SCL6A4, GRIK4, GNB3), а также отвечают за метаболизм антидепрессантов и их транспортировку в мозг и синаптические межнейронные щели (ABCB1). Основываясь на этих данных, первые коммерческие фармакогенетические тесты были запущены в клиническую практику. Однако ни один из них пока не показал универсальной предсказательной ценности.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Для определения наследственных детерминант психических расстройств широкомасштабные генетические и геномные исследования проводятся, в основном, по двум направлениям: поиск генов-кандидатов и исследования полногеномных ассоциаций. Как известно, геномы двух любых людей имеют огромное число различий. Это могут быть как однонуклеотидные полиморфизмы, так и более крупные изменения: делеции, вставки и изменения копийности генов. Любое из этих различий может отвечать за отдельные характерные особенности индивидуума или стать причиной заболевания. Сначала исследования основывались на исключительно на анализе сцепленного наследования в семьях. Этот подход оказался весьма эффективным для выявления многих генов, ответственных за заболевания с простым менделевским наследованием. Затем были запущены исследования, изучавшие фармакогенетические варианты в сопоставлении с данными магнитно-резонансной томографии мозга конкретных пациентов. Эта работа обнаружила многообещающие ранние находки, особенно связь гена fMRI, а также гена транспортера серотонина 5-HTTLPR с эмоциональным статусом больного [4, 5].

Однако относительно недавно, в 2009 г., был разработан новейший метод исследования полногеномных ассоциаций (GWA – genome-wide association). Этот метод предназначен для поиска распространённых генетических вариантов со слабым индивидуальным эффектом. Помимо поиска совокупностей «слабых» генов, технология GWA ставит своей задачей изучение генов белого вещества мозга, а также генов, дифференциально экспрессированных в толщине коры и на разных участках её поверхности. Наиболее современные исследования концентрируются на анализе микроструктур мозга и объединённых сетей нейронов. К таковым относятся «высокоточное диффузионное картирование» (HARDI) и «ориентация дисперсии нервных волокон» (NODDI).

Методу GWA в контексте антидепрессантов мы посвятили отдельную главу данного обзора.

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

1. Гены, участвующие в серотонинэргической передаче нервных импульсов

Общепринято, что именно серотонинэргическая система играет ключевую роль в патогенезе депрессивных расстройств, поэтому большинство используемых терапевтических схем направлены именно на неё. Например, уменьшение количества серотонина (5-HT) и полиморфизм 5-HT_{1A} обнаружили при аутопсии в головном мозге больных большой депрессией и жертв суицида. Также у депрессивных больных имеется снижение концентрации триптофана (предшественник серотонина) в плазме крови [6, 7]. Особого внимания заслуживают гены, кодирующие транспортёр серотонина в межнейронные щели (5-HTT и SCL6A4). Именно кодируемые ими белки являются основной мишенью большинства антидепрессантов. В гене транспортёра серотонина имеется инсерционно-делеционный полиморфизм протяжённостью 44 нуклеотида (5-HTTLPR) в области промотера гена, который обеспечивает синтез либо «длинной», либо «короткой» м-РНК. Единичная нуклеотидная замена (SNP) в пределах «длинной» формы даёт экспрессию G-аллеля, в то время как экспрессия A-аллеля обеспечивает более высокий уровень 5-HT [8]. Исследователи пришли к выводу, что ген серотонинового транспортера 5-HTTLPR является трёхаллельным полиморфизмом. Более высокий уровень терапевтического ответа и, соответственно, скорость достижения ремиссии связаны с более длинным белком транспортёра (L(A)) [9-12].

2. Мозговой нейротрофический фактор (Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF)

Нейротрофин BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor BDNF) оказывает действие на синаптическую пластичность и формирование новых синапсов. Кроме того, этот белок участвует ещё в целом ряде процессов в центральной и периферической нервной системе. Среди них – долгосрочная и краткосрочная память, обучение, полнота когнитивных функций. Белок BDNF связывается с рецептором тирозин-киназы B и p75 нейротрофиновым рецептором [13]. Как показали исследования, он участвует в патогенезе целого ряда психозомиметических заболеваний, включая большую депрессию [14,15], шизофрению [16] и раннее слабоумие [17]. Лечение антидепрессантами, как и электросудорожная терапия, повышают уровень белка BDNF в мозге человека. Также исследователи полагают, что этот белок модулирует эффективность традиционных антидепрессантов, а также анестетика кетамина [18]. Как показал мета-анализ, если данный ген в гомозиготном состоянии кодирует в положении 66 аминокислоту валин вместо метионина, ответ на действие большинства антидепрессантов заметно снижен [10]. Гетерозиготы валин/метионин дают значительно более высокий ответ и даже выходят в ремиссию [19, 20]. Наибольший позитивный ответ показывают гомозиготы метионин/метионин [21].

3. FK506-связывающий белок 51 (FKBH5)

Данный ген кодирует белок теплового шока 90 – кошаперон. Этот белок участвует в подавлении активности глюкокортикоидных рецепторов [22]. Это влияние на ось

«гипоталамус – гипофиз – надпочечники» делает FKBH5 интересным кандидатом в контексте депрессивных расстройств: общеизвестно, что нарушения в работе вышеуказанной оси крайне часты в клинической картине и связаны с тревожным синдромом. Найдена неопровержимая связь полиморфизма данного гена с большой депрессией. Особенно она выражена при тревожном синдроме или биполярном аффективном расстройстве [23]. Интересной представляется роль FKBH5 также и в контексте взаимодействия «ген – окружающая среда». Исследователи установили, что существует мощная взаимосвязь FKBH5 с ранними детскими стрессорными факторами, влиявшими на развитие будущего пациента [24]. Кроме вышеуказанных, были обнаружены ещё несколько генов, продукты которых модулируют работу оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Кортикотропин-релизинг гормон (CRH), связывающий его протеин (CRH-binding protein) и CRH-receptor 1, так же, как и глюкокортикоидные рецепторы, показали связь с эффективностью действия антидепрессантов [25].

4. Фармакодинамические «кандидаты»

Ген GNB3 кодирует бета-полипептид 3 – одну из трёх субъединиц гетеротримерного белка, принадлежащего семейству G-белков. Этот белок является важным звеном в регуляции проведения сигналов между рецепторами и их лигандами, запуская эффекторный внутриклеточный каскад. Полиморфизм C825T (rs5445) в данном гене был многократно идентифицирован в связи с ответом на терапию антидепрессантами [26–29]. Так, аллель T имеет сплайс-вариант, продукт которого стимулирует опосредованную G-белком передачу внутриклеточного сигнала [30]. Два недавно проведённых мета-анализа установили более эффективный ответ на фармакотерапию носителей T-аллелей в когорте больных азиатского происхождения [19, 31]. Однако более ранние мета-анализы не обнаружили существенной корреляции данного гена с ремиссией в общей популяции [32, 33].

Что касается аллелей, вовлечённых в допаминергическую передачу сигналов, одним из кандидатов был признан катехол-О-метилтрансфераза (COMT). Речь идёт о рецепторах дофамина, генах D2 и D4. Они представляются многообещающими «предсказателями» ответа на терапию антидепрессантами при большой депрессии. Однако результаты оказались противоречивыми или в основном отрицательными [19, 34–38].

Исследователи также считали важным обнаружить гены, белки которых участвуют в противовоспалительном ответе. Дело в том, что современные психофармакологи и клиницисты придают особое значение повышенному воспалительному «фону» организма. Недавние американские исследования показали, что повышенный уровень C-реактивного белка в плазме крови позволяет предположить тяжёлое торпидное течение большой депрессии и депрессивной фазы в рамках биполярного аффективного расстройства [39]. Кроме C-реактивного белка с повышенной иммунной готовностью организма связывают транскрипционный фактор CREB1 [21, 40], фактор некроза опухоли, интерлейкин 11 [41] и интерлейкин 1 [42]. Для каждого получены доказательства связи с действием антидепрессантов.

5. Фармакокинетические «кандидаты»

Эффективность и переносимость антидепрессантов напрямую зависит от вариабельности в активности

ферментов, метаболизирующих медикаменты. Почти все современные антидепрессанты метаболизируются ферментами семейства цитохрома P450 (семейство CYP). Среди них особенно хорошо изучены CYP2D6, CYP2C19 и CYP2A12 в связи с метаболизмом антидепрессантов [43]. Клиническая активность этого семейства «метаболайзеров» определяется не только их генетическим потенциалом, но и во многом внешними факторами среды, диеты, курением. В современной науке об антидепрессантах определены чёткие критерии функциональности цитохромов. Существует несколько видов «предсказаний» его активности: «нормальная» (extensive metabolizer, EM), несколько редуцированная (intermediate metabolizer, IM), медленная (poor metabolizer, PM), а также слишком быстрая (ultra-rapid metabolizer, UM) [44]. Многие фармакогенетические исследования цитохромов в отношении антидепрессантов посвящены изоформе CYP2D6. Доказано, что именно эта изоформа отвечает за метаболизм большинства серотонинергических антидепрессантов, таких как пароксетин, флюоксетин и флювоксамин. Кроме того, дуальные (двойного действия) антидепрессанты, например, венлафаксин и дулоксетин, а также трициклики метаболизируются этой изоформой цитохрома [45, 46, 47]. CYP2D6 характеризуется большим полиморфизмом – описаны более 100 генетических вариантов в рамках кодирующего гена, и экспрессия каждого из них связана с различным прогнозом фенотипа больного [48]. Для эсциталопрама, циталопрама и сертралина вариант CYP2C19 является основным «метаболайзером», хотя он также важен для амитриптилина и прочих трицикликов. В кодирующем данный цитохром гене найдено более 30 полиморфизмов с доказанной функциональной активностью [47, 49, 50].

Существенные различия в активности «метаболайзеров» были продемонстрированы посредством определения концентрации субстратов в плазме крови. «Медленный метаболайзер PM» неизменно сочетается с более высокой, по сравнению с другими изоформами, концентрацией субстрата. Этот эффект наблюдали в отношении серотонинергических антидепрессантов и трицикликов, а также дуальных антидепрессантов [44, 51–54]. Зависимость уровня метаболитов в плазме и статуса «метаболайзера» хорошо установлена *in vitro*. Однако ещё до конца не изучены клинические вопросы, такие как ответ больного на проводимую терапию и её побочные действия. Так, было показано, что пациенты с любыми метаболайзерами, кроме «нормального EM», страдали от длительных госпитализаций (CYP2D6PM) [55] и более частой смены препаратов в процессе подбора схемы лечения. Носители «медленного» метаболайзера PM» давали клинический ответ на меньшие дозы трициклических и серотонинергических антидепрессантов [56]. Истории болезни пациентов с метаболайзерами всех типов, кроме «нормального EM», страдавшими обсессивно-компульсивным расстройством, содержали большее число опробованных схем подбора терапии [57].

БЕЛОК МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ (MDP)

Фармакокинетика многих антидепрессантов подвержена большому влиянию гликопротеина-Р (P-glycoprotein 1, Pgp1). Данный белок ранее получил название «белок множественной лекарственной устой-

чивости 1» или семейство В 1 АТФ-связывающих кассетных белков ABCB1. Он представляет собою «эвакуатор» веществ из клеток в различных органах, включая структуры гемато-энцефалического барьера. Как показали исследования, 70 % антидепрессантов имеют сродство к данному белку – амитриптилин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин и другие. Как и в случае с цитохромами, экспрессия и активность белка Pgp1 подвержена влиянию как межгенных взаимодействий, так и внешних факторов, окружающих пациента [58, 59]. Два проведённых недавно мета-анализа обнаружили значительное влияние полиморфизмов Pgp1 (rs2032582 и rs2032583) на действие антидепрессантов в организме человека [19, 60]. Уже запущены первые коммерческие тесты с использованием изоформ цитохрома и гликопротеина Р. Их цель – помочь врачу быстро сформулировать лечебные рекомендации. Остаётся лишь ждать оптимистичных новостей об их клинической пригодности [61].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 2017–2018 ГГ.

1. «Фармакогенетика антидепрессантов: полигенный подход» [62]

Метод оценки риска полигенных признаков (polygenic risk score, PRS) использовался исследователями, чтобы оценить мульти-аллельный вклад в: 1) эффективность антидепрессантов; 2) пересечение депрессивных расстройств с биполярным аффективным расстройством и шизофренией. Исследователи сконструировали модель оценки риска полигенных признаков и протестировали, имеет ли это значение для улучшения состояния пациентов или даже для выхода их в ремиссию. Проведённое исследование называлось GENDEP study ($n = 736$), и его результаты сравнивали с предыдущим STAR*D study ($n = 1409$). В исследование включали либо полную выборку пациентов, либо только тех, что принимали эсциталопрам и циталопрам. Используя сводную статистику Психиатрического геномного консорциума (Psychiatric Genomics Consortium) исследователи протестировали, действительно ли PRS (polygenic risk score), найденные для депрессивных расстройств, способны «предсказывать» ответ на антидепрессанты (GENDEP, STAR*D, и 5 других исследований) ($n = 3756$).

Анализ данных конкретных исследований и результаты мета-анализов, к сожалению, не выявили надёжных «предсказателей» эффективности. Не были убедительными и данные по пересечению генетических маркеров и степени клинического ответа на антидепрессанты. Учитывая сложность поставленной задачи, только проведение более масштабных исследований с применением многофакторного анализа может позволить найти полигенетические «предикторы» ответа на антидепрессанты. Таким образом, современные исследования пока не обнаружили предсказательных маркеров для депрессивных расстройств. Необходимо найти полигенетический «предиктор» ответа на антидепрессанты.

2. «Назначения антидепрессантов в эру персонализированной медицины. Помогут ли фармакогенетические инструменты?» [63]

Как известно, около половины больных, принимающих антидепрессанты, не достигают положительных результатов лечения, а многие испытывают ещё и тягостные побочные эффекты. Эти нежелательные исходы частично связаны с генетическим профилем больного в

отношении фармакокинетики или фармакодинамики. Получается, что выбор антидепрессанта полностью ложится на плечи клинициста. Эта ситуация породила множество фармакогенетических планов. Особенно популярными стали исследования с использованием конкретных антидепрессантов.

3. «Клиническое применение фармакогенетики антидепрессантов: Какими должны быть дизайны будущих исследований» [2]

К сожалению, клиницисты отмечают удручающую инерцию, которая стоит на пути идентификации клинического использования фармакогенетики антидепрессантов, а также персонализированного подхода к больным депрессивными расстройствами. Наибольшее сожаление вызывает то, что данные исследования начаты уже более 20 лет назад, но до сих пор из генов-«кандидатов» достоверно выявлены лишь несколько полиморфизмов. Каждый из них в лучшем случае даёт небольшой эффект, мало пригодный для «предсказания» эффективности антидепрессантов, а совокупный эффект полиморфизмов до сих пор неясен. Кроме того, ни один из кандидатов не прошёл проверку «отрицательными» тестами. Эти соображения вызывают сомнения в клинической ценности имеющихся на сегодня фармакогенетических тестов, которые фармацевтические компании всё же пытаются выпускать.

Клинические рекомендации разных стран говорят о том, что только некоторые полиморфизмы генов цитохрома (cytochrome 2D6 or 2C19) уже могут быть полезными для клиницистов. В то же время эти документы не содержат убедительных указаний на клиническое применение анализа этих генов для оценки фармакодинамики конкретных антидепрессантов. Сегодня как никогда назрела необходимость разработки стратегий идентификации генных биомаркеров для клинического использования. Стало ясно, что они должны включать анализ полигенного антидепрессивного ответа. Необходим более активный поиск полиморфизмов на основе знаний о функциях этих генов, а также поиск клинико-демографических предикторов также на основании известной функциональной активности.

4. «Полномасштабное руководство по клинической фармакогенетике (Clinical pharmacogenetic implementation consortium guideline, CPIC) для генотипов аллелей цитохрома CYP2D6 и CYP2C19 в связи с подбором доз трициклических антидепрессантов: версия 2016 г.» [64]

Как отмечалось исследователями ранее, полиморфизмы CYP2D6 и CYP2C19 оказывают влияние на эффективность и переносимость трициклических антидепрессантов. Некоторые из них метаболизируются исключительно CYP2D6 (нортриптилин и дезипрамин), тогда как другие – цитохромами других полиморфных генов (амитриптилин, имипрамин, доксепин и тримипрамин). Существуют данные, что плазматические дозы этих медикаментов зависят от генотипических полиморфизмов – CYP2D6 и CYP2C19. Этот факт задокументирован в «Полномасштабном руководстве по клинической фармакогенетике» (Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline, CPIC) в разделе «CYP2D6 и CYP2C19 генотипы и дозировки трициклических антидепрессантов» (CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants).

5. «Фармакогенетика антидепрессантов:

Достижения и их клиническое применение.

Рекомендации на основе Французской национальной фармакогенетической системы (French National Network of Pharmacogenetics)» [65]

Назначение терапии антидепрессантами каждому конкретному больному является сложным процессом, поскольку побочные действия медикаментов могут привести к прекращению им лечения. Инструменты фармакогенетики могут обеспечить клиницистов важной информацией для обеспечения приверженности больных к терапии антидепрессантами, ограничив их токсические эффекты при сохранении эффективности. В данной работе исследователи показывают пользу фармакогенетики с помощью тестов на цитохромах P450 (CYP2C19 и CYP2D6). Ориентируясь на стандарты доказательной медицины, Французская национальная фармакогенетическая система (French National Network of Pharmacogenetics, RNPgX) содержит рекомендации, которые сфокусированы на фармакогенетических тестах полиморфизмов CYP2D6 и CYP2C19 генов как потенциально полезных для клинической работы с депрессивными пациентами.

6. «Прецизионная психиатрия сегодня и завтра: фокусировка на клинических достижениях фармакологии антидепрессантов» [66]

Прецизионная (персонифицированная) медицина в настоящее время набирает силу в различных терапевтических областях. В особенности это актуально в психиатрии, поскольку психические заболевания связаны с колоссальными социальными и бюджетными затратами в любой стране. Исследователи считают, что развитие психиатрии в обязательном порядке будет зависеть от биологических детерминант (функций конкретных генов). Однако на сегодняшний день эта цель представляется футуристической, а реальная терапия больных так и продолжает основываться на индивидуальных знаниях и навыках клинициста.

Исследователи в данной работе задались целью суммировать способы терапии антидепрессантами для того, чтобы медицина имела прецизионный характер уже сегодня. Более 40 медикаментов доступны для лечения депрессивных расстройств, и столько же – для других психоэмоциональных нарушений. Клинический ответ конкретного пациента на все эти группы лекарств представляет собою сложную проблему. Ежедневная работа врача с больным должна включать в себя целый ряд факторов, таких как знания свойств каждой группы медикаментов в соотношении с клинической картиной заболевания, опыт предыдущих назначений, профиля переносимости, а также индивидуальных предпочтений пациента и его семейного анамнеза. Пока мы находимся в ожидании более сложных алгоритмов, включающих, в частности, выявление надёжных биологических маркеров, всё равно не стоит терять надежду оптимизировать сегодняшние схемы лечения антидепрессантами и целесообразно продолжать проводить поиск оптимальных схем даже среди существующих методов лечения.

7. «Клиническое применение методов фармакогенетических исследований при назначении антидепрессантов» [67]

Данные секвенирования генома человека позволили идентифицировать специфические генные варианты, ассоциированные с большим депрессивным расстройством. Более того, крупномасштабные исследования

были посвящены идентификации взаимодействия генов с медикаментами, чтобы найти «ключ» к прогнозированию как фармакокинетического, так и фармакодинамического ответа на антидепрессанты. Несмотря на достигнутый прогресс, индивидуальный ответ на назначение антидепрессантов, а также прогнозирование возможных побочных эффектов, пока остаётся нерешённой проблемой. Так клиницисты и продолжают подбирать антидепрессивную терапию методом «проб и ошибок». Анализ комбинаций фармакогенетических данных подтверждает, что требуются алгоритмы, интегрирующие многие генные варианты. К сожалению, пока результаты таковых не укладываются в простые клинические решения. Исследователи озадачены поиском подходов, позволяющих найти и свести воедино множественные генные вариации, и по итогам найти простой метод, позволяющий клиницисту дать конкретному пациенту научно-обоснованную рекомендацию по применению того или иного медикамента. Работы современных учёных направлены на обобщение полученных данных и формулирование на их основе клинических рекомендаций.

8. «Ориентиры в назначении антидепрессантов: Новая парадигма в лечении депрессии у людей старшего возраста?» [68]

К сожалению, особенно трудными клиническими случаями часто оказываются депрессии у людей старшего возраста (late-life depression, LLD). Депрессии старшего возраста лишают качества жизни огромный и продолжающий нарастать сегмент общей популяции. При этом отмечено, что лишь половина «возрастных» пациентов дают удовлетворительный ответ на терапию. Таким образом, крайне велика потребность в более прецизионном подходе и, соответственно, лучшей парадигме лечения, адаптированной к особенностям возрастной аудитории. «Арсенал фармакогенетических инструментов для принятия клиницистом решения» (Pharmacogenetic decision support tools, DSTs), представляет собою ряд развивающихся новейших технологий, основанных на генетическом профиле пациента. Десятки DSTs появились на рынке за последние 15 лет, однако эмпирические данные, говорящие об их ценности, варьируются. Авторы данной работы проводят критический анализ научной литературы по теме DSTs в лечении депрессивных расстройств. Особое значение они придают лечению депрессии у возрастных пациентов как у группы высокого риска. В популяции пациентов старшего возраста новые генерации DSTs показывают многообещающие результаты. Однако первичные доказательные клинические исследования в данной когорте пациентов в сравнении с «обычными» методами лечения пока не проведены.

ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО ПОИСКА АССОЦИАЦИЙ (GWA)

1. Принципы полногеномного поиска ассоциаций при депрессивных расстройствах

Большая депрессия – многоликое заболевание. Оно проявляется широким спектром зачастую противоречивых симптомов (например, инсомния или гиперсомния, апатия и апатия, когнитивные нарушения от заторможенности до «скачки мыслей»), потеря аппетита либо его повышение). Именно поэтому большинство исследователей называют диагноз «большая депрессия» «зонтичным». Такая гетерогенность обуславливает

необходимость более широкого подхода к поиску генетической подоплёки различных форм заболевания. Положительные результаты такого поиска позволят клиницистам не только предсказывать эффективность антидепрессанта у конкретного больного, но и создавать новые антидепрессивные медикаменты.

Специалисты считают, что большую депрессию целесообразно «разложить» на кластеры симптомов и изучать методом полногеномного поиска ассоциаций, учитывая, что вряд ли найдутся хотя бы два больных с идентичной клинической картиной. Поиск новых генов-кандидатов крайне необходим. Дело в том, что большинство используемых антидепрессантов действуют только лишь на моноаминергическую систему. Это проявляется либо отсутствием, либо неполнотой ремиссии, а в худших случаях и в виде отсроченных осложнений, таких, как длительное нарушение половой функции человека даже после окончания лечения пароксетином.

2. Результаты полногеномного поиска ассоциаций и антидепрессанты

В 2014 г. GWA-исследования большой депрессии шли полным ходом [69, 70]. Были набраны огромные когорты участников, однако статистически надёжных и воспроизводимых находок оказалось немного. Dunn et al. [70] провели скрупулёзный анализ 15 опубликованных GWA-исследований. Они вели поиск полиморфизмов, ответственных за группы симптомов, время дебюта заболевания, степень терапевтического ответа на все основные группы современных антидепрессантов, а также степень выраженности побочных реакций и приверженности больных к лечению. Одной из немногих значительных находок 15 раундов GWA-анализа оказался аллель rs1545843 гена SLC6A15 [71]. Этот ген кодирует нейтральный транспортёр аминокислот (a neutral aminoacid transporter). При всех оптимистичных прогнозах авторы GWAS-исследований вынуждены с сожалением констатировать, что данный вид анализа не способен ответить на важный вопрос о влиянии внешней среды на экспрессию генов при большом депрессивном расстройстве. Фактор внешней среды считается многими клиницистами «триггером», запускающим дебют заболевания, либо дополнительной «нагрузкой» на функцию и без того дефектных «депрессивных» генов. Одно лишь неоспоримо доказали GWA-исследования: депрессия, как и большинство других психоэмоциональных расстройств – полигенные заболевания со сложными взаимодействиями как между генами в рамках генома, так и соответствующих фенотипов с внешней средой.

Ещё один серьёзный вывод был сделан из проведённых исследований: 20 % из 18 000 генов, экспрессируемых в нашем головном мозге, вовлечены в генетическую подоплёку большой депрессии [69]. Этот огромный процент не зависит от синдромальной «специализации» депрессии. Такая грандиозная гетерогенность и плейотропность в сочетании с влиянием факторов внешней среды могут служить объяснением сложности получения значимых и воспроизводимых результатов в столь масштабных исследованиях [72]. Во всех проведённых исследованиях полученные результаты полностью воспроизводились только в трёх случаях [73]. Среди них ген PCLO, кодирующий пресинаптический цитоматриксный белок (cytomatrix protein piccolo), изначально был предложен группой Sullivan в 2009 г. [74]. Это нашло подтверж-

дение в работе группы Mbarek et al. [75], а также было воспроизведено в исследованиях группы Wray et al. [76]. Однонуклеотидный полиморфизм rs12552 гена OLFM4, кодирующего олфактомедин 4 (olfactomedin 4), на сегодняшний день является единственной мононуклеотидной заменой (SNP), которая была найдена независимо в двух различных GWA-исследованиях. Кроме того, различные мононуклеотидные замены были обнаружены в гене NEGR1, кодирующем нейрональный фактор роста 1 [77].

Подводя итог данной главе, следует отметить, что, несмотря на использование огромных когорт пациентов, отдельные крупномасштабные GWA-исследования пока не могут надёжно воспроизвести результаты других подобных исследований. Возможно, это связано с огромным влиянием факторов внешней среды на развитие депрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные трудности на пути идентификации генных вариантов, связанных с патогенезом и терапией депрессивных расстройств, у врачей и пациентов есть серьёзные поводы для оптимизма. В-первых, эта работа слишком востребована для быстрого и адекватного подбора лечения с минимумом побочных реакций. Это означает, что как государственные структуры, так и фармацевтические компании будут склонны продолжить и даже усилить финансирование данного направления. Во-вторых, как показано в данном обзоре, уже найден целый арсенал генных вариантов, который далее должен быть адаптирован к нуждам клиники и послужить основой для создания новых, более эффективных медикаментов для лечения депрессивных расстройств. В-третьих, новая методика GWA уже позволила надёжно и воспроизводимо обнаружить генные субстраты в других терапевтических областях. Например, с помощью GWAS был идентифицирован SNP (замена G на A) в 5'-нетранслируемой области гена FOXE1, который связан с повышенным риском рака щитовидной железы. Похоже, что осталось совсем немного, и того же качества данные будут получены и для лечения депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Мосолов С.Н. *Клиническое применение современных антидепрессантов*. СПб.: МИА; 1995.
3. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett*. 2018; pii: S0304-3940(18)30423-3. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.020
4. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. The impact of 5-HTTLPR on acute serotonin transporter blockade by escitalopram on emotion processing: Preliminary findings from a randomised, crossover fMRI study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014; 48(12): 1115-1125. doi: 10.1177/0004867414533837
5. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *Journal of Affective Disorders*. 2016; 196, 11-19. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.019
6. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994; 40(2): 288-295.
7. Fava M, Kessler KS. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000; 28(2): 335-341.
8. Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, et al. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(4): 327-331. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.022
9. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) Pharmacogenetics and Imaging – Pharmacogenetics of Antidepressants association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(4): 239-258. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
10. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(5): 473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116
11. Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014; 18(1): 20-31. doi: 10.1089/gtmb.2013.0217
12. Rotberg B, Kronenberg S, Carmel M, Frisch A, Brent D, Zalsman G, et al. Additive effects of 5-HTTLPR (serotonin transporter) and tryptophan hydroxylase 2 G-703T gene polymorphisms on the clinical response to citalopram among children and adolescents with depression and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013; 23(2): 117-122. doi: 10.1089/cap.2012.0020
13. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci*. 2003; 91(4): 267-270.
14. Akimoto H, Oshima S, Sugiyama T, Negishi A, Nemoto T, Kobayashi D. Changes in brain metabolites related to stress resilience: Metabolomic analysis of the hippocampus in a rat model of depression. *Behav Brain Res*. 2018; 359: 342-352. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.017
15. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase inhibitors. *J Neurosci*. 2009; 29(37): 11451-11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009
16. Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(9): 869-877. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.06.009
17. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007; 17(3): 325-330. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.013
18. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016; 102: 72-79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
19. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 1(45): 183-194. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.011
20. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, Chen J, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2014; 6(3): 241-251. doi: 10.1111/appy.12148
21. Murphy GM Jr, Sarginson JE, Ryan HS, O'Hara R, Schatzberg AF, Lazzaroni LC. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression. *Pharmacogenet Genom*. 2013; 23(6): 301-313. doi: 10.1097/FPC.0b013e328360b175
22. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 275(1-2): 2-12. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.018
23. Willour VL, Chen H, Toolan J, Belmonte P, Cutler DJ, Goes FS, et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(3): 261-268. doi: 10.1038/sj.mp.4002141
24. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(10-1): 2375-2397. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.011
25. Chang HS, Won E, Lee HY, Ham BJ, Lee MS. Association analysis for corticotropin releasing hormone polymorphisms with

the risk of major depressive disorder and the response to antidepressants. *Behav Brain Res.* 2015; 292: 116-124. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.005

26. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, Uher R, Placentino A, Giovannini C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(7): 867-874. doi: 10.1177/0269881110376683

27. Lin E, Chen PS, Chang HH, Gean PW, Tsai HC, Yang YK, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 33(7): 1167-1172. doi: 10.1016/j.pnpb.2009.06.015

28. Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Kim YK, Lee SH, et al. Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4(1): 29-33. doi: 10.1038/sj.tpj.6500217

29. Serretti A, Lorenzi C, Cusin C, Zanardi R, Lattuada E, Rossini D, et al. SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13(2): 117-122. doi: 10.1016/S0924-977X(02)00154-2

30. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta 3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet.* 1998; 18(1): 45-48. doi: 10.1038/ng0198-45

31. Hu Q, Zhang SY, Liu F, Zhang XJ, Cui GC, Yu EQ, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2015; 172: 103-109. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.039

32. Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Takekita Y, Hosoi Y, et al. Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32(4): 1041-1044. doi: 10.1016/j.pnpb.2008.01.019

33. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, Rogers GR, et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003; 6(4): 339-346. doi:10.1017/S1461145703003663

34. Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord.* 2011; 128(1-2): 41-48. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.021

35. Arias B, Serretti A, Lorenzi C, Gasto C, Catalan R, Fananas L. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *J Affect Disord.* 2006; 90(2-3): 251-256. doi:10.1016/j.jad.2005.11.008

36. Chiesa A, Lia L, Alberti S, Lee SJ, Han C, Patkar AA, et al. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014; 18(2): 97-102. doi: 10.3109/13651501.2014.894073

37. Kocabas NA, Faghel C, Barreto M, Kasper S, Linotte S, Mendlewicz J, et al. The impact of catechol-O-methyltransferase SNPs and haplotypes on treatment response phenotypes in major depressive disorder: a case-control association study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010; 25(4): 218-227. doi: 10.1097/YIC.0b013e328338b884

38. Wang Y, Liu X, Yu Y, Han Y, Wei J, Collier D, et al. The role of single nucleotide polymorphism of D2 dopamine receptor gene on major depressive disorder and response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 2012; 200(2-3): 1047-1050. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.024

39. Jha MK, Trivedi MH. Pharmacogenomics and Biomarkers of Depression. In: *Handb Exp Pharmacol.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2018: 1-13. doi: 10.1007/164_2018_171

40. Calati R, Crisafulli C, Balestri M, Serretti A, Spina E, Calabro M, et al. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood

disorder patients. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013; 44: 271-278. doi: 10.1016/j.pnpb.2013.03.005

41. Powell TR, Schalkwyk LC, Heffernan AL, Breen G, Lawrence T, Price T, et al. Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptional biomarkers for escitalopram response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(9): 1105-1114. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.009

42. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(6): 543-549. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004

43. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, DeRonchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol.* 2011; 2: 6. doi: 10.3389/fphar.2011.00006

44. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

45. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.83894

46. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(4): 474-482. doi: 10.1097/FTD.0b013e31817d6f5d

47. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(1): 1-9.

48. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther.* 2013; 17(3): 165-184. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5

49. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(4): 537-546. doi: 10.2217/pgs.09.168

50. Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, et al. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. *Br J Clin Pharmacol.* 2014; 78(2): 373-383. doi: 10.1111/bcp.12348

51. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol.* 2014; 28(2): 133-141. doi: 10.1177/0269881113512041

52. Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl JC. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(8): 1219-1232. doi: 10.1517/17425255.2015.1052791

53. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

54. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry.* 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.838944

55. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20(2): 246-251.

56. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65(4): 558-564. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x

57. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Muller DJ, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J.* 2014; 14(2): 176-181. doi: 10.1038/tpj.2013.12

58. Linnet K, Ejning TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(3): 157-169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.003
59. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol.* 2012; 165(2): 289-312. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x
60. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: a meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuro-psychiatr Genet.* 2015; 168(4): 274-283. doi: 10.1002/ajmg.b.32309
61. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr.* 2014; 19(2): 165-175. doi: 10.1017/S1092852913000436
62. García-González J, Tansey KE, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* 2017; 75: 128-134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.011
63. Bousman CA, Forbes M, Jayaram M, Eyre H, Reynolds CF, Berk M, et al. Antidepressant prescribing in the precision medicine era: a prescriber's primer on pharmacogenetic tools. *BMC Psychiatry.* 2017; 17(1): 60. doi: 10.1186/s12888-017-1230-5
64. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102(1): 37-44. doi: 10.1002/cpt.597
65. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuylt C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation – recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapie.* 2017; 72(2): 311-318. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.018
66. Serretti A. The Present and Future of Precision Medicine in Psychiatry: Focus on Clinical Psychopharmacology of Antidepressants. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018; 16(1): 1-6. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.1
67. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing. *Am J Psychiatry.* 2018; 175(9): 873-886. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111282
68. Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018; 26(2): 125-133. doi: 10.1016/j.jagp.2017.05.012
69. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron.* 2014; 81(5): 1214. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.033
70. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic Determinants of Depression: Recent Findings and Future Directions. *Harvard Review of Psychiatry.* 2015; 23(1): 1-18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000054
71. Kohli MA, Lucae S, Saemann PG, Schmidt MV, Demirkan A, Hek K, et al. The Neuronal Transporter Gene SLC6A15 Confers Risk to Major Depression. *Neuron.* 2011; 70(2): 252-265. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.005
72. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? *Biol Psychiatry.* 2014; 76(7): 510-512. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.029
73. Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, Edes A, Antal P, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther.* 2018; 194: 22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002
74. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry.* 2009; 14(4): 359-375. doi: 10.1038/mp.2008.125
75. Mbarek H, Milaneschi Y, Hottenga JJ, Ligthart L, de Geus EJC, Ehli EA, et al. Genome-Wide Significance for PCLO as a Gene for Major Depressive Disorder. *Twin Research and Human Genetics.* 2017; 20(4): 267-270. doi: 10.1017/thg.2017.30
76. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry.* 2012; 17(1): 36-48. DOI: 10.1038/mp.2010.109
77. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics.* 2016; 48(9): 1031-1036. doi: 10.1038/ng.3623

REFERENCES

1. WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.* Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Mosolov SN. *The clinical use of modern antidepressants.* Saint Petersburg: MIA; 1995. (In Russ.)
3. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett.* 2018; pii: S0304-3940(18)30423-3. doi: 10.1016/j.neulet.2018.06.020
4. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. The impact of 5-HTTLPR on acute serotonin transporter blockade by escitalopram on emotion processing: Preliminary findings from a randomised, crossover fMRI study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2014; 48(12): 1115-1125. doi: 10.1177/0004867414533837
5. Outhred T, Das P, Dobson-Stone C, Felmingham KL, Bryant RA, Nathan PJ, et al. Impact of 5-HTTLPR on SSRI serotonin transporter blockade during emotion regulation: A preliminary fMRI study. *Journal of Affective Disorders.* 2016; 196, 11-19. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.019
6. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 1994; 40(2): 288-295.
7. Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. *Neuron.* 2000; 28(2): 335-341.
8. Praschak-Rieder N, Kennedy J, Wilson AA, Hussey D, Boovariwala A, Willeit M, et al. Novel 5-HTTLPR allele associates with higher serotonin transporter binding in putamen: a [(11)C] DASB positron emission tomography study. *Biol Psychiatry.* 2007; 62(4): 327-331. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.022
9. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) Pharmacogenetics and Imaging – Pharmacogenetics of Antidepressants association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(4): 239-258. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
10. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010; 15(5): 473-500. doi: 10.1038/mp.2008.116
11. Staeker J, Leucht S, Laika B, Steimer W. Polymorphisms in serotonergic pathways influence the outcome of antidepressant therapy in psychiatric inpatients. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2014; 18(1): 20-31. doi: 10.1089/gtmb.2013.0217
12. Rotberg B, Kronenberg S, Carmel M, Frisch A, Brent D, Zalsman G, et al. Additive effects of 5-HTTLPR (serotonin transporter) and tryptophan hydroxylase 2 G-703T gene polymorphisms on the clinical response to citalopram among children and adolescents with depression and anxiety disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013; 23(2): 117-122. doi: 10.1089/cap.2012.0020
13. Yamada K, Nabeshima T. Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *J Pharmacol Sci.* 2003; 91(4): 267-270.
14. Akimoto H, Oshima S, Sugiyama T, Negishi A, Nemoto T, Kobayashi D. Changes in brain metabolites related to stress resilience: Metabolomic analysis of the hippocampus in a rat model of depression. *Behav Brain Res.* 2018; 359: 342-352. doi: 10.1016/j.bbr.2018.11.017
15. Covington HE, Maze I, LaPlant QC, Vialou VF, Ohnishi YN, Berton O, et al. Antidepressant actions of histone deacetylase

inhibitors. *J Neurosci*. 29(37): 11451-11460. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1758-09.2009

16. Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1790(9): 869-877. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.06.009

17. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current Opinion in Neurobiology*. 2007; 17(3): 325-330. doi: 10.1016/j.conb.2007.03.013

18. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016; 102: 72-79. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034

19. Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 1(45): 183-194. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.011

20. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, Chen J, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2014; 6(3): 241-251. doi: 10.1111/appy.12148

21. Murphy GM Jr, Sarginson JE, Ryan HS, O'Hara R, Schatzberg AF, Lazzaroni LC. BDNF and CREB1 genetic variants interact to affect antidepressant treatment outcomes in geriatric depression. *Pharmacogenet Genom*. 2013; 23(6): 301-313. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283360b175

22. Grad I, Picard D. The glucocorticoid responses are shaped by molecular chaperones. *Mol Cell Endocrinol*. 2007; 275(1-2): 2-12. doi: 10.1016/j.mce.2007.05.018

23. Willour VL, Chen H, Toolan J, Belmonte P, Cutler DJ, Goes FS, et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(3): 261-268. doi: 10.1038/sj.mp.4002141

24. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(10-11): 2375-2397. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.011

25. Chang HS, Won E, Lee HY, Ham BJ, Lee MS. Association analysis for corticotropin releasing hormone polymorphisms with the risk of major depressive disorder and the response to antidepressants. *Behav Brain Res*. 2015; 292: 116-124. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.005

26. Keers R, Bonvicini C, Scassellati C, Uher R, Placentino A, Giovannini C, et al. Variation in GNB3 predicts response and adverse reactions to antidepressants. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(7): 867-874. doi: 10.1177/0269881110376683

27. Lin E, Chen PS, Chang HH, Gean PW, Tsai HC, Yang YK, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33(7): 1167-1172. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.015

28. Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Kim YK, Lee SH, et al. Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J*. 2004; 4(1): 29-33. doi: 10.1038/sj.tpj.6500217

29. Serretti A, Lorenzi C, Cusin C, Zanardi R, Lattuada E, Rosini D, et al. SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003; 13(2): 117-122. doi: 10.1016/S0924-977X(02)00154-2

30. Siffert W, Roskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein beta 3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet*. 1998; 18(1): 45-48. doi: 10.1038/ng0198-45

31. Hu Q, Zhang SY, Liu F, Zhang XJ, Cui GC, Yu EQ, et al. Influence of GNB3 C825T polymorphism on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015; 172: 103-109. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.039

32. Kato M, Wakeno M, Okugawa G, Fukuda T, Takekita Y, Hosoi Y, et al. Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients. *Progr Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(4): 1041-1044. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.01.019

33. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Miller AL, Rogers GR, et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6(4): 339-346. doi: 10.1017/S1461145703003663

34. Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J Affect Disord*. 2011; 128(1-2): 41-48. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.021

35. Arias B, Serretti A, Lorenzi C, Gasto C, Catalan R, Fananas L. Analysis of COMT gene (Val 158 Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin. *J Affect Disord*. 2006; 90(2-3): 251-256. doi: 10.1016/j.jad.2005.11.008

36. Chiesa A, Lia L, Alberti S, Lee SJ, Han C, Patkar AA, et al. Lack of influence of rs4680 (COMT) and rs6276 (DRD2) on diagnosis and clinical outcomes in patients with major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014; 18(2): 97-102. doi: 10.3109/13651501.2014.894073

37. Kocabas NA, Faghel C, Barreto M, Kasper S, Linotte S, Mendlewicz J, et al. The impact of catechol-O-methyltransferase SNPs and haplotypes on treatment response phenotypes in major depressive disorder: a case-control association study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25(4): 218-227. doi: 10.1097/YIC.0b013e328338b884

38. Wang Y, Liu X, Yu Y, Han Y, Wei J, Collier D, et al. The role of single nucleotide polymorphism of D2 dopamine receptor gene on major depressive disorder and response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 2012; 200(2-3): 1047-1050. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.024

39. Jha MK, Trivedi MH. Pharmacogenomics and Biomarkers of Depression. In: *Handb Exp Pharmacol*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018: 1-13. doi: 10.1007/164_2018_171

40. Calati R, Crisafulli C, Balestri M, Serretti A, Spina E, Calabro M, et al. Evaluation of the role of MAPK1 and CREB1 polymorphisms on treatment resistance, response and remission in mood disorder patients. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 44: 271-278. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.03.005

41. Powell TR, Schalkwyk LC, Heffernan AL, Breen G, Lawrence T, Price T, et al. Tumor necrosis factor and its targets in the inflammatory cytokine pathway are identified as putative transcriptional biomarkers for escitalopram response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23(9): 1105-1114. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.09.009

42. Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, et al. The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 67(6): 543-549. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.004

43. Crisafulli C, Fabbri C, Porcelli S, Drago A, Spina E, DeRonchi D, et al. Pharmacogenetics of antidepressants. *Front Pharmacol*. 2011; 2: 6. doi: 10.3389/fphar.2011.00006

44. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

45. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.838894

46. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, Gervasoni N, Aubry JM, Bondolfi G, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit*. 2008; 30(4): 474-482. doi: 10.1097/FTD.0b013e32817d6f5d

47. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(1): 1-9.

48. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. *Mol Diagn Ther*. 2013; 17(3): 165-184. doi: 10.1007/s40291-013-0028-5

49. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence me-

tabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. 2010; 11(4): 537-546. doi: 10.2217/pgs.09.168

50. Ji Y, Schaid DJ, Desta Z, Kubo M, Batzler AJ, Snyder K, et al. Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(2): 373-383. doi: 10.1111/bcp.12348

51. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol*. 2014; 28(2): 133-141. doi: 10.1177/0269881113512041

52. Probst-Schendzielorz K, Viviani R, Stingl JC. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(8): 1219-1232. doi: 10.1517/17425255.2015.1052791

53. Altar CA, Hornberger J, Shewade A, Cruz V, Garrison J, Mrazek D. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 509-533. doi: 10.3109/09540261.2013.825579

54. Muller DJ, Kekin I, Kao AC, Brandl EJ. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(5): 554-571. doi: 10.3109/09540261.2013.838944

55. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(2): 246-251.

56. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Stricker BH, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65(4): 558-564. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x

57. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, Deluce J, Kennedy JL, Muller DJ, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14(2): 176-181. doi: 10.1038/tpj.2013.12

58. Linnet K, Ejning TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008; 18(3): 157-169. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.06.003

59. O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol*. 2012; 165(2): 289-312. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x

60. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: a meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuro Psychiatr Genet*. 2015; 168(4): 274-283. doi: 10.1002/ajmg.b.32309

61. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, Holsboer F, et al. The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. *CNS Spectr*. 2014; 19(2): 165-175. doi: 10.1017/S1092852913000436

62. García-González J, Tansey KE, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: A polygenic approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 75: 128-134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.011

63. Bousman CA, Forbes M, Jayaram M, Eyre H, Reynolds CF, Berk M, et al. Antidepressant prescribing in the precision medicine era: a prescriber's primer on pharmacogenetic tools. *BMC Psychiatry*. 2017; 17(1): 60. doi: 10.1186/s12888-017-1230-5

64. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102(1): 37-44. doi: 10.1002/cpt.597

65. Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogenetics of antidepressant drugs: State of the art and clinical implementation – recommendations from the French National Network of Pharmacogenetics. *Therapie*. 2017; 72(2): 311-318. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.018

66. Serretti A. The Present and Future of Precision Medicine in Psychiatry: Focus on Clinical Psychopharmacology of Antidepressants. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018; 16(1): 1-6. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.1

67. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, et al. Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing. *Am J Psychiatry*. 2018; 175(9): 873-886. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111282

68. Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018; 26(2): 125-133. doi: 10.1016/j.jagp.2017.05.012

69. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron*. 2014; 81(5): 1214. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.033

70. Dunn EC, Brown RC, Dai Y, Rosand J, Nugent NR, Amstadter AB, et al. Genetic Determinants of Depression: Recent Findings and Future Directions. *Harvard Review of Psychiatry*. 2015; 23(1): 1-18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000054

71. Kohli MA, Lucae S, Saemann PG, Schmidt MV, Demirkan A, Hek K, et al. The Neuronal Transporter Gene SLC6A15 Confers Risk to Major Depression. *Neuron*. 2011; 70(2): 252-265. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.005

72. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it? *Biol Psychiatry*. 2014; 76(7): 510-512. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.029

73. Gonda X, Petschner P, Eszlari N, Baksa D, Edes A, Antal P, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther*. 2018; 194: 22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002

74. Sullivan PF, de Geus EJ, Willemsen G, James MR, Smit JH, Zandbelt T, et al. Genome-wide association for major depressive disorder: a possible role for the presynaptic protein piccolo. *Mol Psychiatry*. 2009; 14(4): 359-375. doi: 10.1038/mp.2008.125

75. Mbarek H, Milaneschi Y, Hottenga JJ, Ligthart L, de Geus EJC, Ehli EA, et al. Genome-Wide Significance for PCLO as a Gene for Major Depressive Disorder. *Twin Research and Human Genetics*. 2017; 20(4): 267-270. doi: 10.1017/thg.2017.30

76. Wray NR, Pergadia ML, Blackwood DH, Penninx BW, Gordon SD, Nyholt DR, et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned. *Mol Psychiatry*. 2012; 17(1): 36-48. DOI: 10.1038/mp.2010.109

77. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nature Genetics*. 2016; 48(9): 1031-1036. doi: 10.1038/ng.3623

Сведения об авторах

Хохлов Леонид Константинович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: al460935@yandex.ru

Лукьянов Николай Евгеньевич – студент, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Information about the authors

Leonid K. Khokhlov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Psychiatry, Yaroslavl State Medical University, e-mail: al460935@yandex.ru

Nikolay E. Lukyanov – Student, Yaroslavl State Medical University, e-mail: lukianovnickhol@mail.ru

Статья получена: 28.12.2018. Статья принята: 26.02.2019. Статья опубликована: 26.04.2019.
Received: 28.12.2018. Accepted: 26.02.2019. Published: 26.04.2019.