

Ассоциации *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* с эффективностью и безопасностью терапии расстройств поведения у детей

Д.В. Иващенко^{1✉}, dvi1991@yandex.ru, М.Д. Че², П.В. Шиманов², Р.В. Кондратьева², А.В. Шубин², Ф.Р. Айсин², Б.Р. Грагянц³, С.Н. Тучкова¹, Н.П. Денисенко¹, К.Б. Мирзаев¹, Ю.С. Шевченко¹, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Полиморфные варианты генов *CYP3A4* и *CYP3A5* на сегодня мало изучены как биомаркеры эффективности и безопасности антипсихотиков. Не проведено исследований данных факторов у детей, принимающих антипсихотики для коррекции расстройств поведения.

Цель. Выявить ассоциации носительства *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у детей с расстройствами поведения.

Материалы и методы. В исследование включено 84 ребенка в возрасте 7–12 лет, госпитализированных по поводу расстройств поведения. Все пациенты получали антипсихотик для коррекции поведения. Наблюдение проводилось в течение 14 сут., оценка эффективности фармакотерапии осуществлялась при помощи шкал CGAS, CGI-S, CGI-I; безопасность оценивалась при помощи шкалы UKU SERS. Всем пациентам проведено генотипирование полиморфных вариантов *CYP3A4*22* (rs35599367) и *CYP3A5*3* (rs776746).

Результаты. Носители аллели *CYP3A5*1* (GA+AA) отличались меньшей выраженностью оппозиционно-вызывающего поведения по шкале CGI-S (3 [3; 4] vs. 4 [3; 4] баллов; $p = 0,040$) на момент включения в исследование. Также *CYP3A5*1* (GA + AA) ассоциировался с меньшим улучшением CGI-I по шкале на 5-е сут. (4 [3; 4] vs. 3 [3; 4] баллов; $p = 0,026$). Носители *CYP3A4*22* на 5-е сут. отмечали больший балл подшкалы UKU «Психические нарушения» (1 [0,25; 2] vs. 0 [0; 1], $p = 0,026$). Также у носителей *CYP3A4*22* выше были баллы подшкалы UKU «Прочие НР» на 14-е сут. (0 [0; 1] vs. 0 [0; 0], $p = 0,023$). У носителей аллели *CYP3A5*1* (генотипы GA + AA) балл шкалы SAS на 5-е сут. был достоверно выше по сравнению с носителями *CYP3A5*3* GG (0 [0; 1] vs. 0 [0; 0] соответственно, $p = 0,019$).

Заключение. Выявлено, что носители *CYP3A5*1* хуже отвечали на фармакотерапию расстройств поведения через 5 сут. Установлены значимые ассоциации носительства *CYP3A4*22* с худшей переносимостью фармакотерапии.

Ключевые слова: антипсихотики, *CYP3A4*, *CYP3A5*, фармакогенетика, расстройства поведения, безопасность, эффективность, фармакотерапия

Благодарности. Проект выполнен при финансовой поддержке АНО «Объединение выпускников и друзей Медицинской академии непрерывного профессионального образования» (соглашение №88/1 от 28.01.2025 г.).

Для цитирования: Иващенко ДВ, Че МД, Шиманов ПВ, Кондратьева РВ, Шубин АВ, Айсин ФР, Грагянц БР, Тучкова СН, Денисенко НП, Мирзаев КБ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Ассоциации *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* с эффективностью и безопасностью терапии расстройств поведения у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(11):253–261. <https://doi.org/10.21518/ms2025-246>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Associations of *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* with the effectiveness and safety of therapy for conduct disorder in children

Dmitriy V. Ivashchenko^{1✉}, dvi1991@yandex.ru, Mikhail D. Che², Pavel V. Shimanov², Rimma V. Kondrateva², Artem V. Shubin², Farid R. Aysin², Boris R. Gragyants³, Svetlana N. Tuchkova¹, Natalia P. Denisenko¹, Karin B. Mirzaev¹, Yuriy S. Shevchenko¹, Dmitry A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5th Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Polymorphisms of *CYP3A4* and *CYP3A5* genes are currently poorly understood as biomarkers of antipsychotic efficacy and safety. There are no studies of these factors in children taking antipsychotics for conduct disorder.

Aim. To identify associations of *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3* carriers with the effectiveness and safety of antipsychotics in children with conduct disorder

Materials and methods. Eighty-four children aged 7–12 years hospitalised for conduct disorders were included in the study. All patients received antipsychotics for correction of conduct disorder. Observation was carried out for 14 days, the efficacy of pharmacotherapy was assessed using CGAS, CGI-S, CGI-I scales; safety was evaluated using the UKU SERS scale. All patients were genotyped for *CYP3A4*22* (rs35599367) and *CYP3A5*3* (rs776746) polymorphisms.

Results. Carriers of the *CYP3A5*1* (GA + AA) allele differed in lower severity of oppositional defiant behaviour on the CGI-S scale (3 [3; 4] vs. 4 [3; 4] points; $p = 0.040$) at the time of inclusion in the study. Also, *CYP3A5*1* (GA + AA) was associated with less improvement on the CGI-I scale on day 5 (4 [3; 4] vs. 3 [3; 4] points; $p = 0.026$). *CYP3A4*22* carriers reported a greater score on the UKU Mental Disorders subscale at day 5 (1 [0.25; 2] vs. 0 [0; 1], $p = 0.026$). Also, *CYP3A4*22* carriers had higher scores on the UKU 'Other HP' subscale at 14 days (0 [0; 1] vs 0 [0; 0], $p = 0.023$). In carriers of the active *CYP3A5*1* allele (genotypes GA + AA), the SAS scale score on day 5 was on average significantly higher compared to *CYP3A5*3* GG carriers (0 [0; 1] vs 0 [0; 0] respectively, $p = 0.019$).

Conclusion. It was found that carriers of the 'wild' allele of *CYP3A5*1* responded worse to pharmacotherapy of conduct disorders after 5 days. Significant associations of *CYP3A4*22* carriers with worse tolerability of pharmacotherapy were found.

Keywords: antipsychotics, *CYP3A4*, *CYP3A5*, pharmacogenetics, conduct disorders, safety, effectiveness, pharmacotherapy

Acknowledgements. The project was performed with financial support from Autonomous Non-commercial Organization – Association of Graduates & Friends of the Medical Academy of Continuing Professional Education (Agreement No. 88/1 dated January 28, 2025)

For citation: Ivashchenko DV, Che MD, Shimanov PV, Kondrateva RV, Shubin AV, Aysin FR, Gragyants BR, Tuchkova SN, Denisenko NP, Mirzaev KB, Shevchenko YuS, Sychev DA. Associations of *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* with the effectiveness and safety of therapy for conduct disorder in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):253–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-246>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакогенетика – это наука о влиянии генотипа пациента на эффективность и безопасность фармакотерапии. На сегодня уже существуют рекомендации по подбору некоторых антипсихотиков и антидепрессантов на основании фармакогенетического тестирования [1]. Фармакогенетическое тестирование позволяет выявлять генетические полиморфизмы – изменения участков ДНК, которые влияют на функцию и/или экспрессию кодируемого белка.

Антипсихотики – класс препаратов, действие которых реализуется путем блокады рецепторов дофамина [2].

Антипсихотики рекомендованы в качестве фармакотерапии расстройств поведения и агрессивности в детском возрасте [3]. Наиболее часто с этой целью применяются рисперидон и арипипразол [4]. Антипсихотики первой и второй генерации имеют доказанную эффективность у детей с нарушениями поведения [3, 5].

Более 80% детей и подростков испытывают те или иные нежелательные реакции (НР) на фоне приема антипсихотиков [6, 7]. Метаанализы M.R. Stafford et al. 2015 г. и Y. Bai et al. 2019 г. продемонстрировали, что дети более склонны к НР на фоне приема антипсихотиков по сравнению со взрослыми [8, 9].

Существующие проблемы безопасного назначения антипсихотиков у детей и подростков требуют активного изучения персонализированного подбора фармакотерапии. Фармакогенетика на сегодня является наиболее доступной и изученной технологией персонализации.

К фармакокинетическим факторам относят транспортные белки и ферменты метаболизма лекарств. Наиболее

значимыми в психиатрии являются изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5 и CYP1A2 [1, 10]. Антипсихотики метаболизируются изоферментами CYP2D6, CYP3A4/5, CYP1A2 [1].

Недавно в рекомендации по фармакогенетическому тестированию при подборе дозы кветиапина впервые внесли ген *CYP3A4* [11]. Данный ген кодирует одноименный изофермент. Ген *CYP3A4* является высокополиморфным, но эти полиморфизмы редко встречаются в популяции, поэтому чаще его активность детерминирована экзогенными факторами [12].

Наиболее изучен полиморфный вариант *CYP3A4*22*, связанный с нарушением трансляции белка и сниженной экспрессией изофермента CYP3A4 [13]. Носительство *CYP3A4*22* связано с 12% случаев изменения активности изофермента в популяции [13]. Было доказано влияние носительства *CYP3A4*22* на плазменную концентрацию кветиапина [14].

Изофермент CYP3A5 часто составляет не менее 50% семейства CYP3A в печени [15]. Гены изоферментов *CYP3A4* и *CYP3A5* располагаются на соседних локусах 7-й хромосомы. Структурная близость их молекул приводит к тому, что до 85% их субстратов являются общими [12]. Ген *CYP3A5* считается высокополиморфным – описано до 25 его аллельных вариантов (обозначаются как *1–*9); функциональной аллелью считается *CYP3A5*1* [12]. У европеоидов очень распространен полиморфный вариант гена *CYP3A5*3* (rs776746), который характеризуется сниженной экспрессией фермента – носители генотипа *CYP3A5*3*3* (генотип GG) не экспрессируют его вовсе [12]. По разным данным, от 82 до 95% европеоидов являются носителями *CYP3A5*3* [15].

Однако наличие хотя бы одной активной аллели *CYP3A5*1* (аллель А) приводит к выраженной экспрессии *CYP3A5* в печени [12]. При носительстве *CYP3A5*1* более 50% субстратов *CYP3A* метаболизируется изоферментом *CYP3A5* [12].

Обычно низкий уровень экспрессии *CYP3A5* среди европеоидов позволяет пренебречь влиянием изофермента на метаболизм антипсихотиков. Но в то же время исследования последних лет говорят о перспективности его изучения [16]. В доступной литературе нами не обнаружено исследований полиморфных вариантов *CYP3A5* у пациентов, которым назначены антипсихотики. Таким образом, этот пробел нуждается в восполнении: носительство «дикой» аллели *CYP3A5*1* запускает альтернативный путь метаболизма лекарств, значимо влияет на концентрацию в крови [16].

На сегодня опубликованы отечественные исследования влияния полиморфных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* на безопасность галоперидола, бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессантов у пациентов с алкогольной зависимостью.

Частота встречаемости *CYP3A4*22* в российской популяции не отличалась от таковой у европеоидов (6,8%) [17]. Частота встречаемости активной аллели *CYP3A5*1* составляла 2,27% [18]. По данным другого исследования, частота *CYP3A5*1* достигала 17,6% [19].

Изучение безопасности фармакотерапии установило значимые ассоциации *CYP3A4*22* с безопасностью диазепам [20], алпразолама [21], миртазапина [22]. В другой работе не выявлено влияния *CYP3A5*3* на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов с алкогольной зависимостью [23].

Таким образом, изучение полиморфных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* как биомаркеров эффективности и безопасности антипсихотиков в российской популяции является актуальной задачей. В мировой литературе не найдено фармакогенетических исследований с изучением полиморфных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* у детей с расстройствами поведения.

Целью настоящего исследования стало выявление ассоциаций носительства *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у детей с расстройствами поведения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: наблюдательное когортное. Протокол исследования разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной организации здравоохранения, утвержден на заседании Локального этического комитета ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой» ДЗМ (Протокол №3/23 от 09.11.23).

В исследование были включены дети, госпитализированные в стационар в связи с поведенческими нарушениями за период с 1.12.2023 по 30.11.2024.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 7 до 12 лет включительно;
- мужской пол;

- наличие расстройств поведения, которые приводят к существенной дезадаптации и требуют приема фармакотерапии;

- отсутствие противопоказаний к приему антипсихотиков;
- согласие на участие в исследовании от законных представителей ребенка.

Критерии исключения:

- несоответствие любому из критериев включения;
- нарушение интеллектуального развития, подтвержденное тестом Векслера (ОИП < 70);
- наличие расстройства шизофренического спектра (F2X.X);
- наличие коморбидного тревожного расстройства (F40.X, F41.X);
- наличие коморбидного депрессивного расстройства (F31.X, F32.X, F33.X);
- наличие противопоказаний к приему фармакотерапии, назначенной врачом для коррекции расстройств поведения;
- отказ от участия в исследовании.

Включение пациента в исследование происходило на 1–2-е сут. после госпитализации, до момента назначения антипсихотика. Из медицинской документации пациента были извлечены основные клиничко-демографические данные: возраст, число предыдущих госпитализаций, возраст манифестации нарушений поведения.

На момент включения пациента в исследование проводилось клиническое интервью, включающее стандартизированные шкалы для оценки тяжести психического состояния:

- Child global assessment scale (шкала общей оценки психического состояния ребенка и адаптации) – CGAS [24].
- Clinical Global Impression (шкала общего клинического впечатления) – CGI-S [25].
- Шкала Коннора (в адаптации проф. В.П. Зыкова) [26] – заполнялась родителями пациента.

На 5-е и 14-е сут. наблюдения у пациентов проводилась оценка эффективности и безопасности фармакотерапии.

Оценка эффективности фармакотерапии проводилась при помощи шкал CGAS, CGI-S, CGI-I. Чем выше балл шкалы CGAS – тем выше степень адаптации пациента. Напротив, для шкалы CGI-S зависимость обратная: чем выше балл, тем сильнее степень тяжести психического расстройства. Шкала CGI-I оценивает степень улучшения состояния пациента в динамике, чем ниже балл – тем более выражено улучшение.

Для контроля безопасности медикаментозной терапии применялись шкалы UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [27], Симпсона – Ангуса для оценки экстрапирамидных нежелательных реакций (SAS) [28].

Анализ фармакотерапии

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были внесены в индивидуальную регистрационную карту. Были внесены суточные дозировки получаемых препаратов на момент включения в исследование на 5-е и 14-е сут. наблюдения. Дозы антипсихотиков

были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [29].

Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. В отдельных случаях были присоединены антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат (бипериден). Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и обязательно учитывались при анализе.

Проведение генотипирования

От каждого пациента в день включения в исследование было получено 5 мл крови в пробирки в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА с целью последующего генотипирования. Взятие биоматериала проводилось одновременно с рутинными анализами, не потребовало дополнительных венепункций. Биоматериал замораживался при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, транспортировался в лабораторию и в дальнейшем хранился при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва). Выделение ДНК и генотипирование образцов происходили по мере их поступления в период с 1 сентября 2023 г. по 10 декабря 2024 г.

Выделение ДНК из венозной крови было осуществлено колоночным методом с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Определение концентраций и оценка качества полученных препаратов ДНК проводились с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) и спектрофотометра Nanodrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Полиморфные варианты *CYP3A4*22* (rs35599367), *CYP3A5*3* (rs776746, 6986A > G) были определены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов, оборудование CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Ввиду ненормального распределения данных, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии. Результаты расчетов количественных переменных представлены как медиана и квартиль – Me [Q1; Q3].

Все пациенты были разделены по генотипам соответствующих полиморфных вариантов на подгруппы. Согласно полиморфному варианту *CYP3A4*22* – на 2 геногруппы CC и CT + TT. Ввиду высокой частоты встречаемости полиморфного варианта *CYP3A5*3* (аллель G), деление происходило на гомозиготных носителей аллели G и на гетеро- или гомозиготных носителей активной аллели *CYP3A5*1* (A) – GA + AA. В дальнейшем геногруппы сравнивались для поиска ассоциаций с клиническими параметрами пациентов.

Для сравнения выделенных подгрупп в одной временной точке по количественным переменным использован критерий Манна – Уитни. Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи

Хи-квадрата Пирсона, для сравнений 2×2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Расчет соответствия распределения генотипов закону Харди – Вайнберга выполнен при помощи онлайн-калькулятора¹.

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в т.ч. влияние полипрагмазии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 84 пациента. Средний возраст участников составил $9,99 \pm 1,33$ года. Большинству пациентов был установлен диагноз F91.3 (84,5%), также в выборке были пациенты с диагнозами F91.1 (8,3%), F91.2 (1,2%) и F07.X (6%).

В *табл. 1* представлены основные клинические и демографические характеристики пациентов.

При сравнении параметров между геногруппами полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* выявлено только одно различие: носителям *CYP3A4*22* чаще назначался нормотимик ($p = 0,005$).

Анализ параметров эффективности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

Результаты сравнительного анализа как исходной оценки тяжести психического состояния, так и его динамических изменений между геногруппами представлены в *табл. 2*.

Выявлено, что носители «дикий» аллели *CYP3A5*1* (GA + AA) отличались меньшей выраженностью оппозиционно-вызывающего поведения по шкале CGI-S (3 [3; 4] vs. 4 [3; 4] баллов; $p = 0,040$) на момент включения в исследование. При этом носители *CYP3A5*1* (GA + AA) демонстрировали на 5-е сут. менее выраженное улучшение по сравнению с носителями генотипа GG согласно шкале CGI-I (4 [3; 4] vs. 3 [3; 4] баллов; $p = 0,026$).

Анализ параметров безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

Результаты сравнительного анализа безопасности фармакотерапии между геногруппами при помощи шкал UKU SERS и SAS представлены в *табл. 3*.

У носителей полиморфного варианта *CYP3A4*22* (генотип CT) общий балл подшкалы UKU «Психические нарушения» на 5-й день был в среднем достоверно выше, чем у гомозигот CC (1 [0; 25; 2] vs 0 [0; 1] соответственно, $p = 0,026$). Также выше был общий балл подшкалы UKU «Прочие НР» на 14-й день (0 [0; 1] vs 0 [0; 0] соответственно, $p = 0,023$).

Поскольку было выявлено, что носителям *CYP3A4*22* чаще назначали нормотимик, мы провели дополнительный анализ. Было установлено, что факт назначения нормотимика пациентам не ассоциировался с баллом подшкалы UKU «Психические нарушения» на 5-е сут. ($p = 0,113$) и подшкалы UKU «Прочие НР» на 14-е сут. ($p = 0,162$).

¹ Hardy-Weinberg Equilibrium Online Calculator. Available at: <https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>.

- **Таблица 1.** Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование. Сопоставление подгрупп пациентов в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*
- **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients enrolled in the study. A comparative analysis of patient subgroups depending on the carriage of polymorphic variants in *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* genes

Переменная	Все (n = 84)	<i>CYP3A4*22</i>		P	<i>CYP3A5*3</i>		P
		CC (n = 76)	CT (n = 8)		GG (n = 74)	GA + AA (n = 10)	
Возраст	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10,5 [9; 11]	0,778	10 [9; 11]	9,5 [9; 10]	0,083
Рост (м)	144 [137,25; 149,75]	144 [138; 149,75]	142,5 [136; 152,75]	0,970	144 [137,75; 150]	141 [130,5; 148,5]	0,380
Вес на момент включения (кг)	37 [31,63; 42,75]	37 [31,125; 42,75]	35,5 [33,25; 44,5]	0,976	37 [31,875; 43,25]	37,5 [25,5; 41,25]	0,395
ИМТ на момент включения	17,9 [16; 20,15]	17,9 [16,025; 19,95]	18,4 [15,525; 21,6]	0,784	17,9 [16; 20,95]	17,4 [15,125; 19,35]	0,498
ИМТ на 14-е сут.	17,9 [16,43; 19,8]	17,9 [16,425; 19,875]	18,65 [16; 21,1]	0,631	17,9 [16,475]	17,9 [15,525; 19,625]	0,581
Доза антипсихотиков на 1–2-й день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	50 [50; 100]	50 [50; 100]	50 [24; 100]	0,374	50 [48; 100]	93 [50; 100]	0,397
Доза антипсихотиков на 5-й день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	100 [150; 89,25]	100 [97; 150]	80 [30,5; 137,5]	0,156	100 [86,25; 150]	112 [87; 162,5]	0,693
Доза антипсихотиков на 14-й день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	147 [100; 200]	147 [100; 200]	125 [66; 187,5]	0,376	120 [100; 200]	196 [150; 200]	0,108
Возраст появления симптомов расстройства поведения (лет)	9 [8; 10,75]	9 [8; 11]	9 [7,25; 9,75]	0,527	9 [8; 11]	9 [7; 10]	0,307
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 1,75]	0,767	1 [1; 2]	1 [1; 2,25]	0,674
Длительность расстройств поведения до начала включения в исследование (мес)	3 [2; 6]	3 [2; 8,75]	2 [1; 3,75]	0,077	3 [2; 6]	3 [2; 15]	0,569
Основной антипсихотик:	-	-	-	-	-	-	-
Рisperидон	55 (65,5%)	50 (65,8%)	5 (62,5%)	0,978	48 (64,9%)	7 (70%)	0,984
Галоперидол	2 (2,4%)	2 (2,6%)	0		2 (2,7%)	0	
Арипипразол	1 (1,2%)	1 (1,3%)	0		1 (1,4%)	0	
Перициазин	22 (26,2%)	19 (25%)	3 (37,5%)		19 (25,7%)	3 (30%)	
Тиоридазин	1 (1%)	1 (1,3%)	0		1 (1,4%)	0,0	
Хлорпромазин	2 (2,4%)	2 (2,6%)	0		2 (2,7%)	0,0	
Левомепромазин	1 (1,2%)	1 (1,3%)	0		1 (1,4%)	0,0	
Прием нормотимика	13 (15,5%)	9 (11,8%)	4 (50%)	0,005	10 (13,5%)	3 (30%)	0,176
Прием антидепрессанта	7 (8,3%)	5 (6,6%)	2 (25%)	0,073	6 (8,1%)	1 (10%)	0,839
Прием корректора ЭПС	21 (25%)	21 (27,6%)	0	0,086	19 (25,7%)	2 (20%)	0,697

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; ЭПС – экстрапирамидные симптомы.

У носителей «дикий» аллели *CYP3A5*1* (генотипы GA + AA) балл по шкале SAS на 5-е сут. был в среднем достоверно выше, чем у носителей гомозиготной (GG) формы (0 [0; 1] vs 0 [0; 0] соответственно, $p = 0,019$).

Помимо значения общего балла шкал оценки НР был проведен анализ частоты встречаемости отдельных жалоб пациентов. Выявлено, что на 5-е сут. носители полиморфного варианта *CYP3A4*22* чаще жаловались на астению, слабость и повышенную утомляемость по сравнению с гомозиготами CC (50 vs. 14,5%; $p = 0,013$). Наблюдались и другие достоверные различия по частоте встречаемости НР между геногруппами, но ввиду малочисленности

носителей полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и «дикий» аллели *CYP3A5*1* мы расцениваем находки случайными, несмотря на формальное наличие статистической значимости различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании нами обнаружены достоверные ассоциации между носительством полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* и параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у детей с расстройствами поведения. Наше исследование является

● **Таблица 2.** Результаты оценки эффективности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

● **Table 2.** Results of the efficacy assessment of pharmacotherapy depending on the carriage of polymorphic variants in *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* genes

Переменная	Все (n = 84)	<i>CYP3A4*22</i>		P	<i>CYP3A5*3</i>		P
		CC (n = 76)	CT (n = 8)		GG (n = 74)	GA + AA (n = 10)	
Балл CGAS на 1-е сут.	6 [6; 7]	6 [6; 7]	7 [6; 7]	0,157	6 [6; 7]	6 [6; 7]	0,589
Балл CGAS на 5-е сут.	7 [6; 7]	7 [6; 7]	7 [7; 7]	0,359	7 [6; 7]	7 [6; 7]	0,365
Балл CGAS на 14-е сут.	7 [7; 7]	7 [7; 7]	7 [7; 7]	0,898	7 [7; 7]	7 [7; 7]	0,472
Балл CGI-S на 1-е сут.	4 [3; 4]	4 [3; 4]	4 [3,25; 4]	0,523	4 [3; 4]	3 [3; 4]	0,040
Балл CGI-S на 5-е сут.	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,782	3 [3; 3]	3 [3; 3,25]	0,814
Балл CGI-S на 14-е сут.	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2,25; 3]	0,809	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,550
Балл CGI-I на 5-е сут.	3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 3,75]	0,575	3 [3; 4]	4 [3; 4]	0,026
Балл CGI-I на 14-е сут.	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,620	3 [3; 3]	3 [3; 4]	0,374
Тест Коннора, общий балл	28 [24; 35]	28 [24; 35]	25,5 [21,25; 34,25]	0,239	28 [24; 35,5]	26 [20,75; 33,75]	0,183

Примечания. CGAS – Child global assessment scale; CGI-S – Clinical Global Impression – Severity; CGI-I – Clinical Global Impression – Improvement.

● **Таблица 3.** Результаты оценки безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

● **Table 3.** Results of the safety assessment of pharmacotherapy depending on the carriage of polymorphic variants in *CYP3A4*22* and *CYP3A5*3* genes

Переменная	Все (n = 84)	<i>CYP3A4*22</i>		P	<i>CYP3A5*3</i>		P
		CC (n = 76)	CT (n = 8)		GG (n = 74)	GA + AA (n = 10)	
Подшкала UKU «Психические нарушения», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0,25; 2]	0,026	0 [0; 1]	0 [0; 0,25]	0,147
Подшкала UKU «Неврологические нарушения», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,958	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0,493
Подшкала UKU «Нарушения вегетативной нервной системы», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,75]	0,984	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,348
Подшкала UKU «Прочие НР», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,75]	0,246	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0,508
Шкала UKU, общий балл на 5-е сут.	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [1; 3,75]	0,107	1 [0; 2]	0,5 [0; 1,25]	0,390
Балл шкалы SAS на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,338	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,019
Подшкала UKU «Психические нарушения», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,118	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,133
Подшкала UKU «Неврологические нарушения», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,547	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,349
Подшкала UKU «Нарушения вегетативной нервной системы», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,75]	0,440	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,132
Подшкала UKU «Прочие НР», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,023	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,215
Шкала UKU, общий балл на 14 сутки	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,5 [0; 2,75]	0,162	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,080
Балл шкалы SAS на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,410	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,396

Примечания. UKU SERS – UKU side effects rating scale; SAS – Simpson-Angus scale; НР – нежелательные реакции.

важным по причине включения пациентов с определенной нозологией, поскольку ранее фармакогенетические исследования антипсихотиков с генотипированием полиморфных вариантов *CYP3A4/5* у детей с расстройствами поведения не проводились.

Среди европеоидов полиморфный вариант *CYP3A4*22* и «дикая» аллель *CYP3A5*1* встречаются нечасто, но все же требуют изучения в аспекте персонализации психофармакотерапии. В нашей выборке частота встречаемости

полиморфных вариантов была 9,5% (*CYP3A5*22*) и 11,9% (*CYP3A5*1*), что соотносится с проведенными ранее российскими исследованиями Д.В. Иващенко, К.А. Рыжиковой, Ж.А. Созаевой, М.С. Застрожина, Е.А. Гришиной, А.Д. Агузарова и др. 2017 г. [19].

Нами выявлены значимые отличия психометрических шкал оценки тяжести состояния (CGI-S) и степени улучшения (CGI-I) между носителями *CYP3A5*3*. Показано, что хотя носители *CYP3A5*1* (аллель А) исходно тяжелее согласно

баллу CGI-S, у них меньше выражено улучшение на 5-е сут. наблюдения (4 балла согласно CGI-I означает «отсутствие изменений в состоянии»). Следовательно, мы не можем говорить о несопоставимости геногрупп: даже при большей исходной тяжести расстройств поведения, шкала CGI-I оценила бы динамику при ее наличии. Можно объяснить это тем, что носители *CYP3A5*1* активнее метаболизируют антипсихотики, и тем самым снижается эффективность фармакотерапии. Разумеется, у нас нет данных об активности изофермента *CYP2D6*, который тоже мог влиять на метаболизм антипсихотиков, также мы не измеряли плазменную концентрацию препаратов. Различия в исходной тяжести расстройств поведения между геногруппами *CYP3A5* никак не могут быть объяснены нами с рациональных позиций.

Анализ безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства *CYP3A4*22* продемонстрировал ожидаемые результаты. Носители *CYP3A4*22* чаще жаловались на НР со стороны психики на 5-е сут. и на «Прочие НР» на 14-е сут. согласно шкале UKU SERS. Также на 5-е сут. носители *CYP3A4*22* чаще отмечали астению и слабость согласно опросу исследователя. Носительство *CYP3A4*22* замедляет метаболизм субстратов изофермента, может привести к повышению плазменной концентрации и таким образом – к худшей переносимости.

Напротив, для *CYP3A5*3* получены парадоксальные результаты. У носителей активной аллели *CYP3A5*1* чаще проявлялись экстрапирамидные симптомы согласно шкале Симпсона – Ангуса. Носительство *CYP3A5*1* запускает альтернативный путь метаболизма, ускоряет его, таким образом – маловероятно ухудшение переносимости фармакотерапии [12]. С другой стороны, одновременно уменьшается роль изофермента *CYP3A4*, что может привести к фактическому замедлению метаболизма антипсихотиков. Есть также вероятность, что к НР приводит активный метаболит антипсихотика, концентрация которого возрастает из-за активации *CYP3A5*. Но данные гипотезы не могут быть точно проверены без измерения концентрации антипсихотиков и их метаболитов в крови.

К настоящему моменту проведено достаточно много фармакогенетических исследований антипсихотиков [11, 30, 31]. Но несмотря на их многочисленность, всегда следует делать поправку на выборку: диагноз включенных пациентов, принимаемый препарат и дозировка, а также способы оценки безопасности фармакотерапии. Препараты и дозировки при терапии расстройств поведения существенно отличаются [32]. Нами не было обнаружено других исследований ассоциаций полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у детей с расстройствами поведения.

Ограничения. В рамках исследования не проведено генотипирование полиморфных вариантов *CYP2D6*, *CYP1A2*, которые также могут влиять на исходы фармакотерапии. В исследовании не измерялась концентрация антипсихотиков в крови, мы полагались исключительно на клиническую оценку эффективности и безопасности. Пациенты получали разные антипсихотики, что мы корректировали путем пересчета дозировок в хлорпромазиновые эквиваленты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлены значимые ассоциации носительства *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3* с параметрами безопасности антипсихотиков у детей с расстройствами поведения. Выявлено, что носители «дикой» аллели *CYP3A5*1* хуже отвечали на фармакотерапию расстройств поведения через 5 сут. Установлены значимые ассоциации носительства *CYP3A4*22* с худшей переносимостью фармакотерапии.

Настоящее исследование является предварительным, планируется дальнейшее увеличение выборки пациентов. Важно изучать роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4* и *CYP3A5* для прогнозирования эффективности и безопасности антипсихотиков. Данные биомаркеры являются перспективными, но на сегодня изучены явно недостаточно.

Поступила / Received 15.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2025

Принята в печать / Accepted 09.06.2025



Список литературы / References

- van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukić MM. Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry*. 2020;11:94. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00094>.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(1):3–19. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02168.x>.
- Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2: antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry*. 2015;60(2):52–61. <https://doi.org/10.1177/070674371506000203>.
- Chen W, Cepoiu-Martin M, Stang A, Duncan D, Symonds C, Cooke L, Pringsheim T. Antipsychotic Prescribing and Safety Monitoring Practices in Children and Youth: A Population-Based Study in Alberta, Canada. *Clin Drug Investig*. 2018;38(5):449–455. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0626-4>.
- Khan S, Down J, Aouira N, Bor W, Haywood A, Littlewood R et al. Current pharmacotherapy options for conduct disorders in adolescents and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(5):571–583. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1561862>.
- Minjon L, van den Ban E, de Jong E, Souverein PC, Egberts TCG, Heerdink ER. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(2):124–132. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0139>.
- Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:20. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-20>.
- Bai Y, Liu T, Xu A, Yang H, Gao K. Comparison of common side effects from mood stabilizers and antipsychotics between pediatric and adult patients with bipolar disorder: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(8):703–717. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1632832>.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, Kendall T. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosocial and schizophrenia in children, adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117166>.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic

- variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
11. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(3):278–285. <https://doi.org/10.1038/S41431-023-01347-3>.
 12. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340–348. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>.
 13. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(4):274–286. <https://doi.org/10.1038/TPJ.2010.28>.
 14. van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):256–260. <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000070>.
 15. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
 16. Ragia G, Dahl M-L, Manolopoulos V. Influence of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of psychiatric drugs. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):227–236. <https://doi.org/10.2174/1389200217666151210125831>.
 17. Иващенко ДВ, Терещенко ОВ, Смирнов ВВ, Рыжикова КА, Созаева ЖА, Пименова ЮА, и др. Ассоциация полиморфизма гена CYP3A4*22 с безопасностью феназепам у пациентов с синдромом отмены алкоголя. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2018;(2):4–11. <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10001>.
 18. Zastrozhin MS, Grishina EA, Ryzhikova KA, Smirnov VV, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;11:1–5. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S144503>.
 19. Иващенко ДВ, Рыжикова КА, Созаева ЖА, Застрожин МС, Гришина ЕА, Агузаров АД и др. Изучение ассоциации полиморфизма гена CYP3A5 rs776746 с безопасностью феназепам у пациентов с синдромом отмены алкоголя. *Наркология.* 2017;16(3):36–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yppshwn>.
 20. Skryabin VY, Franck J, Lauschke VM, Zastrozhin MS, Shipitsyn VV, Bryun EA, Sychev DA. CYP3A4*22 and CYP3A5*3 impact efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Nord J Psychiatry.* 2023;77(1):73–76. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2065531>.
 21. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV, Petukhov AE, Pankratenko EP, Zastrozhina AK et al. Effects of plasma concentration of micro-RNA Mir-27b and CYP3A4*22 on equilibrium concentration of alprazolam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol use disorder. *Gene.* 2020;739:144513. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144513>.
 22. Застрожин МС, Гришина ЕА, Рыжикова КА, Скрязин ВЮ, Санникова НВ, Апенышева АВ и др. Влияние полиморфизма гена CYP3A4 на профиль эффективности и безопасности мirtазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. *Наркология.* 2019;18(11):36–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/bfppmmi>.
 23. Zastrozhin MS, Grishina EA, Ryzhikova KA, Skryabin VY, Sannikova NV, Apenysheva AV et al. The impact of polymorphisms CYP3A4 on the efficacy and safety mirtazapine in patients with depressive disorder with comorbid alcoholism. *Narkologiya.* 2019;18(11):36–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/bfppmmi>.
 24. Zastrozhin MS, Sychev DA, Grishina EA, Ryzhikova KA, Kalle EG, Markov DD et al. The effect on polymorphism of gene CYP3A5 on efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol addiction. *Narkologiya.* 2016;15(12):42–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xhfvomn>.
 25. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(11):1228–1231. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>.
 26. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry.* 2007;4:28–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526405/>.
 27. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1998;26(4):257–268. <https://doi.org/10.1023/A:1022602400621>.
 28. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>.
 29. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11–19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>.
 30. Gardner KN, Bostwick JR. Antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(21):1872–1879. <https://doi.org/10.2146/ajhp110559>.
 31. Zhang L, Brown SJ, Shan Y, Lee AM, Allen JD, Eum S et al. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2020;40(7):632–647. <https://doi.org/10.1002/phar.2434>.
 32. Maruf AA, Stein K, Arnold PD, Aitchison KJ, Müller DJ, Bousman C. CYP2D6 and Antipsychotic Treatment Outcomes in Children and Youth: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2020;31(1):33–45. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0093>.
 33. Onishi Y, Mikami K, Kimoto K, Watanabe N, Takahashi Y, Akama F et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Children and Adolescents. *J Nippon Med Sch.* 2021;88(1):10–16. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-108.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Иващенко, М.Д. Че, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев
 Концепция и дизайн исследования – Д.В. Иващенко, М.Д. Че, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев
 Написание текста – Д.В. Иващенко, М.Д. Че
 Сбор и обработка материала – М.Д. Че, С.А. Тучкова, А.В. Шубин, Р.В. Кондратьева, П.В. Шиманов
 Обзор литературы – М.Д. Че
 Анализ материала – М.Д. Че, С.А. Тучкова, Н.П. Денисенко, Ф.Р. Айсин
 Статистическая обработка – М.Д. Че, Б.Р. Грагянц
 Редактирование – Д.В. Иващенко, К.Б. Мирзаев, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.В. Иващенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry V. Ivashchenko, Mikhail D. Che, Yuriy S. Shevchenko, Dmitry A. Sychev
 Study concept and design – Dmitry V. Ivashchenko, Mikhail D. Che, Yuriy S. Shevchenko, Dmitry A. Sychev
 Text development – Dmitry V. Ivashchenko, Mikhail D. Che
 Collection and processing of material – Mikhail D. Che, Svetlana Tuchkova, Artem V. Shubin, Rimma V. Kondrateva, Pavel V. Shimanov
 Literature review – Mikhail D. Che
 Material analysis – Mikhail D. Che, Farid R. Aysin, Svetlana Tuchkova, Natalia P. Denisenko
 Statistical processing – Mikhail D. Che, Boris R. Gragyants
 Editing – Dmitry V. Ivashchenko, Karin B. Mirzaev, Yuriy S. Shevchenko, Dmitry A. Sychev
 Approval of the final version of the article – Dmitry V. Ivashchenko

Информация об авторах:

Иващенко Дмитрий Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской психиатрии и психотерапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>; dvi1991@yandex.ru

Че Михаил Денович, врач-психиатр, заведующий отделением, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0009-0007-3949-5329>; 1307911@gmail.com

Шиманов Павел Викторович, врач-психиатр, заведующий отделением, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>; meroving83@mail.ru

Кондратьева Римма Викторовна, врач-психиатр, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0000-0002-9576-8447>; rimmakondratewa@gmail.com

Шубин Артем Владимирович, врач-психиатр, заведующий отделением, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0009-0009-2963-8052>; temkto@gmail.com

Айсин Фарид Рафаэлевич, врач – клинический фармаколог, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0000-0003-1145-1600>; aysinf@yandex.ru

Грагянц Борис Раджевич, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-4074-3983>; mr.borisgr@gmail.com

Тучкова Светлана Николаевна, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; svetlana.tuch1998@gmail.com

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., доцент, заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Мирзаев Карин Бадавиевич, д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Шевченко Юрий Степанович, д.м.н., профессор, профессор кафедры детской психиатрии и психотерапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9871-8704>

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, профессор РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com

Information about the authors:

Dmitriy V. Ivashchenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>; dvi1991@yandex.ru

Mikhail D. Che, Psychiatrist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5th Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3949-5329>; 1307911@gmail.com

Pavel V. Shimanov, Psychiatrist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5th Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>; meroving83@mail.ru

Rimma V. Kondratyeva, Psychiatrist, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5th Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9576-8447>; rimmakondratewa@gmail.com

Artem V. Shubin, Psychiatrist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5th Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-2963-8052>; temkto@gmail.com

Farid R. Aysin, Clinical Pharmacologist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5th Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1145-1600>; aysinf@yandex.ru

Boris R. Gragyants, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4074-3983>; mr.borisgr@gmail.com

Svetlana N. Tuchkova, Junior Research Fellow, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; svetlana.tuch1998@gmail.com

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; natalypilipenko3990@gmail.com

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Science and Innovations, Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; karin05doc@yandex.ru

Yuriy S. Shevchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9871-8704>

Dmitry A. Sychev, Academic RAS, Professor RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; dmitry.alex.sychev@gmail.com