

Фармакогенетические биомаркеры сиалореи, вызванной приемом клозапина: систематический обзор

А.Г. Кирова¹, Ю.С. Беллевич¹, Д.Н. Сосин^{1,2,✉}, С.Н. Мосолов^{1,3}, Д.А. Сычев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

² Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Абrikосовский пер., д. 2 корп. 1, Москва, 119435, Российская Федерация

³ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, ул. Потешная, д. 3, Москва, 107076, Российская Федерация

✉ Сосин Дмитрий Николаевич sosin.dmitriy@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Клозапин эффективен при лечении пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении, но его применение может сопровождаться развитием нежелательных реакций, в частности клозапин-индуцированной сиалореей (КИС). Данные о механизме развития КИС ограничены. Выделение фармакогенетических предикторов КИС позволит оценить вероятность возникновения осложнений до назначения терапии, а также уточнить отдельные звенья патогенетического механизма данной нежелательной реакции.

ЦЕЛЬ. Выявление фармакогенетических предикторов клозапин-индуцированной сиалореи при помощи систематического анализа данных литературы.

ОБСУЖДЕНИЕ. Поиск исследований проводили независимо два соавтора по базам PubMed, Google Scholar, GeneCads, PharmGKB. В общей сложности было найдено 6 исследований, в которых рассматривалось 17 генов-кандидатов. Ассоциация с КИС была выявлена для генов *ADRA2A*, *DRD4*. Полиморфизм rs1800544 гена *ADRA2A* регулирует экспрессию адренорецептора альфа 2A типа (*ADRA2A*). При этом α2-адренорецепторы участвуют в регуляции секреции слюны, а антагонистическое действие клозапина на них приводит к возникновению КИС. Носительство полиморфизма 120-bp *DRD4* приводит к снижению уровня экспрессии дофаминового рецептора 4-го типа (*DRD4*). Это, в свою очередь, может вызвать развитие КИС за счет повышения степени блокады рецептора клозапином. Однако полученные данные противоречат результатам ряда других исследований. Возможным объяснением данного несоответствия является анализ различных полиморфизмов в указанных работах. Кроме того, проанализированные исследования имели ряд методологических ограничений.

ВЫВОДЫ. Проведенный систематический обзор литературы позволил определить фармакогенетические предикторы КИС. Но для уточнения полученных ассоциаций и разработки фармакогенетической панели с высокой прогностической точностью в отношении КИС необходимо проведение крупных мультицентровых исследований, использующих строгий проспективный дизайн с учетом выявленных ограничений.

РЕГИСТРАЦИЯ. Протокол систематического обзора зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO), регистрационный номер CRD420251089235.

Ключевые слова: фармакогенетика; клозапин; антипсихотики; шизофрения; терапевтическая резистентность при шизофрении; сialоррея; нежелательные реакции; полиморфизмы генов; фармакогенетическое тестирование; систематический обзор

Для цитирования: Кирова А.Г., Беллевич Ю.С., Сосин Д.Н., Мосолов С.Н., Сычев Д.А. Фармакогенетические биомаркеры сialорреи, вызванной приемом клозапина: систематический обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-517>

Финансирование. Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200054-3).

Потенциальный конфликт интересов. Д.А. Сычев является членом редакционной коллегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2019 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacogenetic Biomarkers of Clozapine-Induced Sialorrhoea: A Systematic Review

Anastasia G. Kirova¹, Yuri S. Bellevich¹, Dmitriy N. Sosin^{1,2,✉}, Sergey N. Mosolov^{1,3}, Dmitry A. Sychev^{1,2}

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

² Russain Research Center of Surgery Named after Academician B.V. Petrovsky,
2/1 Abrikosovskiy Lane, Moscow 119435, Russian Federation

³ Moscow Research Institute of Psychiatry – branch of the Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology,
3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russian Federation

✉ Dmitriy N. Sosin sosin.dmitriy@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. Despite the proven clozapine effectiveness in patients with treatment resistant schizophrenia, its use can cause adverse drug reactions, including clozapine-induced sialorrhoea (CIS). Data on CIS pathogenesis are limited. Identifying CIS pharmacogenetic predictors will make it possible to both predict adverse drug reactions prior to therapy and specify individual pathogenetic elements.

AIM. This review aimed to identify CIS predictors using systematic analysis of literature data.

DISCUSSION. Research was conducted independently by two co-authors using PubMed, Google Scholar, GeneCads, and PharmGKB databases. A total of six (6) studies were selected that examined 17 candidate genes. The *ADRA2A* and *DRD4* genes were associated with CIS. Polymorphism rs1800544 of *ADRA2A* gene regulates the expression of alpha-2A adrenoreceptor (*ADRA2A*). Alpha-2-adrenoreceptors regulate salivation, thus clozapine antagonistic effect causes CIS. Polymorphism of 120-bp *DRD4* will reduce expression of type 4 dopamine receptor (*DRD4*). In turn, this may result in CIS as clozapine increases the receptor blockade. However, the results contradicted other studies, presumably due to assessment of different polymorphisms in the above studies. Moreover, the analysed studies had a number of methodological limitations.

CONCLUSIONS. The performed systematic review made it possible to identify CIS pharmacogenetic predictors. However, large multicenter studies using a strong prospective design and considering these limitations are required in order to develop a pharmacogenetic panel with high predictive accuracy for CIS.

REGISTRATION. Systematic review protocol is included in the national systematic review register (PROSPERO), Registry No. CRD420251089235.

Keywords: pharmacogenetics; clozapine; schizophrenia; treatment resistant schizophrenia; sialorrhoea; adverse drug reaction; genetic polymorphisms; pharmacogenomic testing; systematic review

For citation: Kirova A.G., Bellevich Yu.S., Sosin D.N., Mosolov S.N., Sychev D.A. Pharmacogenetic biomarkers of clozapine-induced sialorrhoea: A systematic review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-517>

Funding. This study was financially supported by the Ministry of Health of the Russian Federation under state assignment "Development of pharmacogenetic test systems to improve the efficacy and safety of pharmacotherapy in cardiology and psychiatry patients" (Unified National Information System for Research, Development and Civil Engineering No. 124021200054-3).

Disclosure. Dmitry A. Sychev has been a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy* since 2019. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность шизофрении составляет около 1% среди всего мирового населения [1]. Развитие современной психофармакотерапии позволило вывести лечение этого заболевания на новый уровень: помимо позитивных симптомов (таких, как бред, галлюцинации и другие), появилась возможность купировать негативные нарушения (например, эмоционально-волевые нарушения), кроме того, значительно повысился профиль безопасности лекарственных средств [2]. Несмотря на это, примерно 30% пациентов не отвечают на терапию антипсихотическими препаратами, то есть имеют терапевтическую резистентность при шизофрении (ТРШ) [3, 4]. Единственным антипсихотиком, эффективным при ТРШ, является клозапин [3, 5]. Он купирует позитивные симптомы шизофрении, снижает суицидальный риск, а его долгосрочный прием связан с улучшением прогноза пациентов с ТРШ [6–9]. При этом клозапин обладает достаточно широким спектром нежелательных реакций (НР), основные: агранулоцитоз, миокардиты/кардиомиопатии, судороги, метаболические нарушения, запоры, седация, а также сialоррея [10, 11].

Сialоррея является одной из самых часто встречающихся НР при применении клозапина [12, 13], этот препарат значительно чаще других антипсихотиков вызывает повышенное слюноотечение [14, 15]. Фармакоэпидемиологические данные свидетельствуют о том, что клозапин-индуцированная сialоррея (КИС) в той или иной степени развивается у 91,8% пациентов [14], чаще на ранних этапах лечения, и может сохраняться длительное время. Сialоррея значительно повышает риск аспирационной пневмонии [16, 17], которая является ведущей причиной смерти у пациентов, получающих лечение клозапином [18].

Точный механизм развития КИС остается неясным. Основная гипотеза патофизиологического механизма ее развития – селектив-

ная стимуляция клозапином мускариновых рецепторов слюнных желез [19, 20]. На клетках слюнных желез экспрессируются мускариновые рецепторы 1-го типа (M1) и 3-го типа (M3), при этом за регуляцию слюноотделения отвечает преимущественно M3 рецептор [21]. Клозапин и его метаболит N-десметилклозапин известны как частичные агонисты мускариновых рецепторов [22]. В проведенном в 2020 г. исследовании показано, что именно высокие концентрации N-десметилклозапина в сыворотке крови ассоциированы с риском развития КИС [23]. *In vitro* показано, что N-десметилклозапин, в отличие от клозапина, индуцирует изменение потока кальция в клетках слюнных желез, а атропин ингибирует этот эффект [23].

В настоящее время активно ведутся фармакогенетические исследования, позволяющие повышать безопасность и эффективность фармакотерапии на основании анализа генома пациента [24]. Успехи достигнуты в общей медицине и кардиологии. В области психиатрии данные пока ограничены, имеющиеся рекомендации предписывают фармакогенетическое тестирование проблемным группам пациентов, в том числе пациентам с терапевтической резистентностью при психических нарушениях [25, 26]. Клозапин является перспективным кандидатом для фармакогенетического тестирования, поскольку препарат эффективен при терапевтической резистентности у пациентов с шизофренией, но его применение ограничено возможным развитием серьезных НР [27]. Выделение отдельными научными группами и последующая систематизация результатов исследований, направленных на поиск фармакогенетических биомаркеров КИС, будет способствовать уточнению механизма развития этой НР, что позволит проводить ее коррекцию на более раннем этапе.

Цель работы – выявление фармакогенетических предикторов клозапин-индуцированной сialорреи при помощи систематического анализа данных литературы.

Для подготовки обзора был использован алгоритм согласно рекомендациям PRISMA¹ (рис. 1). Протокол систематического обзора зарегистрирован в международном проспективном реестре систематических обзоров (PROSPERO)², регистрационный номер CRD420251089235, и находится в открытом доступе. Поиск литературы осуществляли независимо два автора (Беллевич Ю.С., Кирова А.Г.). Все разногласия в выборе публикаций решали посредством обсуждения до достижения консенсуса. Если авторы не достигали согласия, они обращались к остальным соавторам (Сосин Д.Н., Мосолов С.Н., Сычев Д.А.).

Поисковые запросы в базах научной информации сформулированы следующим образом: 1) PubMed – “(clozapine OR sialorrhea) AND (schizophrenia OR pharmacogenetics) AND (polymorphism OR gene)”; Google Scholar – “clozapine”, “sialorrhea”, “schizophrenia”, “pharmacogenetics”, “polymorphism”, “gene”. Кроме того, осуществляли поиск в специализированных фармакогенетических и генетических базах: GeneCards³

и PharmGKB⁴. Отбор генов-кандидатов осуществляли по ключевому слову “clozapine”. Все гены, найденные по такому запросу, были подробно изучены на предмет участия в развитии КИС. Временные ограничения поиска не устанавливали.

В настоящий обзор литературы включали исследования, удовлетворяющие следующим критериям: 1) исследуемая популяция: пациенты, принимающие клозапин в качестве основной терапии; 2) возраст пациентов от 18 до 65 лет; 3) изучение связи генов и/или их полиморфизмов и развития КИС; 4) работы, опубликованные на русском или английском языках. Не включали в публикации материалы конференций, доклады, тезисы, а также результаты доклинических исследований.

На этапе изучения литературы после удаления дубликатов анализировали аннотации публикаций для отбора работ, соответствующих критериям включения. Затем анализировали полные тексты отобранных работ. В последую-

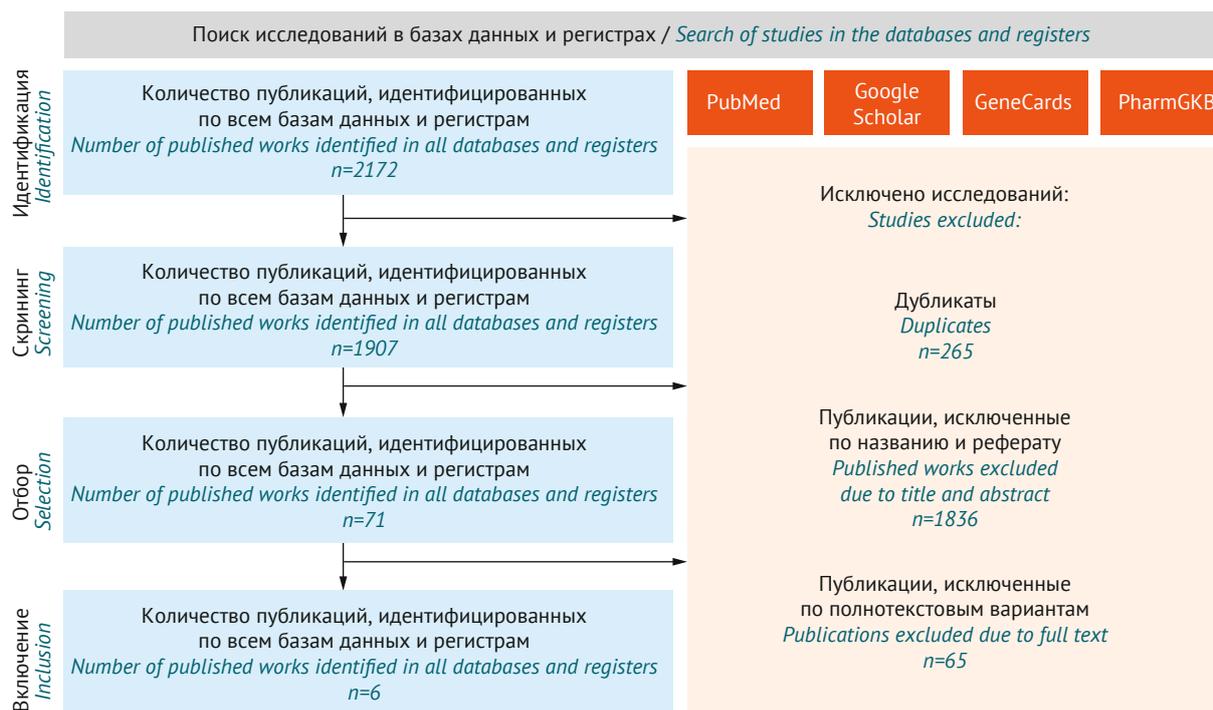


Рисунок подготовлен авторами / The figure is prepared by the authors

Рис. 1. Блок-схема поиска и отбора публикаций для включения в обзор данных литературы

Fig. 1. Flowchart of publication search for inclusion in a literature review

¹ <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>

² <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/home>

³ <https://www.genecards.org/> (авторизованный доступ)

⁴ <https://www.pharmgkb.org/> (авторизованный доступ)

щем авторы изучали списки литературы данных работ для поиска публикаций, потенциально подходящих для включения в настоящий обзор литературы (метод «снежного кома», англ. snowball).

Из отобранных публикаций извлекали следующие данные: цель и дизайн исследования, характеристика выборки, диагноз, терапия, специфика КИС, изучаемые полиморфизмы генов, статистическая значимость полученных ассоциаций (*p*-значения). Критическую оценку риска систематических ошибок и риска смещения, а также метаанализ не проводили из-за ограниченного количества доступных работ. Проанализированные данные сгруппированы по отдельным исследованиям в связи с малочисленностью включенных работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящий обзор литературы включено 6 публикаций (табл. 1).

S. Tsai и соавт. [28] в 2001 г. выполнили исследование на популяции китайцев хань ($n=97$), проспективное наблюдение за пациентами осуществляли в течение не менее 8 (в среднем $51,3\pm 39,5$) недель. В исследование включались пациенты с ТРШ, которых переводили на терапию клозапином. Некоторым ограничением является тот факт, что авторы не указали критерии выделения пациентов в группу ТРШ. Помимо сialореи, авторы оценивали эффективность клозапина, а также ассоциацию с шизофренией полиморфизма rs1800544 гена *ADRA2A* (в дизайне исследования предусмотрена группа здоровых добровольцев для сравнения).

Доза клозапина варьировалась от 50 до 700 мг/сут (в среднем 276 ± 104 мг/сут). При этом авторы в явном виде не указывали, что использовали клозапин в режиме монотерапии. Однако в статье нет данных о сопутствующей терапии, в связи с чем можно сделать предположение о том, что пациенты в период исследования принимали только клозапин. Наличие сialореи оценивали при помощи шкалы UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale), в которой использовался только подпункт «гиперсаливация». В результате у 35 пациентов развилась КИС, у 48 – нет.

Ученые исследовали связь биаллельного полиморфизма в промоторной области *ADRA2A* (ген адренорецептора альфа 2А типа). В связи с тем что во время проведения исследования еще не были введены современные номенклатуры, в частности dbSNP (database of Single Nu-

cleotide Polymorphisms), авторы использовали методику обозначения участка гена согласно S. Lario и соавт. (1997) [29]. В результате анализа мы установили, что авторы изучали связь полиморфизма C-1291G (rs1800544) с КИС. В данном исследовании связь rs1800544 с КИС не подтверждена.

A. Rajkumar и соавт. в 2012 и 2013 гг. провели два исследования [30, 31], выполненные на популяции индийцев ($n=101$). В обеих публикациях представлены идентичные характеристики пациентов, что косвенно указывает на то, что исследования проведены на одной клинической выборке. Дизайн в обоих случаях представлен исследованием с поперечным дизайном по типу «случай–контроль». Включались пациенты с шизофренией согласно критериям Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам Американской ассоциации психиатров (DSM IV-TR), которые принимали клозапин не менее 12 недель. Отмечено, что назначение клозапина осуществлялось при соблюдении критериев ТРШ. Авторы не указывают в явном виде, что пациенты принимали клозапин в режиме монотерапии, однако в публикациях отсутствуют данные о сопутствующей терапии, что косвенно указывает на монотерапию. Средняя доза клозапина составляла $340,84\pm 119,04$ мг/сут (диапазон доз от 100 до 650 мг/сут).

Оценка безопасности осуществлялась клинически: авторы собирали жалобы пациентов, их близких, а также ретроспективно оценивали медицинскую документацию. Помимо сialореи, оценивались также другие параметры безопасности и эффективности клозапина, которые мы не рассматриваем в рамках настоящего обзора литературы.

В работе 2012 г. [30] изучались два полиморфизма гена *HTR3A* (рецептор серотонина 3А типа), rs1062613 и rs2276302, а в работе 2013 г. [31] – четыре полиморфизма гена *CYP1A2* (цитохром P450 1A2): rs2069514, rs35694136, rs2069526, rs762551. В результате не выявлено ассоциации изучаемых полиморфизмов с КИС.

Работа V. Rajagopal и соавт. (2014) [32] проведена также на популяции южных индийцев ($n=95$). Ключевые характеристики пациентов совпадают с таковыми для двух описанных ранее исследований [30, 31]. Соответственно дизайн, режим назначения клозапина, длительность его применения, методы оценки безопасности также идентичны предыдущим исследованиям. При этом авторы сконцентрировали

Таблица 1. Исследования фармакогенетических биомаркеров клозапин-индуцированной сиалореи
Table 1. Research of C1S pharmacogenetic biomarkers

Источник Source	Страна Country	Дизайн (раз- мер выборки) Study design (sample size)	Нозология Nosology	Выделение группы ТРШ Selection of treatment resistant schizophrenia	Монотерапия клозапином Monotherapy with clozapine	Доза клозапина, мг/сут Clozapine dosage, mg/day	Ген и полиморфизм Gene and its polymorphism	Связь с сиалореей Association with sialorrhoea	Метод оценки сиалореи Method for sialorrhoea assessment
Tsai S, et al., 2000 [28]	Тайвань Taiwan	Проспектив- ный, случай- контроль (n=35, контроль = 48) Prospective case-control (n=35, con- trol=48)	Шизофрениче- ские расстройства (DSM-IV) Schizophrenic disorders (DSM-IV)	Да Yes	Да (с поправкой) Yes (adjusted)	276±104	Биаллельный по- лиморфизм в про- моторной области ADRAZA (C-1291G, rs1800544) Biallelic poly- morphism in the ADRAZA promoter region (C-1291G, rs1800544)	Нет ассоциации Not associated	Шкала UKU Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU)
Rajkumar A, et al., 2012 [30]	Индия India	Поперечный, случай- контроль (n=101) Cross-sectional, case-control (n=101)	Шизофрения DSM IV-TR) Schizophrenia (DSM IV-TR)	Да Yes	Нет упомина- ний Not mentioned	340,84±119,04	HTR3A rs1062613, rs27276302	Нет ассоциации Not associated	Клинически (жало- бы пациента и/или его близких, записи в медицинской документации) Clinically (patient complaints and/or reports from relatives, medical records)
Rajkumar A, et al., 2013 [31]	Индия India	Поперечный, случай- контроль (n=101) Cross-sectional, case-control (n=101)	Шизофрения (DSM IV-TR) Schizophrenia (DSM IV-TR)	Да Yes	Нет упомина- ний Not mentioned	340,84±119,04	CYP1A2 rs2069514, rs35694136, rs2069526, rs762551	Нет ассоциации Not associated	Клинически (жало- бы пациента и/или его близких, записи в медицинской документации) Clinically (patient and/or relative complaints, medical records)
Rajagopal V, et al., 2014 [32]	Индия India	Поперечный (n=95) Cross-sectional (n=95)	Шизофрения (DSM IV-TR) Schizophrenia (DSM IV-TR)	Да Yes	Нет упомина- ний Not mentioned	358,8±110,28	DRD4 120-bp тандемная дупли- кация в промотор- ной области гена DRD4 120-bp tan- dem duplication in the gene promoter region	Есть ассоциация (OR 2,95, 95% ДИ: 1,51-5,75); p=0,0006) Associated (OR 2,95, 95% CI: 1.51-5.75); p=0,0006)	Клинически (жало- бы пациента и/или его близких) Clinically (patient and/or relative com- plaints)

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Источник Source	Страна Country	Дизайн (раз- мер выборки) Study design (sample size)	Нозология Nosology	Выделение группы ТРШ Selection of treatment resistant schizophrenia	Монотерапия клозапином Monotherapy with clozapine	Доза клозапина, мг/сут Clozapine dosage, mg/day	Ген и полиморфизм Gene and its polymorphism	Связь с сialорреей Association with sialorrhoea	Метод оценки сialорреи Method for sialorrhoea assessment
Solismaa A, et al., 2014 [33]	Финляндия Finland	Поперечный (n=237) Cross-sectional (n=237)	Шизофрения, шизоаффективное расстройство, дру- гие неорганические неаффективные психозы (МКБ-10) Schizophrenia, schizoaffective disorder and other non-or- ganic non-affective psychoses (ICD-10)	Нет No	Да, у части выборки (n=155) Yes, in a subset of the sample (n=155)	403±152	CHRM1 rs2507821, rs542269, rs2075748 CHRM3 rs4620530, rs6429157, rs6690809 CLOCK rs1801260, rs3749474, rs4580704, rs6850524 ADRA2A rs1800544	Нет ассоциации Not associated Нет ассоциации Not associated Нет ассоциации Not associated Есть ассоциация (OR 2,13, 95% ДИ: 1,17–3,88; p=0,029) Associated (OR 2.13, 95% CI: 1.17– 3.88; p=0.029)	Шкала LUNTERS Liverpool University Neuroleptic Side-Ef- fect Rating Scale (LUNTERS)
Puolukka H, et al., 2024 [34]	Финляндия Finland	Поперечный (n=237) Cross-sectional (n=237)	Шизофрения, шизоаффективное расстройство, дру- гие неорганические неаффективные психозы (МКБ-10) Schizophrenia, schizoaffective disorder, and other non-or- ganic non-affective psychoses (ICD-10)	Нет No	Да, у части выборки (n=155) Yes, in a subset of the sample (n=155)	403±152	VIP, ERBB1, ERBB2, ERBB4, GRK2, GRK5, CHRM1, CHRM3, CHRM4, IP3, NK1, NTS, ADRA2A, DRD4	Нет ассоциации Not associated	Шкала LUNTERS Liverpool University Neuroleptic Side-Ef- fect Rating Scale (LUNTERS)

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. DSM-IV — диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV изд. Американской ассоциации психиатров (1994–2000 г.); DSM IV-TR — диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам IV изд. Американской ассоциации психиатров (с 2000 г.); OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; МКБ-10 — Международная классификация болезней IV (1994–2000); DSM-IV-TR, Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (1994–2000); OR, odds ratio; CI, confidence interval; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision.

Note. DSM-IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (1994–2000); DSM-IV-TR, Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV (2000); OR, odds ratio; CI, confidence interval; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision.

внимание только на КИС, не рассматривая другие параметры безопасности и эффективность клозапина. В анализ из общего количества пациентов (101 человек) попали только 95, так как у 6 пациентов не хватило генетического материала. Ввиду уменьшения количества пациентов произошло изменение среднесуточной дозы клозапина: в группе пациентов с сиалореей она составила $358,8 \pm 110,28$ мг/сут, в группе контроля – $334,5 \pm 124,32$ мг/сут ($p=0,025$).

В настоящем исследовании изучена взаимосвязь полиморфизма 120-bp гена *DRD4* (гена дофаминового рецептора 4 типа) с КИС. Данный полиморфизм является tandemной дупликацией в промоторной области *DRD4*. Установлено, что присутствие в геноме пациента одной длинной аллели (генотип 120/240bp *DRD4*) ассоциировано с повышением развития риска возникновения КИС в 2,95 раза (отношение шансов $OR=2,95$; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,51–5,75; уровень значимости $p=0,0006$), а наличие двух длинных аллелей (генотип 240/240bp) – в 8,7 раза.

Исследование A. Solismaa с соавт. (2014) [33] выполнено на европейской популяции ($n=237$). Дизайн исследования поперечный обсервационный с частичным ретроспективным анализом. Включались пациенты с диагнозами шизофрении, шизоаффективного расстройства или другого неорганического и неаффективного психоза (согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)). Все пациенты не менее 3 месяцев до включения в исследование получали лечение клозапином, средняя доза 403 ± 152 мг/сут. Авторы не выделяли отдельно пациентов с ТРШ. Клозапин без других антипсихотиков принимали 155 (65,4%) пациентов, оставшиеся 82 (34,6%) пациента – в сочетании с другими антипсихотиками. У 32 пациентов, получавших только клозапин, также был назначен трициклический антидепрессант (амитриптилин или доксепин). Авторы отнесли данных пациентов в группу имеющих КИС, так как данные препараты могут использоваться для купирования КИС. Исходя из описания работы, нельзя сделать вывод, что клозапин принимался в режиме монотерапии (без психофармакологических препаратов из других групп).

Для оценки КИС использовалась шкала LUNSERS (Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale). Авторы оценивали роль

следующих полиморфизмов генов при возникновении КИС: *CHRM1* (ген холинергического рецептора 1 типа) rs2507821, rs542269, rs2075748; *CHRM3* (ген холинергического рецептора 3 типа) rs4620530, rs6429157, rs6690809; *CLOCK* (ген регулятора циркадных ритмов) rs1801260, rs3749474, rs4580704, rs6850524; *ADRA2A* (ген адренорецептора 2A типа) rs1800544.

В результате показана роль полиморфизма rs180054 гена *ADRA2A*: носители генотипа CC имели в два раза более высокий риск возникновения КИС по сравнению с носителями генотипов CG и GG ($OR=2,13$, 95% ДИ: 1,17–3,88, $p=0,013$). Данная ассоциация, полученная на общей выборке, сохранялась на выборке пациентов, принимающих только клозапин ($n=155$, $p=0,044$), однако не подтвердилась на пациентах, принимающих другие антипсихотики, помимо клозапина ($n=82$, $p=0,11$).

Этот коллектив авторов опубликовал результаты другого исследования [34], выполненного в 2024 г. на той же самой выборке пациентов (клинические характеристики выборки идентичны), но анализирующего другие фармакогенетические точки. В работе применялся метод генотипирования с использованием микрочипов, проанализировано 531 983 однонуклеотидных полиморфизма. Однако авторы отобрали 14 генов, которые потенциально могли быть связаны с КИС или сухостью во рту на фоне приема клозапина, и исследовали 9039 полиморфизмов этих генов (в работе не представлен полный список изучаемых полиморфизмов). Изучены полиморфизмы следующих генов: *VIP* (ген вазоактивного интестинального пептида), *ERBB1* (ген рецептора эпидермального фактора роста), *ERBB2* (ген *erb-b2* рецептора тирозинкиназы 2-го типа), *ERBB4* (ген *erb-b2* рецептора тирозинкиназы 4-го типа), *GRK2* (ген рецепторной киназы 2, связанной с G-белком), *GRK5* (ген рецепторной киназы 5, связанной с G-белком), *CHRM1*, *CHRM3*, *CHRM4* (ген холинергического рецептора 4-го типа), *IP3 γ* , *NK1* (ген гомеобоксного транскрипционного фактора NK1), *NTS* (ген нейротензина), *ADRA2A*, *DRD4*. Ни один из изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов не показал ассоциации с КИС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клозапин выделяется на фоне других атипичных антипсихотиков в связи с его эффективностью при ТРШ, однако его применение

⁵ Инозитол-1,4,5-трифосфат является сигнальной молекулой. В данную систему входит большое количество различных генов, мы не установили, какие именно гены изучали авторы в своей работе [34], поэтому приводим описание в неизменном виде.

в клинической практике ограничено в связи с возможностью развития серьезных НР [35, 36]. Сялоррея при приеме препарата отмечается в 4 раза чаще, чем при применении других антипсихотиков [32]. Механизм развития КИС достаточно сложен и на сегодняшний день до конца не изучен [12].

В результате проведенного систематического обзора данных литературы мы обнаружили сравнительно небольшое количество опубликованных исследований. Из 6 опубликованных работ три исследования проведены на одной выборке пациентов [30–32]; другие два также проведены на одной выборке [33, 34]. Необходимо отметить, что во всех исследованиях авторы изучали генетические панели, связанные с путями реализации механизма действия клозапина (либо фармакокинетические, либо фармакодинамические). Суммарно во всех публикациях на предмет связи с КИС проанализировано 17 генов. Наиболее изученным оказался *ADRA2A*, который оценивали в трех публикациях, при этом два исследования проведены на одной выборке. Отметим, что в этих работах получены противоположные результаты (с поправкой на то, что в работе Н. Puolakka и соавт., 2024 [34], нет указания на конкретные полиморфизмы, которые оценивались авторами).

Ген *DRD4* изучался в двух исследованиях, при этом получены противоположные результаты [32, 34], что вполне вероятно, так как авторы оценивали взаимосвязь различных однонуклеотидных полиморфизмов с КИС.

Гены *CHRM1* и *CHRM3* также изучались в двух работах, проведенных на одной выборке пациентов [33, 34]. Остальные изучаемые гены оценивались в представленных работах однократно.

В результате только для двух генов показана взаимосвязь с КИС: *ADRA2A* и *DRD4*. В первом случае авторы изучали полиморфизм rs1800544, носительство которого ассоциировано с повышением риска КИС. Данный полиморфизм представляет собой трансверсию цитозина на гуанин в положении –1291 промоторной области гена *ADRA2A* [37]. Учитывая, что полиморфизм находится в межгенной области, он не оказывает влияния на структуру белка, однако есть предположение, что он потенциально может регулировать экспрессию адренорецептора альфа 2А типа (*ADRA2A*) [29, 37]. Аднергическая система оказывает модулирующее действие на выработку слюны в человеческом организме, приводя к повышению уровня белка в ней [38]; α2-адренорецепторы, наряду с другими, регулируют се-

крецию слюны, а антагонистическое действие клозапина на них приводит к КИС [39, 40].

Следующим геном, ассоциация с КИС для которого была подтверждена, является *DRD4*. Установлена ассоциация 120-bp tandemной дупликации в промоторной области данного гена с риском развития КИС. Известно, что данная мутация несет в себе функциональную значимость, влияя на экспрессию гена *DRD4* [41]. Более низкий уровень транскрипционной активности, который имеет место у длинного аллеля данного полиморфизма, приводит к снижению уровня экспрессии рецептора дофамина 4-го типа (*DRD4*) [41]. При этом авторы выдвигают гипотезу, что ввиду снижения плотности этих рецепторов у носителей длинного аллеля изучаемого полиморфизма его носители могут иметь более высокий уровень блокады клозапином (по сравнению с носителями коротких аллелей), что, в свою очередь, возможно, приводит к КИС [32].

Включенные в данный обзор литературы исследования имеют ряд существенных ограничений. В первую очередь это касается размеров изучаемых выборок пациентов. Количество пациентов в исследованиях варьировалось от 83 до 237 человек, что является сравнительно многочисленной выборкой для работ в области фармакогенетики. Кроме того, только в одной работе из 6 включенных в анализ авторы использовали проспективный дизайн, в остальных – поперечный, что также несколько повышает вероятность систематической ошибки.

Следующим существенным ограничением является включение в исследования пациентов, принимающих клозапин в сочетании с психотропными препаратами других групп. Известно, что другие психотропные препараты могут как усиливать проявления КИС (палиперидон и др.), так и уменьшать их (амисульприд и др.), что, безусловно, отрицательным образом влияет на чистоту эксперимента и риск систематической ошибки [42–44].

Ограничением является также включение в исследования пациентов нозологических групп, отличных от шизофрении. В частности, не все работы выделяли отдельно пациентов с ТРШ. Это важный аспект, так как пациенты с ТРШ могут иметь существенные биологические отличия, что, в свою очередь, окажет влияние на риск возникновения КИС [45–47].

Кроме того, в работах применялись различные методы оценки выраженности слюнотечения. В трех исследованиях [28, 33, 34] ученые применяли специализированные шкалы,

а в оставшихся трех (выполненных на одной выборке пациентов) [30–32] использовался клинический метод определения НР, который заключался в анализе клинических проявлений по данным самоотчета пациента, его ближайшего окружения и данных медицинской документации. Помимо того что клинический подход в достаточно высокой степени лишен объективности, применение различных оценочных методик приводит к сложности сопоставления результатов исследований при анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате проведенного систематического обзора данные свидетельствуют об участии генов *ADRA2A* и *DRD4* в риске развития КИС. При этом в обоих случаях выдвинуты предположения о генетических механизмах реализации КИС. Несмотря на ряд ограничений во включенных в настоящий обзор исследованиях, полученные результаты имеют важное научное значение и могут быть взяты за основу

при разработке алгоритма для персонализированного подбора клозапина.

Установлено, что носители генотипа *CC* (*rs1800544* гена *ADRA2A*) и носители длинной аллели *DRD4* имеют повышенный риск развития КИС. При выявлении подобных пациентов до назначения клозапина возможно спланировать тактику их ведения в клинической практике: например увеличение частоты оценки КИС, более медленное (чем для пациентов, не имеющих такого фактора риска) титрование дозы клозапина или ее снижение, а также своевременная коррекция КИС.

Для дальнейшего выявления фармакогенетических предикторов КИС необходимо проведение крупных мультицентровых исследований, использующих строгий проспективный дизайн с учетом вышеописанных ограничений. Результаты подобных исследований могут быть положены в основу разработки фармакогенетической панели с высокой прогностической точностью в отношении развития КИС.

Литература / References

- Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *The Lancet*. 2016;388(10039):86–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01121-6)
- Orzelska-Górka J, Mikulska J, Wiszniewska A, Biata G. New atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10624. <https://doi.org/10.3390/ijms231810624>
- Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: A review. *Br Med Bull*. 2015;114(1):169–79. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv017>
- Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ. Психофармакотерапия шизофрении. В кн.: Александровский ЮА, Незнанов НГ, ред. *Психиатрия: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. С. 299–328. Mosolov SN, Tsukarzi EE. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. In: Aleksandrovsky YuA, Neznanov NG, eds. *Psychiatry: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. P. 299–328 (In Russ.).
- Мосолов СН, Цукарзи ЭЭ, Алфимов ПВ. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств*. 2014;(1):27–36. Mosolov SN, Tsukarzi EE, Alfimov PV. Algorithms of biological therapy for schizophrenia. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;(1):27–36 (In Russ.). EDN: [QEWBKY](https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2)
- Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A guideline and checklist for initiating and managing clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. *CNS Drugs*. 2022;36(7):659–79. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>
- Mizuno Y, McCutcheon RA, Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):622–31. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>
- Хасанова АК, Коврижных ИВ, Мосолов СН. Антисуицидальный эффект клозапина (алгоритм применения и клинического мониторинга). *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(4):48–63. Khasanova AK, Kovrizhnykh IV, Mosolov SN. Antisuiicidal effect of clozapine (prescribing algorithm and clinical monitoring). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(4):48–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.31.74.005>
- Алифороенко АЕ, Хазанов ВА, Ларченко ВВ и др. Сравнительная эффективность и переносимость клозапина немедленного высвобождения (АЗАЛЕПТИН®) и клозапина пролонгированного высвобождения (Азалептин® ретард) у пациентов с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2025;(2):2–10. Aliforenko AE, Khasanov VA, Larchenko VV, et al. Comparative efficacy and tolerability of immediate-release clozapine (AZALEPTIN®) and extended-release clozapine (Azaleptin® retard) in patients with schizophrenia resistant to antipsychotic therapy. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2025;(2):2–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/psyph/tf4x-dnzt-934b>
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(3):163–77. <https://doi.org/10.3371/1935-1232.10.3.163>
- Сосин ДН, Хасанова АК, Мощевитин СЮ, Мосолов СН. Фармакогенетические предикторы метаболических нарушений при применении клозапина. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(4):30–40. Sosin DN, Khasanova AK, Moshevitin SYu, Mosolov SN. Pharmacogenetics predictors of clozapine metabolic disturbances. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(4):30–40 (In Russ.). EDN: [FCSIOX](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001917)
- Gürcan G, Atalay B, Deveci E. Clozapine-associated sialorrhea. *J Clin Psychopharmacol*. 2024;44(6):570–5. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001917>
- Uzun Ö, Bolu A, Çelik C. Effect of N-acetylcysteine on clozapine-induced sialorrhea in schizophrenic patients: a case series. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(4):229–31. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000297>
- Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, et al. Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3):178–84. <https://doi.org/10.1177/2045125316641019>
- Yellepeddi VK, Race JA, McFarland MM, Constance JE, Fanaeian E, Murphy NA. Effectiveness of atropine in managing sialorrhea: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2024;62(6):267–77. <https://doi.org/10.5414/CP204538>
- Leung JG, Nelson S, Barreto JN, Schiavo DN. Necrotizing pneumonia in the setting of elevated clozapine levels. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(2):176–8. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000470>

17. Saenger RC, Finch TH, Francois D. Aspiration pneumonia due to clozapine-induced sialorrhoea. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;9(4):170–2. <https://doi.org/10.3371/CSRP.SAFI.061213>
18. de Leon J, Ruan CJ, Verdoux H, Wang C. Clozapine is strongly associated with the risk of pneumonia and inflammation. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100183. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100183>
19. Schoretsanitis G, Kane JM, Ruan CJ, et al. A comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(7):603–21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1617695>
20. Zorn SH, Jones SB, Ward KM, Liston DR. Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *Eur J Pharmacol*. 1994;269(3):R1–2. [https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90047-7](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90047-7)
21. Nakamura T, Matsui M, Uchida K, et al. M3 muscarinic acetylcholine receptor plays a critical role in parasympathetic control of salivation in mice. *J Physiol*. 2004;558(2):561–75. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.064626>
22. Weiner DM, Meltzer HY, Veinbergs I, et al. The role of M1 muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;177(1–2):207–16. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-1940-5>
23. Ishikawa S, Kobayashi M, Hashimoto N, et al. Association between N-desmethylclozapine and clozapine-induced sialorrhoea: Involvement of increased nocturnal salivary secretion via muscarinic receptors by N-desmethylclozapine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;375(2):376–84. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.000164>
24. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649–65. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w>
25. Müller DJ. Pharmacogenetics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(4):153–4. <https://doi.org/10.1055/a-1212-1101>
26. Brown LC, Allen JD, Eyre HA, et al. Editorial: Precision psychiatry from a pharmacogenetics perspective. *Front Psychiatry*. 2023;14:1159000. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1159000>
27. Islam F, Hain D, Lewis D, et al. Pharmacogenomics of Clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2022;22(4):230–40. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00281-9>
28. Tsai SJ, Wang YC, Yu WY, et al. Association analysis of polymorphism in the promoter region of the α_2 -adrenoceptor gene with schizophrenia and clozapine response. *Schizophr Res*. 2001;49(1–2):53–8. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00127-4](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00127-4)
29. Lario S, Calls J, Cases A, et al. MspI identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the alpha 2A-adrenergic receptor gene. *Clin Genet*. 1997;51(2):129–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9112004>
30. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, et al. Outcome definitions and clinical predictors influence pharmacogenetic associations between HTR3A gene polymorphisms and response to clozapine in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;224(3):441–9. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2773-2>
31. Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruville A, et al. Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2013;25(1):2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2012.00638.x>
32. Rajagopal V, Sundaresan L, Rajkumar AP, et al. Genetic association between the *DRD4* promoter polymorphism and clozapine-induced sialorrhoea. *Psychiatr Genet*. 2014;24(6):273–6. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000058>
33. Solismaa A, Kampman O, Seppälä N, et al. Polymorphism in alpha 2A adrenergic receptor gene is associated with sialorrhoea in schizophrenia patients on clozapine treatment. *Human Psychopharmacol*. 2014;29(4):336–41. <https://doi.org/10.1002/hup.2408>
34. Puolakkka H, Solismaa A, Lyytikäinen LP, et al. Polymorphisms in ERBB4 and TACR1 associated with dry mouth in clozapine-treated patients. *Acta Neuropsychiatr*. 2024;36(4):218–23. <https://doi.org/10.1017/neu.2024.9>
35. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: A state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:757–77. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>
36. Кирилочев ОО. Осложнения терапии клозапином: актуализация информации. *Современная терапия психических расстройств*. 2023;(3):12–20. Kirilochev OO. Complications of clozapine therapy: update of information. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2023;(3):12–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2023.11.37.002>
37. Kim BN, Kim JW, Cummins TDR, et al. Norepinephrine genes predict response time variability and methylphenidate-induced changes in neuropsychological function in attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(3):356–62. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31828f9fc3>
38. Freudenreich O. Drug-induced sialorrhoea. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41(6):411–8. <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.6.893628>
39. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhoea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):265–73. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4>
40. Essali A, Rihawi A, Altujjar M, et al. Anticholinergic medication for non-clozapine neuroleptic-induced hypersalivation in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD009546. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009546.pub2>
41. D'Souza UM, Russ C, Tahir E, et al. Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5' flanking region of the *DRD4* gene. *Biol Psychiatry*. 2004;56(9):691–7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>
42. Burk BG, Donaldson V, Jackson CW, et al. Paliperidone-associated sialorrhoea. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42(5):480–4. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001588>
43. Kulkarni RR. Low-dose amisulpride for debilitating clozapine-induced sialorrhoea: Case series and review of literature. *Indian J Psychol Med*. 2015;37(4):446–8. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.168592>
44. Praharaj SK, Jana AK, Sinha VK. Aripiprazole-induced sialorrhoea. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):384–5. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.016>
45. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry*. 2014;205(1):1–3. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138578>
46. Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, et al. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019;131:104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
47. Vita A, Minelli A, Barlati S, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Genetic and neuroimaging correlates. *Front Pharmacol*. 2019;10:402. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.Г. Кирова – участие в формулировании концепции статьи, работа с источниками литературы, написание текста рукописи; Ю.С. Беллевич – работа с источниками

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Anastasia G. Kirova participated in the study conceptualisation, worked with literature sources, and wrote the manuscript text. Yuri S. Bellevich worked with literature sources

литературы, написание текста рукописи; *Д.Н. Сосин* – концепция работы, написание текста рукописи, формулировка выводов; *С.Н. Мосолов* – концепция работы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *Д.А. Сычев* – утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

and wrote the manuscript text. *Dmitriy N. Sosin* conceptualised the study, wrote the manuscript text, and formulated the conclusions. *Sergey N. Mosolov* conceptualised the study and approved the final version of the manuscript for publication. *Dmitry A. Sychev* approved the final manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Кирова Анастасия Григорьевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-6640>

Беллевич Юрий Сергеевич

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5996-8575>

Сосин Дмитрий Николаевич, канд. мед. наук, доцент

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>

Мосолов Сергей Николаевич, д-р мед. наук,

профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед.

наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Поступила 08.07.2025

После доработки 20.08.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 24.09.2025

Anastasia G. Kirova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-6640>

Yuri S. Bellevich

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5996-8575>

Dmitriy N. Sosin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2314-7174>

Sergey N. Mosolov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5749-3964>

Dmitry A. Sychev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

Received 8 July 2025

Revised 20 August 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 24 September 2025