

## **АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ABCB1, КОДИРУЮЩЕГО ГЛИКОПРОТЕИН Р, С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ВЛЕЧЕНИЕМ К АЛКОГОЛЮ**

**М.С. Застрожин<sup>1,2,3</sup>, К.А. Рыжикова<sup>1</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>,  
Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, Е.А. Гришина<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>,  
Л.М. Савченко<sup>1</sup>, Ю.Ш. Гущина<sup>2</sup>, С.Р. Пахомов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Российская медицинская академия последипломного образования,  
Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup>Московский научно-практический центр наркологии  
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Галоперидол используется в наркологической практике для купирования актуализации влечения у больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю, но эмпирический подбор его дозировки часто приводит к развитию у пациентов нежелательных лекарственных реакций. Синтез гликопротеина Р, участвующего в выведении из организма различных ксенобиотиков, в том числе галоперидола, кодируется геном ABCB1, обладающим высоким уровнем полиморфизма. Различные аллельные варианты ABCB1 ассоциируются с различной степенью активности гликопротеина Р. Эффективность и безопасность терапии галоперидолом определяли с помощью международных психометрических шкал. Генотипирование ABCB1 проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием аллель-специфичной гибридизации. По результатам исследования были выявлены статистически значимые закономерности между полиморфизмом ABCB1 и профилем эффективности и безопасности галоперидола.

**Ключевые слова:** галоперидол, полиморфизм, ABCB1, гликопротеин Р, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю

**Актуальность исследования.** Галоперидол — один из наиболее часто используемых «типичных» антипсихотических препаратов [1], обладает мощным антипсихотическим действием, посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. Прием галоперидола может сопровождаться серьезными нежелательными лекарственными реакциями со стороны большей части органов и систем [2]. В связи с этим галоперидол вызывает неоднозначное и нередко крайне негативное отношение у больных алкоголизмом, что в определенной мере ограничивает его применение в наркологической практике [3]. Гликопротеин Р — АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков. Доказано, что субстратами гликопротеина Р являются многие широко применяемые лекарственные средства: сердечные гликозиды, антагонисты кальция, статины, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитоста-

тики, антиретровирусные препараты и др. Синтез гликопротеина Р кодируется геном ABCB1, который обладает полиморфизмом. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм 3435C>T, представляющий собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435. Частота встречаемости данного полиморфизма отличается в различных этнических группах [4, 5]. В исследованиях *in vitro* было показано, что у людей с ТТ генотипом наблюдается снижение экспрессии гена ABCB1 в двенадцатиперстной кишке [6], CD56+ лейкоцитах [7, 8], почках [9]. Низкий уровень экспрессии ABCB1 в кишечнике и почках должен приводить к снижению содержания гликопротеина-Р в этих органах и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению его субстратов. В результате повышается концентрация последних в плазме крови [5]. Так, в исследовании S. Hoffmeyer и соавт. снижение экспрессии гена ABCB1 у пациентов с ТТ генотипом сопровождалось увеличением дигоксина в крови [6]. Однако некоторые авторы не обнаружили у людей с ТТ и СС генотипами различий в экспрессии гена в тонкой кишке [9, 11], костном мозге, плаценте [11], CD56+ и CD34+ лейкоцитах [12, 13]. В то же время T. Nakamura с соавт. [14] при изучении экспрессии гена ABCB1 у 13 здоровых японцев выявили достоверные различия у людей с ТТ генотипом. Было высказано предположение, что различия во влиянии полиморфизма 3435C > T на экспрессию гена ABCB1 у представителей различных этнических групп можно объяснить дополнительным эффектом продуктов других генов. Исследования, проведенные нами ранее на больных алкоголизмом, показали наличие статистически значимой связи между полиморфизмом гена CYP2D6, активностью данного изофермента и эффективностью и безопасностью галоперидола [15—19], а также было описано влияние активности CYP3A4 на эффективность и безопасность терапии галоперидолом [20—23].

**Цель работы.** Оценка взаимосвязи полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период обострения патологического влечения.

**Задачи исследования:**

1. Изучить профиль эффективности и безопасности галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.
2. Изучить распределение генотипов в популяции больных алкоголизмом по полиморфному маркеру 3435C>T гена ABCB1.
3. Изучить влияние полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 на показатели эффективности и безопасности галоперидола.

**Организация, материалы и методы исследования.** В исследовании принимало участие 20 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ, получающих галоперидол в таблетированной (производитель ООО «Озон») и инъекционной (производитель ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А») формах в период обострения патологического влечения. Критериями включения явились: 1) терапия, включающая галоперидол, длительностью 5 дней; 2) форма введения галоперидола *per os*

и внутримышечно; 3) отсутствие в анамнезе сопутствующего психического заболевания. Критерии исключения: 1) применение в терапии иных антипсихотических препаратов, помимо галоперидола; 2) клиренс креатинина  $< 50$  мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л); 3) масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; 4) возраст  $\geq 75$  лет; 5) наличие противопоказаний к применению галоперидола.

Проведение генотипирования по выбранному полиморфизму ABCB1 3435C > T (rs1045642) производили с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR). Оценка эффективности галоперидола осуществлялась с помощью международных психометрических шкал (Шкала патологического влечения (The Scale of Pathological Addiction (SoPA)), Шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)), Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory (BARS)), Шкала тревоги Кови (Covy Anxiety Scale (CARS)), Шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale (ZARS)), Шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale (SARS)), Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS))). Профиль безопасности оценивался с помощью шкал (Шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale (UKU)), Шкала Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms (SAS))).

Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения. Чем выше балл, тем влечение более выражено. Шкалирование пациентов производили за день до начала терапии, включающей галоперидол, и через 5 дней терапии. В работе наблюдали за динамикой изменения клинической картины влечения путем вычисления разницы баллов по шкалам. Чем больше разница в баллах, тем более выраженные изменения в клинической картине, тем выше эффективность терапии.

Статистический анализ результатов исследования производился методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США). При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (при статистической мощности  $> 80\%$ ). Для определения различий между группами количественных данных пациентов без полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 и с его наличием использовали H-тест Крускалла—Уоллиса (Kruskall—Wallis one-way analysis of variance), учитывающий ненормальный характер распределения данных в выборке и нарастание ошибки при множественном сравнении.

Форма представления всех количественных данных в работе — Среднее  $\pm$  Стандартное отклонение (Mean  $\pm$  Standart Deviation).

**Полученные результаты и их обсуждение.** Данные анализа психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР**

| Наименование шкалы | Балл до терапии | Балл через 5 дней после начала терапии | Динамика в баллах |
|--------------------|-----------------|--|-------------------|
| SoPA               | 23,7 ± 2,85     | 11,4 ± 3,39                            | 12,47 ± 2,1       |
| HARS               | 40,1 ± 4,15     | 25,9 ± 4,52                            | 14,86 ± 2,48      |
| BAI                | 34,4 ± 4,04     | 13,1 ± 5,41                            | 20,48 ± 3,27      |
| CARS               | 9,25 ± 1,25     | 4,75 ± 1,37                            | 4,6 ± 0,66        |
| ZARS               | 41,1 ± 3,4      | 18,85 ± 3,96                           | 20,54 ± 2,62      |
| SARS               | 77,35 ± 3,84    | 35,25 ± 7,66                           | 40,01 ± 6,18      |
| HDRS               | 22,2 ± 2,07     | 10,5 ± 2,35                            | 11,48 ± 1,47      |
| UKU                | 17,3 ± 4,29     | 33,6 ± 4,3                             | -17,12 ± 2,52     |
| SAS                | 2,6 ± 1,79      | 14,1 ± 1,29                            | -11,47 ± 1,66     |

По результатам генотипирования были получены следующие данные:

1) Количество пациентов, являющихся носителями полиморфизма 3435C>T гена ABCB1, составило 10.

2) Количество пациентов, не являющихся носителями полиморфизма 3435C>T гена ABCB1, составило 10 (из них гетерозигот — 6).

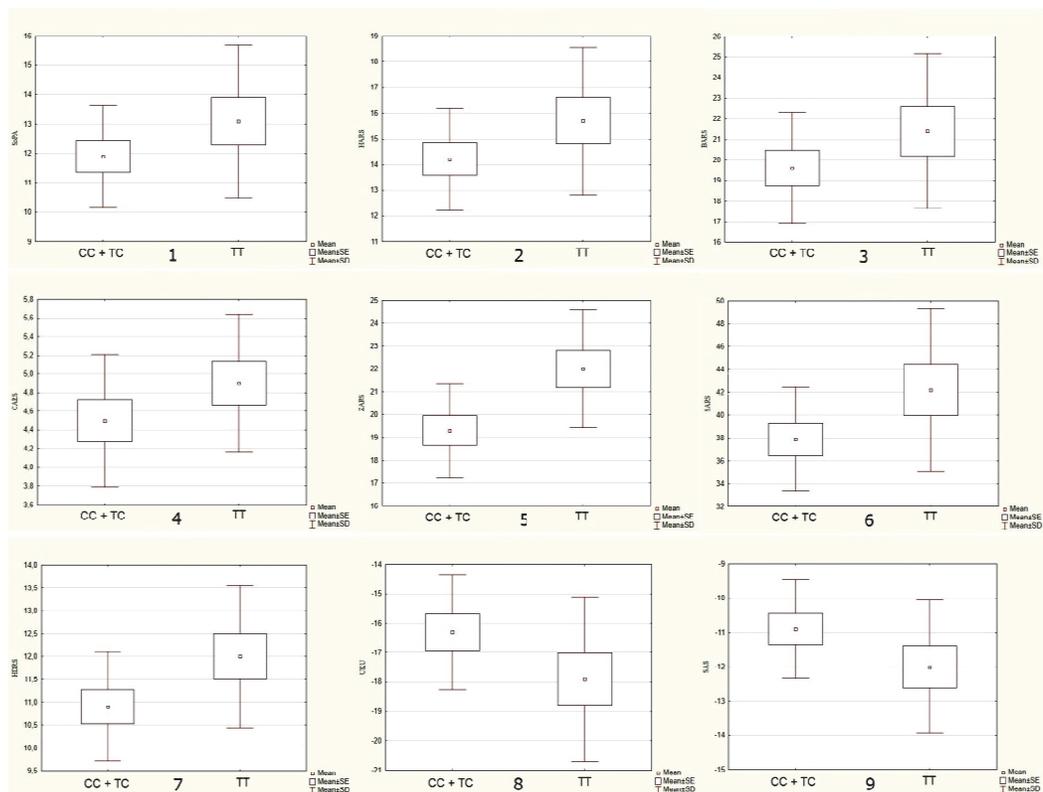
Н-тест Крускалла—Уоллиса показал наличие статистически значимой разницы между динамикой по семи шкалам у пациентов с нормальным генотипом и у пациентов, у которых в ходе генотипирования был обнаружен полиморфизм 3435C>T (данные представлены в табл. 2).

Таблица 2

**Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР**

| Наименование шкалы | Пациенты с нормальным генотипом (аллельные варианты CC + TC) | Пациенты с (Аллельный вариант TT) | p     |
|--------------------|--|-----------------------------------|-------|
| SoPA               | 11,9 ± 1,73  | 13,1 ± 2,6                        | 0,037 |
| HARS               | 14,2 ± 1,99  | 15,7 ± 2,87                       | 0,022 |
| BARS               | 19,6 ± 2,72  | 21,4 ± 3,75                       | 0,023 |
| CARS               | 4,5 ± 0,71   | 4,9 ± 0,74                        | 0,123 |
| ZARS               | 19,3 ± 2,06  | 22 ± 2,58                         | 0,004 |
| SARS               | 37,9 ± 4,56  | 42,2 ± 7,11                       | 0,009 |
| HDRS               | 10,9 ± 1,2   | 12 ± 1,56                         | 0,026 |
| UKU                | -16,3 ± 1,95   | -17,9 ± 2,81                      | 0,005 |
| SAS                | -10,9 ± 1,45   | -12 ± 1,94                        | 0,052 |

В динамике по шкалам CARS и SAS разница также есть, но статистическая значимость в них отсутствует. Графическое отображение результатов Н-теста Крускалла—Уоллиса показано на рис. 1.



**Рис. 1.** Результаты H-теста Крускала-Уоллиса по сравнению динамикой изменения по шкалам:

1 — SoPA, 2 — HARS, 3 — BARS, 4 — CARS, 5 — ZARS, 6 — SARS, 7 — HDRS, 8 — UKU, 9 — SAS, у пациентов с нормальным генотипом и у пациентов с полиморфизмом 3435C>T гена ABCB1.

Обозначения: «усы» — среднеквадратичное отклонение (SE), «ящички» — стандартное отклонение (SD)

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют наличие статистически значимой связи между генотипом ABCB1 по полиморфному маркеру 3435C>T и профилем эффективности и безопасности терапии галоперидолом при купировании обострения патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью. У пациентов с генотипом TT показатели профиля эффективности терапии с применением галоперидола выше, чем у пациентов с генотипом CC и CT, что, скорее всего, связано с более низкой активностью гликопротеина P у пациентов с таким генотипом, и, как следствие, во-первых, более низкой скоростью выведения галоперидола из организма и более высоким уровнем его концентрации в плазме крови.

В то же время данные по шкалам безопасности демонстрируют возрастание частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций и их выраженности у пациентов с генотипом TT, что, вероятно, связано с теми же механизмами, которые оказывают влияние на профиль эффективности.

**Выводы.** В ходе исследования подтверждается наличие взаимосвязи полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период обострения патологического влечения.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] *Gasso P., Papagianni K., Bobadilla R.F., Arnaiz J.A., Bernardo M., Lafuente A.* Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. *Pharmacogenomics*. 2013 Oct;14(13):1551—63. doi: 10.2217/pgs.13.150.
- [2] *Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M.* Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* (4), 2006.
- [3] *Сиволан Ю.П.* Рациональные подходы к применению нейролептиков в наркологической практике. *Здоровая Украина*. 7/1. 2008. С. 83—84.
- [4] *Schwab, Eichelbaum, Fromm.* Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.* 2003. 43. 285—307.
- [5] *Marzolini P., Buclin K.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004. 75. 1.
- [6] *Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. 97 (7). 3473—3478.
- [7] *Hitzl M., Drescher S., Kuip H.* The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*. 2001. 11 (4). 293—298.
- [8] *Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M.* MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002. 53 (5). 526—534.
- [9] *Siegsmond M., Brinkmann U., Schaeffeler E.* Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphisms with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. 13 (7). 1847—1854.
- [10] *Goto M., Masuda S., Saito H.* C3435 polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics*. 2002. 12 (6). 451—457.
- [11] *Tanabe M., Ieiri I., Nagata N.* Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J. Pharmacol. Expe. Ther.* 2001. 297 (3). 1137—1143.
- [12] *Oselin K., Gerloff T., Mrozikiewicz P.* MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003. 17 (4). 463—469.
- [13] *Casey D.E.* Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 16. 589—610 (1993).
- [14] *Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M.* Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. 71 (4). 297—303.
- [15] *Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Сорокин А.С., Агузаров А.Д.* Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2015. № 4. С. 36—39.
- [16] *Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Прудникова М.В., Сараева О.М., Трофимов В.В.* Изучение влияния генетического профиля на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. *Архив внутренней медицины*. 2016. Т. 6. № 4 (30). С. 36—41.
- [17] *Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Авдеева О.Н., Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Гущина Ю.Ш., Лепяхин В.К.* взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2D6, с профилем эффективности и безопасности

- галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 2 (58). С. 41—44.
- [18] Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Grishina E.A., Savchenko L.M., Bryun E.A. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2016. Т. 9. С. 1—7.
- [19] Застрожин М., Рыжикова К., Авдеева О., Созаева Ж., Гришина Е., Сычев Д., Брюн Е., Савченко Л., Санникова Н. Ассоциация полиморфизма гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола при алкогольной зависимости. *Врач*. 2016. № 3. С. 70—72.
- [20] Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Есакова А.П., Галактионова Т.Е. Взаимосвязь активности изофермента цитохрома Р-450 3А4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2015. № 4. С. 51—56.
- [21] Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Есакова А.П., Сорокин А.С., Гущина Ю.Ш., Санникова Н.В. Ассоциация активности цитохрома сур3а4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2016. № 1 (12). С. 91—97.
- [22] Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Matis O.A. CYP3A4 activity and haloperidol effects in alcohol addicts. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*. 2015. Т. 27. № S1. С. S23—S24.
- [23] Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Матис О.А., Нечаев М.О., Наумова А.Г. Изучения влияния карбамазепина на активность изофермента цитохрома Р-450 3А4 у больных алкоголизмом. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016. № 10 (79). С. 18—22.

DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-42-50

## **ASSOCIATION BETWEEN POLYMORPHISM GENE ABCB1, ENCODES GLYCOPROTEIN P, AND EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF HALOPERIDOL IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION**

**M.S. Zastrozhin<sup>1,2,3</sup>, K.A. Rizhikova<sup>1</sup>, K.B. Mirzaev<sup>1</sup>,  
Jh.A. Sozaeva<sup>1</sup>, E.A. Grishina<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>,  
L.M. Savchenko<sup>1</sup>, Yu.Sh. Gushina<sup>2</sup>, S.R. Pahomov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>RUDN University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Moscow Research and Practical Centre for Narcology  
of the Department of Public Health, Moscow, Russia

Haloperidol is used in the practice of drug for relief of updating drives in patients suffering from a pathological attraction to alcohol, but the empirical selection of its dosage often leads to the development of patient adverse drug reactions. Synthesis of glycoprotein P, involved in the excretion of various xeno-

biotics including haloperidol encoded ABCB1 gene having a high level of polymorphism. Various ABCB1 allelic variations are associated with varying degrees of activity of glycoprotein P. Polymorphism 3435C>T is the functional polymorphism, which makes the activity of glycoprotein P slowly, that's why its increase the level of concentration of xenobiotics (substrates of glycoprotein P) in blood-plasma and increase the risk of adverse drug reactions. Efficacy and safety of treatment with haloperidol was determined by international psychometric scales and scales for measure of extra pyramidal adverse drug reactions. ABCB1 genotyping was performed by polymerase chain reaction in real time (Real-time PCR) using allele-specific hybridization. According to the survey were identified statistically significant patterns between ABCB1 polymorphism and the efficacy and safety profile of haloperidol.

**Key words:** haloperidol, polymorphism, ABCB1, P-glycoprotein, side effects

## REFERENCES

- [1] *Gasso P., Papagianni K., Bobadilla R.F., Arnaiz J.A., Bernardo M., Lafuente A.* Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. *Pharmacogenomics*. 2013 Oct;14(13):1551—63. doi: 10.2217/pgs.13.150.
- [2] *Joy C.B., Adams C.E., Lawrie S.M.* «Haloperidol versus placebo for schizophrenia». *Cochrane Database Syst Rev* (4), 2006.
- [3] *Sivolap Y.P.* Rational approaches to the use of antipsychotic drugs in drug treatment practice. *Healthy Ukraine*, 7/1, 2008, P. 83—84.
- [4] *Schwab, Eichelbaum, Fromm.* Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003, 43, 285—307.
- [5] *Marzolini P., Buclin K.* Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2004, 75, 1.
- [6] *Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97 (7), 3473—3478.
- [7] *Hitzl M., Drescher S., Kuip H.* The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*, 2001, 11 (4), 293—298.
- [8] *Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M.* MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2002, 53 (5), 526—534.
- [9] *Siegsmond M., Brinkmann U., Schaeffeler E.* Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphisms with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 13 (7), 1847—1854.
- [10] *Goto M., Masuda S., Saito H.* C3435 polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics*, 2002, 12 (6), 451—457.
- [11] *Tanabe M., Ieiri I., Nagata N.* Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J. Pharmacol. Expe. Ther.*, 2001, 297 (3), 1137—1143.
- [12] *Oselin K., Gerloff T., Mrozikiewicz P.* MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 2003, 17 (4), 463—469.
- [13] *Casey D.E.* Neuroleptic-induced acute extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 16, 589—610 (1993).
- [14] *Nakamura T., Sakaeda T., Horinouchi M.* Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 71 (4), 297—303.

- [15] Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Savchenko L.M., Bryun E.A., Gushina Yu.Sh., Sorokin A.S., Agouzarov A.D. Association of CYP2D6 isoenzyme activity with the profile of efficacy and safety of haloperidol in patients suffering from a pathological attraction to alcohol. Bulletin of the Russian State Medical University. 2015. № 4. P. 36—39.
- [16] Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Prudnikova M.V., Sarajeva O.M., Trofimov V.V. Study of the effect of the genetic profile on the effectiveness and safety of haloperidol in patients with alcohol dependence. Arhiv Internal Medicine. 2016. 6. T. number 4 (30). P. 36—41.
- [17] Zastrozhin M.S., Ryzhikova K.A., Avdeeva O.N., Sozaeva J.A., Grishina E.A., Sychev D.A., Savchenko L.M., Gushina Yu.Sh., Lepahin V.K. Relationship polymorphism of the gene encoding cytochrome P-450 2D6, with efficacy and safety profile of haloperidol in patients with alcohol dependence. Bulletin of Volgograd State Medical University. 2016. number 2 (58). P. 41—44.
- [18] Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Grishina E.A., Savchenko L.M., Bryun E.A. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2016. T. 9. P. 1—7.
- [19] Zastrozhin M.S., Ryzhikova K.A., Avdeeva O.N., Sozaeva J.A., Grishina E.A., Sychev D.A., Bryun E.A., Savchenko L.M., Sannikova N.V. CYP2D6 gene polymorphism association with the profile of efficacy and safety of haloperidol in alcohol dependence. Doctor. 2016. № 3. P. 70—72.
- [20] Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Gushina Yu.Sh., Esakova A.P., Galaktionova T.E. Interconnection activity isoenzyme cytochrome P-450 3A4 with the profile of efficacy and safety of haloperidol in patients suffering from a pathological attraction to alcohol. Russian medical and biological messenger them. Academician IP Pavlova. 2015. № 4. P. 51—56.
- [21] Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Esakova A.P., Sorokin A.S., Gushina Yu.Sh., Sannikova N.V. Association activity of cytochrome cyp3a4 with the profile of efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol dependence, between the actualization of a pathological inclination. Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology. Number 1, 2016. (12). P. 91—97.
- [22] Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Matis O.A. CYP3A4 activity and haloperidol effects in alcohol addicts. International Journal of Risk and Safety in Medicine. 2015. T. 27. № S1. P. S23—S24.
- [23] Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Gushina Yu.Sh., Matis O.A., Nechaev M.O., Naumova A.G. Studies of the effect of carbamazepine on the activity of cytochrome P-450 3A4 in patients with alcoholism. Experimental and Clinical Pharmacology. 2016. № 10 (79). P. 18—22.