

Фармакотерапевтические и фармакогенетические особенности у пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра с несуицидальным самоповреждающим поведением

Кибитов А.А.^{1,2}, Носова А.Р.³, Тучкова С.Н.^{3,4}, Гювен В.А.¹, Лежейко Т.В.¹, Голимбет В.Е.¹, Морозова М.А.⁵

¹Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

⁵Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва, Россия

Оригинальная статья

Резюме. *Обоснование.* Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП) — трансдиагностический клинический фактор, влияющий на выбор психофармакотерапии (ПФТ) и особенности терапевтического ответа. Несмотря на это, данные об ассоциации НССП с особенностями ПФТ в условиях реальной клинической практики (РКП) ограничены. Потенциальная модифицирующая роль генетических факторов также изучена недостаточно. *Цель работы.* Оценить влияние НССП как трансдиагностического феномена на параметры ПФТ у пациентов с расстройствами шизофренического спектра (F2) и аффективными расстройствами (F3) и проанализировать ассоциации с полиморфизмами генов CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 и OPRM1. *Материалы и методы.* В исследование включен 61 пациент (медиана (Q1-Q3) возраста 21 (19-24) лет; 54,5% женщин; 49,2% пациентов с F2; 75,4% сообщили о НССП в течение жизни). Параметры ПФТ оценивались на основании медицинской документации и интервью. Текущее состояние оценивалось с применением шкал PANSS, CDSS, MADRS, UKU, MARS. Проведено фармакогенетическое тестирование (генотипирование по полиморфизмам CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5), генотипирование по полиморфизму OPRM1 rs1799971. Использованы U-критерий Манна-Уитни, χ^2 Пирсона и общие линейные модели (ОЛМ) для сочетанной оценки влияния НССП и диагностической группы.

Результаты. Наличие НССП ассоциировано с более ранним возрастом манифестации основного расстройства ($p=0,002$), а также с более длительной терапией нормотимиками ($p=0,020$ и $p=0,013$), результаты ОЛМ подтвердили трансдиагностичность выявленных ассоциаций. Межгрупповых различий по частотам генотипов OPRM1/CYP2D6/CYP3A4/CYP3A5, метаболическому фенотипу по CYP2D6 не выявлено. Среди пациентов с НССП минорный аллель полиморфизма OPRM1 rs1799971 ассоциирован с меньшей длительностью терапии антидепрессантами ($p=0,029$), полиморфизма rs16947 (*2) CYP2D6 — с большей ($p=0,039$). **Заключение.** В условиях РКП НССП ассоциировано с более продолжительной нормотимической терапией независимо от диагностической группы. Полиморфизмы OPRM1 и CYP2D6 могут быть связаны с особенностями паттернов антидепрессивной терапии у пациентов с НССП.

Ключевые слова: несуйцидальное самоповреждающее поведение, НССП, аффективные расстройства, расстройства шизофренического спектра, фармакотерапия, фармакогенетика

Информация об авторах:

Кибитов Андрей Александрович — e-mail: andreykibitov18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>

Носова Антонина Романовна — e-mail: nosova.a.r@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-8243-0297>

Тучкова Светлана Николаевна — e-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

Гювен Вера Андреевна — e-mail: voviand.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1728-3276>

Лежейко Татьяна Викторовна — e-mail: lezheiko@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7873-2039>

Голимбет Вера Евгеньевна — e-mail: golimbet@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

Автор, ответственный за переписку: Кибитов Андрей Александрович — e-mail: andreykibitov18@gmail.com

Corresponding author: Kibitov Andrey Alexandrovich — e-mail: andreykibitov18@gmail.com

Морозова Маргарита Алексеевна — e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

Как цитировать: Кибитов А.А., Носова А.Р., Тучкова С.Н., Гювен В.А., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е., Морозова М.А. Фармакотерапевтические и фармакогенетические особенности у пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра с несуицидальным самоповреждающим поведением. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2026; 60:4:81-95. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-4-1294>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pharmacotherapeutic and pharmacogenetic features of patients with affective and schizophrenia spectrum disorders with non-suicidal self-injury

Andrey A. Kibitov^{1,2}, Antonina R. Nosova³, Svetlana N. Tuchkova^{3,4}, Vera A. Guven¹, Tatiana V. Lezheiko¹, Vera E. Golimbet¹, Margarita A. Morozova⁵

¹Russian Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

²N.A. Alexeev Clinical Psychiatric Hospital №1, Moscow, Russia, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴Russian research center of surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia

⁵Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

Research article

Summary. *Background.* Nonsuicidal self-injury (NSSI) is a transdiagnostic clinical factor that may influence the choice of psychopharmacotherapy (PT) and patterns of treatment response. However, evidence on the association between NSSI and PT characteristics using real-world data (RWD) remains limited. The potential modifying role of genetic factors has also been insufficiently explored. *Aim.* To assess the impact of NSSI as a transdiagnostic phenomenon on PT features in patients with schizophrenia spectrum disorders (F2) and affective disorders (F3), and to analyze associations with polymorphisms in *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* and *OPRM1*. *Methods.* The study included 61 patients (median (Q1-Q3) age 21 (19–24) years; 54,5% female; 49,2% with F2; 75,4% reported lifetime NSSI). PT parameters were assessed based on medical records and clinical interviews. Current clinical status was evaluated using PANSS, CDSS, MADRS, UKU, and MARS. Pharmacogenetic testing was performed (genotyping of *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* polymorphisms) along with genotyping of *OPRM1* rs1799971. Between-group comparisons were conducted using the Mann-Whitney U test and Pearson's χ^2 test; general linear models (GLM) were applied to jointly evaluate the effects of NSSI and diagnostic group. *Results.* NSSI was associated with an earlier age at onset of the index disorder ($p=0,002$) and with longer mood stabilizer treatment ($p=0,020$ and $p=0,013$); GLM results supported the transdiagnostic nature of these associations. No between-group differences were observed in genotype frequencies for *OPRM1*/*CYP2D6*/*CYP3A4*/*CYP3A5* or in *CYP2D6* metabolic phenotype. Within the NSSI group, the minor allele of *OPRM1* rs1799971 was associated with a shorter duration of antidepressant treatment ($p=0,029$), whereas the minor allele of *CYP2D6* rs16947 (*2) — with a longer duration ($p=0,039$).

Conclusion. According to RWD NSSI is associated with longer mood stabilizer treatment irrespective of diagnostic group. *OPRM1* and *CYP2D6* polymorphisms may be related to antidepressant treatment patterns in patients with NSSI.

Keywords: nonsuicidal self-injury, NSSI, affective disorders, schizophrenia spectrum disorders, pharmacotherapy, pharmacogenetics.

Information about the authors:

Andrey A. Kibitov — e-mail: andreykibitov18@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>

Antonina R. Nosova — e-mail: nosova.a.r@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0004-8243-0297>

Svetlana N. Tuchkova — e-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>

Vera A. Guven — e-mail: voviand.vm@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1728-3276>

Tatiana V. Lezheiko — e-mail: lezheiko@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7873-2039>

Vera E. Golimbet — e-mail: golimbet@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

Margarita A. Morozova — e-mail: margmorozova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

To cite this article: Kibitov AA, Nosova AR, Tuchkova SN, Guven VA, Lezheiko TV, Golimbet VE, Morozova MA. Pharmacotherapeutic and pharmacogenetic features of patients with affective and schizophrenia spectrum disorders with non-suicidal self-injury. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2026; 60:4:81-95. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2026-4-1294>. (In Russ.)

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП), или селфхарм, — широко распространенный трансдиагностический феномен, встречающийся при широком круге психической патологии, в том числе, при аффективных расстройствах и расстройствах шизофренического спектра [3, 28, 41]. НССП тесно ассоциировано с рядом трансдиагностических психопатологических доменов, в частности, с негативной аффективностью, нарушением контроля импульсов [29], ангедонией [7], а также с эмоциональной дисрегуляцией, то есть, нарушениями процессов распознавания, контроля и переключения эмоционального состояния, приводящих к нестабильности и реактивной лабильности эмоционального фона [39]. НССП, таким образом, может расцениваться как поведенческое проявление трансдиагностических патологических механизмов [7], тем самым, являясь фактором, отражающим особенности течения основного расстройства. В частности, имеются данные о более тяжелом течении депрессии, биполярного аффективного расстройства (БАР), шизофрении у пациентов с НССП [27, 38, 40].

В связи с этим, наличие в структуре основного расстройства НССП является важным клиническим фактором, который может требовать дифференцированного фармакотерапевтического подхода. Однако вопрос влияния сопутствующего НССП на особенности психофармакотерапии (ПФТ) у пациентов с различными психическими расстройствами исследован недостаточно. В настоящее время проведено небольшое число клинических исследований ассоциации НССП и особенностей ПФТ, что не позволяет сформулировать какие-либо рекомендации достаточной степени убедительности, при этом практически все из них были проведены только на детских и подростковых выборках [11, 16]. В условиях недостатка данных рандомизированных клинических исследований ценным источником данных о потенциально эффективных терапевтических стратегиях является анализ данных реальной клинической практики [13]. Несмотря на это, нами не было обнаружено опубликованных работ, посвященных ассоциации НССП с особенностями ПФТ в условиях реальной клинической практики. Клинические и потенциальные фармакотерапевтические особенности пациентов с НССП могут быть также ассоциированы с рядом генетических факторов. С одной стороны, полиморфизмы генов основных изоферментов цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5), которые участвуют в метаболизме большинства препаратов, применяющихся для терапии психических расстройств [34, 43], могут сами по себе влиять на особенности ПФТ.

Ассоциированные с данными полиморфизмами особенности фармакокинетики ПФТ и, соответственно, эмпирически определяемые особенности профиля эффективности и переносимости различных препаратов могут являться фактором, влияющим на подбор терапии [33]. С другой стороны, имеются данные, что изоферменты цитох-

рома P450 не только участвуют в метаболизме ксенобиотиков, но и экспрессируются в тканях головного мозга и участвуют в метаболизме важных эндогенных соединений, в частности, моноаминов, что может обуславливать ассоциацию полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P450 с нейробиологическими процессами и психопатологией [15]. Тем не менее, нами не было обнаружено каких-либо опубликованных исследований полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P450 у пациентов с НССП как в рамках классической фармакогенетической парадигмы (т.е. влияния на эффективность и переносимость ПФТ), так и в рамках изучения потенциальных ассоциаций данных полиморфизмов непосредственно с НССП и его особенностями. Полиморфизмы других генов, в частности, генов нейромедиаторных систем, также могут быть ассоциированы с НССП и его особенностями. Так, имеются некоторые данные об ассоциации с НССП полиморфизмов генов серотонинергической, дофаминергической и норадреналинергической нейромедиаторных систем [1].

Вместе с тем, практически не исследована роль полиморфизмов генов опиоидной системы, несмотря на тесную ассоциацию НССП с изменением уровня эндогенных опиоидов, играющих важную роль в процессах болевой чувствительности и эмоциональной регуляции [9]. Имеются некоторые данные, демонстрирующие, что полиморфизмы гена μ -опиоидного рецептора *OPRM1* могут быть ассоциированы с особенностями терапевтического ответа на ПФТ, для которой опиоидная система не является прямой фармакодинамической мишенью. В частности, было показано, что носительство минорного аллеля G полиморфизма *OPRM1* rs1799971 может быть ассоциировано с менее выраженным ответом на терапию антидепрессантами [30]. Наше предыдущее исследование на небольшой выборке выявило ассоциацию минорного аллеля G по данному полиморфизму с более высоким уровнем агрессивности у пациентов с НССП, что также может обуславливать особенности подбора ПФТ [2]. Таким образом, целью нашего исследования являлась оценка влияния НССП как трансдиагностического феномена на особенности ПФТ у пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра с анализом ассоциаций с полиморфизмами генов *OPRM1*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*.

Материалы и методы

Дизайн исследования и выборка. В исследование были включены пациенты, получавшие амбулаторное и стационарное лечение в 2023–2025 гг. в ГБУЗ ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ (г. Москва). Критерии включения: возраст от 18 лет, соответствие диагностическим критериям МКБ-10 для расстройств шизофренического спектра (группа «F2»: шизофрения (F20), шизоаффективное расстройство (F25), шизотипическое расстройство личности (F21)), аффективных

расстройств (группа «F3»: депрессивный эпизод (F32), рекуррентное депрессивное расстройство (F33), биполярное аффективное расстройство (F31)). Критерии не включения: эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 месяцев до 5 лет (единичные простые фебрильные судороги — судороги без признаков фокальности, продолжительностью не более 15 минут, не связанные с инфекционным заболеванием ЦНС или тяжелым метаболическим нарушением); анамнез пациента содержит информацию об органическом заболевании головного мозга — тяжелая травма, острое нарушение кровообращения головного мозга или инфекционном заболевании ЦНС с устойчивым неврологическим расстройством (фокальным или диффузным), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Критерий исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом из его этапов.

Этические аспекты. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (Протокол № 919 от 21.11.2023), все процедуры исследования проводились в соответствии с Хельсинской декларацией 1964 г., пересмотренной в 1975-2013 гг. Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Сбор данных. Сведения о социодемографических и клинических характеристиках, в том числе о НССП в течение жизни, были получены в ходе клинического интервью и анализа медицинской документации. Для оценки текущего состояния пациентов использовался ряд психометрических инструментов. Выраженность позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики у пациентов из группы F2 оценивалась при помощи Шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [21]. Для оценки выраженности депрессивной симптоматики у пациентов из группы F2 применялась Шкала депрессии Калгари у больных шизофренией (Calgary Depression Schizophrenia Scale, CDSS) [5]. У пациентов из группы F3 выраженность депрессивной симптоматики оценивалась при помощи Шкалы Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [26].

Выраженность побочных эффектов текущей терапии (за последние 3 дня) по Шкале оценки побочного действия UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale) [23], приверженности текущей терапии по шкале Шкалы оценки приверженности терапии MARS (Medication Adherence Rating Scale) [36].

Анализ данных о фармакотерапии. В ходе анализа данных о предшествующей терапии для каждого пациента на основании данных медицинской документации и клинического интервью были собраны сведения о всех терапевтических схемах, применявшихся в течение жизни. Терапевтической схемой считалось назначение одного

или нескольких препаратов из 4 основных групп ПФТ (антипсихотики, нормотимики (литий и антиконвульсанты), антидепрессанты и транквилизаторы) для ежедневного приема и прием данной терапии пациентами на протяжении не менее 2 недель.

Для каждой терапевтической схемы оценивался ряд параметров: длительность, количество препаратов, наличие препаратов из тех или иных групп ПФТ. Для сравнительной оценки дозировок препаратов по каждой из групп ПФТ использовались эквиваленты. Дозировки антидепрессантов переводились в флуоксетиновые эквиваленты (FLU-eqv) согласно рекомендациям Hayasaka et al., полученным на основании данных РКИ [19]. Дозировки антипсихотических препаратов переводились в хлпромазиновые эквиваленты (CPZ-eqv) согласно рекомендациям первого и второго Международного консенсусного исследования по дозировкам антипсихотиков [17, 25]. Дозировки нормотимиков переводились в эквиваленты карбоната лития (Li-eqv) согласно подходу Wang et al. [37]. При отсутствии данных о переводе препарата в соответствующие эквиваленты в вышеуказанных источниках, эквиваленты вычислялись при помощи установленных суточных доз (defined daily doses, DDD) согласно справочной информации ВОЗ (<https://atcddd.fhi.no/>). Нами не было обнаружено опубликованных рекомендаций по расчету эквивалентных доз для транквилизаторов небензодиазепинового ряда, в связи с чем эквивалентные дозировки не рассчитывались.

В рамках каждой терапевтической схемы оценивались модальные (наиболее длительно применявшиеся) суточные эквивалентные дозы антидепрессантов, антипсихотиков и нормотимиков. Для оценки общей нагрузки по каждой из данных групп препаратов за все время терапии использовался показатель усредненной суточной нагрузки, рассчитанный по формуле, указанной в рисунке.

Данный показатель позволяет учесть как величину доз, так и продолжительности их использования, являясь, таким образом, интегральным показателем, характеризующим интенсивность терапии той или иной группой препаратов. Кроме того, для каждой из групп препаратов оценивалась относительная длительность терапии: процент времени, когда пациент получал терапию той

$$L = \frac{\sum_{i=1}^n D_i \times T_i}{\sum_{i=1}^n T_i}$$

L — усредненная суточная нагрузка
 D_i — модальная суточная доза, то есть доза, на которой пациент находился наибольшее количество времени в рамках терапевтической схемы i .
 T_i — длительность терапевтической схемы i в неделях

Рис. Формула расчета усредненной суточной нагрузки
Fig. Formula for mean daily drug load

или иной группой препаратов, от всей длительности приема ПФТ на протяжении жизни.

Сбор лабораторных образцов и генотипирование. Были собраны образцы цельной крови, взятой из локтевой вены, в вакуумные пробирки со стабилизирующим компонентом на основе ЭДТА (S-Monovette DNA Exact, SARSTEDT AG&Co, Германия). Фармакогенетическое тестирование (полиморфизмы *CYP2D6* rs4986774 (*3), rs16947 (*2), rs3892097 (*4), rs5030655 (*6), rs5030656 (*9), rs1065852 (*10), rs28371725 (*41); *CYP3A4* rs2740574 (*1B), rs35599367 (*22); *CYP3A5* rs776746 (*3)) проводилось в НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США) с помощью коммерческих наборов реагентов с аллельспецифичными зондами (производитель — ООО «ТестГен», Россия).

Генотипирование по полиморфизму *OPRM1* rs1799971 было проведено в Лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ. Генотипирование проводили методом плавления высокого разрешения HRM (High Resolution Melting) на ПЦР-системе Applied Biosystems QuantStudio 7 Flex Real-Time PCR System (ThermoFisher, США).

Статистический анализ. В связи с несоответствием распределения количественных переменных нормальному при оценке с помощью критерия Шапиро-Уилка, для их анализа применялись непараметрические статистические критерии, количественные переменные представлены в виде медианы (Q1-Q3). Для межгрупповых сравнений по количественным переменным использовали U-критерий Манна-Уитни, по категориальным — Хи-квадрат Пирсона. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони. Дополнительно при выявлении значимых различий между участниками с НССП и без для оценки трансдиагностичности выявленных различий применялись общие линейные модели (ОЛМ) с включением факторов НССП и диагностической группы и их взаимодействия. Порогом статистической значимости считалось значение $p=0,05$.

В рамках поискового исследования возможных генетических ассоциаций, по каждому из полиморфизмов проводился анализ межгрупповых сравнений между носителями минорных аллелей и остальными участниками. На основании данных генотипирования по *CYP2D6* и подсчета суммы индексов функциональной активности аллелей определялся тип метаболизма (быстрый, промежуточный, замедленный) согласно методологии Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium [10]. В ходе дальнейшего анализа быстрые и промежуточные метаболизаторы были объединены в группу пациентов с высоким риском замедления метаболизма по *CYP2D6*.

Результаты. Характеристика выборки. Всего в исследование вошел 61 пациент (женщин — 54,5%

Таблица 1. Социодемографические и клинические характеристики выборки

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the sample

	Общая выборка (n=61)
Возраст, лет	21 (19-24)
Возраст дебюта основного расстройства	15 (13-17)
Длительность терапии, нед.	51 (27-99)
Пол	
Мужской	28 (45,9%)
Женский	33 (54,1%)
Диагностическая группа	
F2	30 (49,2%)
F21.8	14 (23,0%)
F20.0	11 (18,0%)
F25	5 (8,2%)
F3	31 (50,8%)
F33	15 (24,6%)
F32	11 (18,0%)
F31	5 (8,2%)
НССП в течение жизни	46 (75,4%)

Количественные переменные представлены в виде медианы (Q1-Q3). Категориальные переменные представлены в виде n (% от выборки). F2 — группа расстройств шизофренического спектра. F21.8 — шизотипическое расстройство личности, F20.0 — шизофрения, F25 — шизоаффективное расстройство. F3 — группа аффективных расстройств, F33 — рекуррентное депрессивное расстройство, F32 — депрессивный эпизод, F31 — биполярное аффективное расстройство. НССП — несуицидальное самоповреждающее поведение.

Quantitative variables are presented as median (Q1-Q3). Categorical variables presented as n (% of sample). F2 — Schizophrenia spectrum disorders group; F21.8 — Schizotypal personality disorder; F20.0 — Schizophrenia; F25 — schizoaffective disorder. F3 — Affective disorders group; F33 — Recurrent depressive disorder, F32 — Depressive episode, F31 — Bipolar disorder. NSSI — Non-suicidal self-injury.

(n=33), медиана возраста — 21 (19-24) год). О наличии НССП сообщили 46 (75,4%) пациентов. Социодемографические и клинические характеристики выборки указаны в Табл.1. Частоты назначения лекарственных препаратов в выборке указаны в Приложении 1.

Частоты генотипов по полиморфизмам генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2D6* представлены в Приложении 2. У 2 участников (3,3% выборки) не были собраны образцы венозной крови, в связи с чем

генотипирование не проводилось. Среди участников не было выявлено ни одного носителя минорного аллеля полиморфизма CYP2D6 rs4986774, в связи с чем отличия от распределения частот генотипов по Харди-Вайнбергу не рассчитывалось. Распределения частот генотипов по всем полиморфизмам значимо не различались от ожидаемого распределения частот на основании уравнения Харди-Вайнберга. На основании результатов генотипирования было выявлено 16 участников (27,1% от общего числа генотипированных участников, носители генотипов *4/*10, *6/*41, *9/*10, *1/6, *9/*41) были отнесены к промежуточным метаболитам, 1 участник (носитель генотипа *6/*6) — к медленным метаболитам.

Остальные участники были классифицированы как быстрые метаболиты (генотипы *1/*1, *1/2, *2/*2, *1/9, *2/41). Пациенты из группы F2 и F3 значимо не различались по возрасту, половому соотношению, частоте НССП. В группе F2 не было выявлено пациентов с самоповреждениями, нанесенными вследствие активной бредовой и/или галлюцинаторной симптоматики. Различий между диагностическими группами в частотах минорных аллелей полиморфизмов генов OPRM1, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, а также по частотам участников с высоким риском замедления метаболизма (медленных и промежуточных метаболитов) по CYP2D6 обнаружено не было.

Анализ различий между участниками с НССП и контрольной группой. Пациенты с НССП значимо не различались по полу и возрасту, однако у них отмечался более ранний возраст манифестации основного расстройства (Табл.2). При построении ОЛМ для возраста манифестации НССП также являлся значимым фактором ($p < 0,001$), при этом фактор диагностической группы и взаимодействие факторов были незначимыми ($p = 0,913$ и $p = 0,692$ соответственно). Пациенты с НССП значимо не различались от контрольной группы по выраженности депрессивной симптоматики (по шкале CDSS для группы F2 и шкале MADRS для группы F3). Вместе с тем, у пациентов с НССП из группы F2 ($n = 20$) отмечались более низкие баллы по шкале позитивных синдромов PANSS. У пациентов с НССП также были выявлены значимо более высокие баллы по шкале «Другие побочные эффекты» UKU и общие баллы по данной шкале. Значимых различий в приверженности терапии по шкале MARS обнаружено не было. Анализ параметров ПФТ продемонстрировал более высокую усредненную суточную нагрузку и длительность терапии нормотимиками на протяжении жизни у пациентов с НССП, при этом различий по параметрам текущей терапии обнаружено не было.

Стоит отметить, что при построении ОЛМ для усредненной суточной нагрузки нормотимиками ни НССП, ни диагностическая группа и их взаимодействие не показали значимость, однако при построении ОЛМ для относительной длительности терапии нормотимиками НССП был значимым фактором ($p = 0,028$), но не диагностическая

группа и их взаимодействие ($p = 0,679$ и $p = 0,457$ соответственно). Учитывая выявленную ранее ассоциацию НССП с более ранним возрастом манифестации основного расстройства, была построена дополнительная ОЛМ для относительной длительности терапии нормотимиками с включением возраста манифестации как ковариаты. Тем не менее, данный параметр не продемонстрировал свою значимость, а его включение ухудшило общие показатели модели, что позволяет предположить отсутствие значимой ассоциации возраста манифестации основного расстройства с длительностью терапии нормотимиками. Однако, вместе с тем, в данной модели эффект НССП снизился до уровня статистической тенденции ($p = 0,095$).

Фармакогенетический анализ не продемонстрировал различий в частотах генотипов по отдельным полиморфизмам CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, OPRM1, а также по частоте пациентов с высоким риском замедления метаболизма по CYP2D6.

Роль генетических факторов. Для более подробной оценки роли генетических факторов нами был проведен анализ различий в группе пациентов с НССП ($n = 45$) по параметрам ПФТ и показателям психометрических инструментов между носителями минорных аллелей полиморфизмов OPRM1 rs1799971, CYP2D6 rs16947 (*2), rs3892097 (*4), rs1065852 (*10). Анализ по остальным полиморфизмам не проводился в связи с малым количеством носителей минорных аллелей среди пациентов с НССП ($n < 5$).

OPRM1. Нами не было обнаружено различий по полу, возрасту, диагнозам, баллам по PANSS, CDSS, MADRS, UKU, MARS между носителями минорного аллеля G полиморфизма OPRM1 rs1799971 ($n = 10$) и остальными участниками, однако была обнаружена ассоциация с меньшей длительностью терапии антидепрессантами (% от всей терапии: 80,6 (36,9-100) vs. 100 (82,3-100), $p = 0,029$).

CYP2D6. Нами не было обнаружено различий по полу и диагнозам между носителями минорных аллелей и остальными участниками ни по одному из проанализированных полиморфизмов CYP2D6. Носители минорного аллеля T полиморфизма rs16947 (*2) ($n = 24$) были младше (лет: 20 (19-21) vs. 22 (20-25), $p = 0,010$), однако данные пациенты большую часть времени получали терапию антидепрессантами (% от всей терапии: 100 (85,6-100) vs. 90,5 (51,2-100), $p = 0,039$). У носителей минорного аллеля A полиморфизма rs3892097 (*4) ($n = 10$) отмечалась более низкая выраженность депрессивной симптоматики как среди пациентов из группы F2 (по CDSS, балл: 3 (0-6) vs. 9 (6-11), $p = 0,005$), так и среди пациентов из группы F3 (по MADRS, балл: 14 (11-17) vs. 23 (14-26), $p = 0,043$). Вместе с тем, носители минорного аллеля, в целом, дольше получали ПФТ (неделя: 115 (68-207) vs. 48 (27-80), $p = 0,003$). Более низкая выраженность депрессивной симптоматики также отмечалась у носителей минорного аллеля T полиморфизма rs1065852 (*10) ($n = 12$), однако только

Таблица 2. Параметры ПФТ и психометрические показатели в зависимости от наличия НССП.
Table 2. PT and psychometric characteristics depending on the presence of NSSI

	НССП (n=46)	Контроль (n=15)	Тест Манна-Уитни, p
Параметры ПФТ			
Возраст манифестации основного расстройства, лет	14 (13-16)	18 (15-23)	0,002*
Количество госпитализаций в психиатрический стационар	1 (1-2)	1 (1-2)	0,401
Возраст начала приема ПФТ, лет	18 (16-21)	19 (18-25)	0,057
Общая длительность ПФТ, нед.	54 (36-107)	27 (24-67)	0,106
Усредненная суточная нагрузка			
Антидепрессанты, FLU-equiv, мг/сут	36,89 (21,57-51,41)	32,08 (0-50,41)	0,340
Антипсихотики, CPZ-equiv, мг/сут	243,08 (79,17-378,52)	300 (225,52-595,44)	0,101
Нормотимики, Li-equiv, мг/сут	202,19 (44,21-473,07)	0 (0-507,69)	0,020*
Относительная длительность терапии			
Антидепрессанты, %	100 (76,5-100)	100 (0-100)	0,550
Антипсихотики, %	91,0 (64,6-100)	100 (81,1-100)	0,259
Нормотимики, %	56,1 (10,5-83,3)	0 (0-60)	0,013*
Транквилизаторы, %	0 (0-10,9)	0 (0-0)	0,154
Психометрические показатели			
PANSS1			
Шкала позитивных синдромов	13 (11-16)	19 (14-20)	0,029*
Шкала негативных синдромов	23 (20-27)	25 (22-27)	0,396
Шкала общих психопатологических синдромов	41 (38-45)	42 (36-47)	0,958
Общий балл	81 (71-85)	85 (74-90)	0,241
CDSS — Общий балл1	8 (5-10)	7 (1-11)	0,604
MADRS — Общий балл 2	18 (14-25)	22 (19-35)	0,140
UKU			
Психические побочные эффекты	6 (3-8)	5 (3-7)	0,512
Неврологические побочные эффекты	1 (0-3)	0 (0-3)	0,123
Вегетативные побочные эффекты	4 (2-6)	4 (1-6)	0,986
Другие побочные эффекты	3 (1-6)	1 (0-2)	0,005*
Общий балл	14 (10-20)	9 (6-15)	0,026*
MARS — общий балл	3 (2-4)	3 (1-4)	0,421

1 — Только в группе F2 (n=30)

2 — Только в группе F3 (n=31)

* — значимое различие (p<0,05)

ПФТ — психофармакотерапия; НССП — несуицидальное самоповреждающее поведение; PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale (Шкала оценки позитивных и негативных синдромов; CDSS — Calgary Depression Schizophrenia Scale (Шкала депрессии Калгари у больных шизофренией); MADRS — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии); UKU — Udvvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale (Шкала оценки побочного действия UKU); MARS — Medication Adherence Rating Scale (Шкала оценки приверженности терапии).

1 — in F2 group only (n=30)

2 — in F3 group only (n=31)

* — significant difference (p<0,05)

PT — pharmacotherapy; NSSI — nonsuicidal self-injury; PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale; CDSS — Calgary Depression Schizophrenia Scale; MADRS — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; UKU — Udvvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effect Rating Scale; MARS — Medication Adherence Rating Scale.

в группе F2 (по CDSS, балл: 5 (0-6) vs. 10 (7-11), $p=0,003$), кроме того, носители минорного аллеля по данному полиморфизму также более длительное время получали ПФТ (неделя: 99 (66-140) vs. 48 (27-79), $p=0,003$).

Обсуждение

Нами было проведено первое, по нашим данным, исследования влияния НССП как трансдиагностического феномена на особенности клинической картины и ПФТ у пациентов с аффективными расстройствами и расстройствами шизофренического спектра с анализом ассоциаций с полиморфизмами генов *OPRM1*, *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*. У пациентов с НССП отмечался значимо более ранний возраст манифестации основного психического расстройства. Хотя нами не было обнаружено опубликованных данных о непосредственной ассоциации наличия в структуре расстройства НССП и возраста манифестации психопатологии, известно, что НССП чаще всего впервые возникает в раннем и среднем подростковом возрасте со средним возрастом начала в 13 лет [14].

При этом, НССП может быть не только следствием уже развившегося расстройства, но и клиническим феноменом, предшествующим полноценной манифестации основного расстройства. Так, в недавнем исследовании временной динамики развития НССП и симптомов депрессии у подростков было показано, что наличие НССП в 13 лет ассоциировано с более высокой вероятностью развития депрессивной симптоматики через год [35]. Хотя исследований с аналогичным дизайном для расстройств шизофренического спектра нами также обнаружено не было, полученные нами результаты также демонстрируют ассоциацию НССП и более раннего возраста манифестации данных расстройств тоже, что может свидетельствовать о наличии аналогичной временной взаимосвязи.

Подростковый возраст — критический период для развития ряда нейробиологических функций, нарушение которых тесно связано с НССП, в частности, эмоциональной регуляции и социального функционирования [42]. Можно предположить, что развитие психопатологических механизмов (вне рамок какой-либо конкретной диагностической группы) в этот уязвимый период развития головного мозга способствует нарушению развития вышеупомянутых функций, что предрасполагает к развитию НССП как дисфункционального способа эмоциональной регуляции [39]. НССП, таким образом, может являться поведенческим «маркером» более раннего начала психической патологии. Хотя нами не было обнаружено значимых различий в степени выраженности депрессивной симптоматики между пациентами с НССП и без такового на момент включения в исследование, в группе пациентов с расстройствами шизофренического спектра была выявлена ассоциация НССП в течение жизни с менее выраженной

позитивной симптоматикой по PANSS на момент осмотра, при этом значимых различий в частотах конкретных диагнозов (шизофрения, шизотипическое расстройство личности, шизоаффективное расстройство) в зависимости от НССП не выявлено.

Стоит отметить, что имеющиеся литературные данные об ассоциации НССП и выраженности позитивной симптоматики немногочисленны и неоднозначны. Так, в работе Haddock et al. (2013) была продемонстрирована большая выраженность бредовой и галлюцинаторной симптоматики при наличии самоповреждающего поведения (включавшего, в том числе, суицидальные попытки) у пациентов с шизофренией и сопутствующим проблемным употреблением психоактивных веществ [18]. При этом, в более поздней работе Alniak & Guney (2021) значимой ассоциации выраженности позитивной симптоматики с НССП обнаружено не было [6]. Одним из возможных объяснений неоднозначности полученных результатов может являться гетерогенность несуйцидальных самоповреждений у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Помимо НССП, выполняющего те же функции, что у пациентов без психотических расстройств, у данной группы пациентов могут встречаться самоповреждения, нанесенные вследствие активной психотической симптоматики (например, императивного галлюциноза или бредовых идей [8]). Можно предположить, что данные феномены являются отдельной формой самоповреждающего поведения, феноменологически и патогенетически отличной от НССП, встречающегося при других расстройствах.

Хотя нами не было обнаружено в доступной литературе данных о подобной гетерогенности НССП при расстройствах шизофренического спектра, выявленная нами ассоциация НССП с меньшей выраженностью позитивных симптомов может объясняться тем, что в нашей выборке отсутствовали пациенты с самоповреждениями, нанесенными вследствие активной психотической симптоматики. Кроме того, пациенты с НССП также могли находиться на момент включения в другую фазу расстройства, в частности, вне острой фазы психоза, что также может быть скорее особенностями выборки и требует проверки на иных группах пациентов. Было обнаружено, что НССП может являться фактором, ассоциированным с более интенсивной и продолжительной терапией нормотимиками на протяжении жизни вне зависимости от диагностической группы.

Стоит отметить, что в ходе построения ОЛМ с включением факторов НССП и диагностической группы НССП не продемонстрировал значимой ассоциации с интенсивностью нормотимической терапии, а лишь с ее продолжительностью. Вместе с тем, при добавлении в модель возраста манифестации основного расстройства в качестве ковариаты значимость эффекта НССП снизилась до уровня статистической тенденции, что, вероятно, отражает частичное перекрытие НССП и ран-

ней манифестации как маркеров более тяжелого течения при ограниченной мощности выборки. Однако, это не позволяет рассматривать раннюю манифестацию основного расстройства как единственный фактор, полностью обуславливающий ассоциацию НССП с более продолжительной нормотимической терапией.

Выявленные ассоциации требуют подтверждения на больших выборках. Примечательно, что в доступной литературе возможности нормотимической терапии при НССП исследованы меньше, чем возможности применения антидепрессантов или антипсихотиков. В настоящее время не опубликовано результатов ни одного рандомизированного исследования, имеются данные единичных исследований, проведенных на выборках подростков с непсихотическими расстройствами о возможном снижении частоты НССП на фоне приема ламотриджина [4] и сульфата лития [31]. Вместе с тем, использование нормотимической терапии является перспективной терапевтической стратегией, учитывая важнейшую роль эмоциональной дисрегуляции в развитии НССП [39]. Мы обнаружили, что пациенты с НССП сообщали о большей выраженности побочных эффектов при оценке по шкале UKU, при этом значимых различий в частоте генетических вариантов по полиморфизмам генов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5* и составе текущей терапии обнаружено не было. Одним из возможных объяснений для выявленной ассоциации может послужить выявленная в ряде исследований тесная связь НССП с нарушениями телесного опыта и, в частности, с большей частотой и тяжестью неприятных телесных ощущений и соматических симптомов, в целом [20].

Таким образом, можно предположить, что большая субъективная выраженность побочных эффектов в группе пациентов с НССП ассоциирована не столько с особенностями текущей терапии и метаболизма ПФТ, сколько с особенностями телесного опыта, однако это требует подтверждения в дальнейших исследованиях. Выявленная нами более низкая выраженность депрессивной симптоматики у носителей минорных аллелей полиморфизмов *CYP2D6* rs3892097 и rs1065852 с большой степенью вероятности является особенностью полученной выборки. Выявленные ассоциации могут объясняться скорее большей длительностью терапии у включенных в данное исследование пациентов и, соответственно, большей вероятностью подбора эффективной в отношении депрессивных симптомов ПФТ, а не генетическими факторами. Данные результаты также требуют подтверждения на больших выборках. Ассоциация минорного аллеля Т полиморфизма rs16947 (*2) *CYP2D6* с большей длительностью терапии антидепрессантами может объясняться возможным улучшением некоторых параметров терапевтического ответа при замедлении метаболизма. Так, например, данные метаанализа продемонстрировали потенциально большую частоту выхода в ремиссию у медленных метаболизаторов по *CYP2C19*, получавших терапию антидепрессантами,

несмотря на более высокий риск побочных эффектов [22]. Хотя аллель *2 *CYP2D6* считается полностью функциональным, имеются некоторые данные о возможном ассоциированном с ним замедлении метаболизма ПФТ [32], что может обуславливать выявленную нами ассоциацию.

Нами также была обнаружена ассоциация минорного аллеля G полиморфизма *OPRM1* rs1799971 с меньшей относительной длительностью терапии антидепрессантами у пациентов с НССП. Этот результат соотносится с данными о менее выраженном ответе на антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у носителей минорного аллеля по данному полиморфизму, что может быть обусловлено ролью эндогенной опиоидной системы как в процессах развития депрессии и тревоги, так и в процессах развития антидепрессивного ответа [30]. Таким образом, одна из возможных интерпретаций выявленной ассоциации может включать предположительно более слабый ответ на антидепрессанты у носителей данного аллеля, который, в свою очередь, мог послужить фактором менее длительного применения антидепрессантов и перехода к другим фармакотерапевтическим стратегиям. Вместе с тем, данное предположение требует подтверждения в будущих исследованиях.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшой размер выборки не позволил провести полноценный анализ различий между пациентами с НССП и без отдельно в двух диагностических группах, а также провести анализ различий между пациентами с разными диагнозами внутри одной диагностической группы. Кроме того, небольшая выборка ограничила возможности оценки роли генетических факторов, в том числе, не был проведен анализ генетических факторов в контрольной группе. Будущие исследования на больших выборках позволяют преодолеть данное ограничение. Во-вторых, высокий процент пациентов с НССП в нашей выборке (75,4%) существенно превышает оценки распространенности НССП в клинических выборках (от 30 до 40% для аффективных расстройств [12], расстройств шизофренического спектра [24]), что могло повлиять на репрезентативность выборки и точность статистического анализа. В-третьих, все пациенты были набраны в одном центре, что могло искусственно сузить диапазон терапевтических подходов, однако в ходе исследования были собраны данные о всей ПФТ в течение жизни, в том числе, получаемой вне центра набора. Проведение дальнейших многоцентровых исследований также позволит обойти данное ограничение. К преимуществам исследования можно отнести трансдиагностический дизайн и использование ОЛМ, что позволило выявить общее влияние НССП вне зависимости от конкретной диагностической группы; проведение фармакогенетического тестирования, позволившего учесть особенности метаболизма лекарственных препаратов; анализ всей ПФТ, проводимой на протяжении жизни.

Заключение

Мы провели первое, по нашим данным, исследование трансдиагностических фармакотерапевтических и фармакогенетических особенностей у пациентов с НССП. Полученные нами данные демонстрируют, что наличие НССП может являться показателем более ранней манифестации психического расстройства. Анализ паттернов назначения ПФТ продемонстрировал ассоциацию

НССП с более интенсивной и продолжительной нормотимической терапией. Полиморфизмы *OPRM1* и *CYP2D6* могут быть связаны с особенностями паттернов антидепрессивной терапии у пациентов с НССП. Полученные результаты пилотного исследования могут послужить основой для дальнейших исследований эффективности и безопасности выявленных терапевтических подходов у пациентов с НССП и дальнейшей оценки роли генетических факторов.

Литература / References

1. Кибитов А.А., Потанин С.С., Бородин В.И., Морозова М.А. Несуицидальное самоповреждающее поведение у студентов российских вузов: результаты онлайн-анкетирования 3925 человек. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;124(10):128136.
Kibitov AA, Potanin SS, Borodin VI, Morozova MA. Non-suicidal self-injurious behavior in students of Russian universities: the results of an online survey of 3,925 subjects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2025;125:128. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2025125101128>.
2. Кибитов А.А., Мазо Г.Э. Генетика и эпигенетика несуицидального самоповреждающего поведения: нарративный обзор. *Генетика*. 2023;59:1265–76.
Kibitov AA, Mazo GE. Genetics and Epigenetics of Nonsuicidal Self-Injury: A Narrative Review. *Genetika*. 2023;59:1265–76. (In Russ.).
<https://doi.org/10.1134/S1022795423120037>.
3. Кибитов А.А., Меркулова Т.В., Мазо Г.Э. Полиморфизмы генов *OPRM1*, *OPRK1* и *DCC* и несуицидальные самоповреждения у взрослых. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12):116–123.
Kibitov AA, Merkulova TV, Mazo GE. Polymorphisms of *OPRM1*, *OPRK1*, *DCC* genes and non-suicidal self-injuries in adults. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123:116. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2023123121116>.
4. Шапошникова Ю.В. Особенности медикаментозного лечения пациентов с психическими расстройствами непсихотического уровня и несуицидальными самоповреждениями в подростковом возрасте. *Психическое Здоровье* 2024;19:56–60.
Shaposhnikova YuV. Features of drug treatment of patients with non-psychotic mental disorders and non-suicidal self-harm in adolescence. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2024;19(2):56–60. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25557/2074-014X.2024.02.56-60>
5. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247–251.
[https://doi.org/10.1016/0920-9964\(90\)90005-r](https://doi.org/10.1016/0920-9964(90)90005-r).
6. Alniak I, Guney E. Characteristics and predictive factors of non-suicidal self-injury in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2021;34:223–35.
<https://doi.org/10.14744/DAJPNS.2021.00142>.
7. Antezana L, Garcia KM, Carlton CN, Villalongo Andino M, Gatto AJ, Richey JA. Transdiagnostic Correlates of Nonsuicidal Self-Injury: The Roles of Anhedonia, Repetitive Negative Thinking, and Trait Mindfulness. *J Psychopathol Behav Assess*. 2024;46:1–14.
<https://doi.org/10.1007/s10862-024-10130-7>.
8. Biswal J, Agarwal K, Deepanshu M, Sahoo S. Echoes of Pain: Navigating Non-suicidal Self-injury in Schizophrenia—Clinical Chronicles. *Indian J Psychol Med* 2024.
<https://doi.org/10.1177/02537176241292799>.
9. Carenys AZ, Adan A. Non-Suicidal Self-Injury as a Behavioural Addiction: A Systematic Review. *Curr Addict Rep*. 2025;12:67.
<https://doi.org/10.1007/s40429-025-00680-5>.
10. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing *CYP2D6* Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci*. 2020;13:116–24.
<https://doi.org/10.1111/cts.12692>.
11. Chen X, Dong Y, Ye M, Wang X, Yan J, Yao Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapeutic, pharmacological, and combination treatments for non-suicidal self-injury in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2025;25:328.
<https://doi.org/10.1186/s12888-025-06735-1>.
12. Cui L, Zhu Y, Li Y, Zhou J, Xu G, Pan M, et al. A national survey of suicidality and non-suicidal self-injury in bipolar disorder: insights from network analysis. *BMC Psychiatry*. 2025;25:297.
<https://doi.org/10.1186/s12888-025-06750-2>.
13. Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharmaceut Med*. 2023;37:25–36.
<https://doi.org/10.1007/s40290-022-00456-6>.
14. De Luca L, Pastore M, Palladino BE, Reime B, Warth P, Menesini E. The development of Non-Suicidal Self-Injury (NSSI) during adolescence: A systematic review and Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023;339:648–59.

- <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.091>.
15. Durairaj P, Liu ZL. Brain Cytochrome P450: Navigating Neurological Health and Metabolic Regulation. *J Xenobiot*. 2025;15:44. <https://doi.org/10.3390/jox15020044>.
 16. Eggart V, Cordier S, Hasan A, Wagner E. Psychotropic drugs for the treatment of non-suicidal self-injury in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272:1559–68. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01385-w>.
 17. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167:686–93. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>.
 18. Haddock G, Eisner E, Davies G, Coupe N, Barrowclough C. Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophr Res*. 2013;151:215–20. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.031>.
 19. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 2015;180:179–84. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>.
 20. Hielscher E, Whitford TJ, Scott JG, Zopf R. When the body is the target—Representations of one's own body and bodily sensations in self-harm: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;101:85–112. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.007>.
 21. Ivanova E, Khan A, Liharska L, Reznik A, Kuzmin S, Kushnir O, et al. Validation of the Russian Version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-Ru) and Normative Data. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15:32–48.
 22. Li D, Pain O, Fabbri C, Wong WLE, Lo CWH, Ripke S, et al. Metabolic activity of CYP2C19 and CYP2D6 on antidepressant response from 13 clinical studies using genotype imputation: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2024;14:296. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02981-1>
 23. Lingjærde 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*. 1987;76:1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>.
 24. Lorentzen EA, Mors O, Kjør JN. The Prevalence of Self-injurious Behavior in Patients With Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull Open* 2022;3. <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgac069>.
 25. McAdam MK, Baldessarini RJ, Murphy AL, Gardner DM. Second International Consensus Study of Antipsychotic Dosing (ICSAD-2). *Journal of Psychopharmacology*. 2023;37:982–91. <https://doi.org/10.1177/02698811231205688>.
 26. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*. 1979;134:382–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>.
 27. Mork E, Walby FA, Harkavy-Friedman JM, Barrett EA, Steen NE, Lorentzen S, et al. Clinical characteristics in schizophrenia patients with or without suicide attempts and non-suicidal self-harm—A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:2–9. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-255>.
 28. Ose SO, Tveit T, Mehlum L. Non-suicidal self-injury (NSSI) in adult psychiatric outpatients—A nationwide study. *J Psychiatr Res*. 2021;133:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.031>.
 29. Pan B, Gong Y, Guo M, Wang X, Lu H, Lin Z, et al. Negative Affect and Impulsivity in Adolescents with Non-Suicidal Self-Injury: The Moderating and Mediating Roles of Perceived Social Support. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2025;Volume 21:1–13. <https://doi.org/10.2147/NDT.S498951>.
 30. Peciña M, Karp JF, Mathew S, Todtenkopf MS, Ehrich EW, Zubietta J-K. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry* 2019;24:576–87. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0117-2>.
 31. Placini F, Bargnesi F, Di Cicco D, Rinaldi D, Balestra S, Berloffia S, et al. Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2025;35:37–48. <https://doi.org/10.1089/cap.2024.0092>.
 32. Ray B, Ozcagli E, Sadee W, Wang D. CYP2D6 haplotypes with enhancer single-nucleotide polymorphism rs5758550 and rs16947 (*2 allele). *Pharmacogenet Genomics*. 2019;29:39–47. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000363>.
 33. Stingl JC, Brockmöller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*. 2013;18:273–87. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.42>.
 34. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020;11:1295. <https://doi.org/10.3390/genes11111295>.
 35. Tilton-Weaver L, Schwartz-Mette R. Non-Suicidal Self-Injury and Depressive Symptoms During Adolescence: Testing Directionality. *J Youth Adolesc*. 2025;54:2168–79. <https://doi.org/10.1007/s10964-025-02183-y>.
 36. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42:241–7. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00130-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00130-9).

37. Wang Y, Chew QH, Lin S-K, Yang S-Y, Ouyang W-C, Chen C-K, et al. Dosing of Mood Stabilizers for Bipolar Disorder Patients in the Research on Asian Psychotropic Prescription Patterns Consortium Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2022;42:293–7. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001549>.
38. Weintraub MJ, Van de Loo MM, Gitlin MJ, Miklowitz DJ. Self-Harm, Affective Traits, and Psychosocial Functioning in Adults With Depressive and Bipolar Disorders. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2017;205:896–9. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000744>.
39. Wolff JC, Thompson E, Thomas SA, Nesi J, Bettis AH, Ransford B, et al. Emotion dysregulation and non-suicidal self-injury: A systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*. 2019;59:25–36. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.03.004>.
40. Wu B, Zhang H, Chen J, Chen J, Liu Z, Cheng Y, et al. Potential mechanisms of non-suicidal self-injury (NSSI) in major depressive disorder: a systematic review. *Gen Psychiatr*. 2023;36:e100946. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100946>.
41. Xiao Q, Song X, Huang L, Hou D, Huang X. Global prevalence and characteristics of non-suicidal self-injury between 2010 and 2021 among a non-clinical sample of adolescents: A meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.912441>.
42. Zhang B-R, Tian S-Y. Social cognition in adolescent depression: Evolution of research content and future perspectives. *World J Psychiatry*. 2025;15. <https://doi.org/10.5498/wjp.v15.i10.110598>.
43. Zhang Y, Wang Z, Wang Y, Jin W, Zhang Z, Jin L, et al. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. *PeerJ*. 2024;12:e18636. <https://doi.org/10.7717/peerj.18636>.

Приложение 1.

Частоты назначения лекарственных препаратов в выборке за все время терапии

Название	n	% от вы- борки	Название	n	% от выборки
Антипсихотики					
Кветиапин	27	44,3%	Брексипразол	3	4,9%
Рisperидон	23	37,7%	Хлорпромазин	3	4,9%
Оланзапин	21	34,4%	Перициазин	2	3,3%
Арипипразол	20	32,8%	Зипрасидон	2	3,3%
Клозапин	14	23,0%	Амисульприд	2	3,3%
Галоперидол	12	19,7%	Тиоридазин	2	3,3%
Палиперидон	11	18,0%	Трифлуоперазин	1	1,6%
Тиаприд	8	13,1%	Флупентиксол	1	1,6%
Карипразин	8	13,1%	Флуфеназин	1	1,6%
Луразидон	5	8,2%	Промазин	1	1,6%
Зуклопентиксол	5	8,2%	Перфеназин	1	1,6%
Сульпирид	4	6,6%	Брексипразол	3	4,9%
Антидепрессанты					
Флувоксамин	32	52,5%	Пароксетин	6	9,8%
Сертралин	26	42,6%	Вортиоксетин	5	8,2%
Дулоксетин	18	29,5%	Кломипрамин	4	6,6%
Венлафаксин	15	24,6%	Тразодон	2	3,3%
Миртазапин	10	16,4%	Агомелатин	2	3,3%
Эсциталопрам	10	16,4%	Пипофезин	1	1,6%
Флуоксетин	9	14,8%	Миансерин	1	1,6%
Амитриптилин	8	13,1%	Мапротилин	1	1,6%
Нормотимики					
Лития карбонат	24	39,3%	Окскарбазепин	3	4,9%
Вальпроевая кислота	22	36,1%	Топирамат	2	3,3%
Ламотриджин	20	32,8%	Леветирацетам	1	1,6%
Карбамазепин	5	8,2%			
Транквилизаторы					
Гидроксизин	11	18,0%	Буспирон	2	3,3%
Алимемазин	8	13,1%	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	1	1,6%
Габапентин	2	3,3%	Тофизопам	1	1,6%

Частоты генотипов по полиморфизмам генов CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6

Полиморфизм	Частоты генотипов		Отличия от распределения частот генотипов по Харди-Вайнбергу, p
OPRM1			
rs1799971	AA	AG	
	45 (76,3%)	14 (23,0%)	0,3
CYP3A4			
rs2740574 (*1B),	AA	AG	
	56 (94,9%)	3 (5,1%)	0,84
rs35599367 (*22);	CC	CT	
	58 (98,3%)	1 (1,7%)	0,95
CYP3A5			
rs776746 (*3)	GG	GA	
	52 (88,1%)	7 (11,9%)	0,63
CYP2D6			
rs4986774 (*3)	N/N	N/delA	—
	59 (100%)	0 (0%)	
rs16947 (*2)	CC	CT+TT	
	25 (42,4%)	34 (57,6%)	0,39
rs3892097 (*4)	GG	GA	
	47 (79,7%)	12 (20,3%)	0,38
rs5030655 (*6)	N/N	N/delT+delT/delT	
	55 (93,2%)	4 (6,8%)	0,79
rs5030656 (*9)	N/N	N/delAAG	
	54 (91,5%)	5 (8,5%)	0,73
rs1065852 (*10)	CC	CT	
	44 (74,6%)	15 (25,4%)	0,26
rs28371725 (*41)	CC	CT	
	51 (86,4%)	8 (13,6%)	0,57

Для оценки различий между действительными и ожидаемыми частотами генотипов применялся Хи-квадрат Пирсона.

Сведения об авторах

Кибитов Андрей Александрович — аспирант ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (11522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34); младший научный сотрудник, Научно-клинический исследовательский центр нейropsychиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы» (г. Москва, Загородное ш., д. 2). E-mail: andreykibitov18@gmail.com

Носова Антонина Романовна — лаборант отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБУДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 2-ой Боткинский пр-д, д. 7, к. 2). E-mail: nosova.a.r@yandex.ru

Тучкова Светлана Николаевна — младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник отдела фармакогенетики и персонализированной терапии Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (г. Москва, Абрикосовский переулок, д. 2, к. 1). E-mail: svetlana.tuch1998@gmail.com

Гювен Вера Андреевна — младший научный сотрудник Лаборатории клинической генетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (г. Москва, Каширское ш., д. 34).

Лежейко Татьяна Викторовна — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». E-mail: lezheiko@list.ru

Голимбет Вера Евгеньевна — д.б.н., проф., заведующая лабораторией клинической генетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Морозова Маргарита Алексеевна — д.м.н., руководитель научного отдела междисциплинарных исследований психического здоровья ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения г. Москвы» (г. Москва, ул. Никольямская, д. 20). E-mail: margmorozova@gmail.com

Поступила 19.01.2026

Received 19.01.2026

Принята в печать 28.05.2026

Accepted 28.05.2026

Дата публикации 28.08.2026

Date of publication 28.08.2026