

Распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 (100C>T, rs1065852) у больных эпилепсией Северо-Западного региона и Сибири

Сивакова Н.А.¹, Шнайдер Н.А.¹, Дмитренко Д.В.², Липатова Л.В.³, Толмачев М.Ю.¹, Насырова Р.Ф.¹
¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, Красноярск, Российская Федерация

³Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, кафедра неврологии и психиатрии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Ген CYP2D6 кодирует аминокислотную последовательность цитохрома P4502D6 (CYP2D6) и представляет большой интерес для изучения, в связи с его высокой полиморфной природой и участием в метаболизме многих лекарственных препаратов. Исследование полиморфизма гена CYP2D6 позволяет выявить пациентов со сниженной или быстрой активностью фермента CYP2D6, что влияет на индивидуальные реакции пациента при фармакотерапии. Цель исследования — изучить распространенность аллельных вариантов гена CYP2D6*10 у больных эпилепсией в Северо-Западном и Сибирском регионах России. По результатам исследования были выявлены различия в распространенности аллелей ответственные за «промежуточные» метаболиты в Северо-Западном и Сибирском регионах России, что может быть связано с генетическим дрейфом и накоплением аллелей, характерных для европейской и азиатской популяций.

Ключевые слова: фармакогенетика, эпилепсия, CYP2D6, CYP2D6*10, rs1065852.

The prevalence of CYP2D6*10 (100C> T, rs1065852) gene polymorphism in Russian patients with epilepsy (North-Western and Siberian Districts)

Sivakova N.A.¹, Shnayder N.A.¹, Dmitrenko D.V.², Lipatova L.V.³, Tolmachev M.Y.¹, Nasyrova R.F.¹

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Centre for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia

²V.F. Voyno-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, Department of Medical Genetics and Clinical Neurophysiology, Krasnoyarsk, Russia

³Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia, Department of Neurology and Psychiatry, Saint-Petersburg, Russia

Summary. The gene CYP2D6 is of great interest also due to its highly polymorphic nature and involvement in a high number of medication metabolisms. The presence of polymorphisms in the CYP2D6 gene may modulate enzyme level and activity, thereby affecting individual responses to pharmacological treatment. The purpose of this study was to investigate of CYP2D6*10 polymorphism prevalence in patients with epilepsy in the North-West and the Siberian region of the Russia. The results of the study showed differences in the prevalence of alleles responsible for “intermediate” metabolites in the North-West and Siberian regions of Russia were identified, it's may be associated with genetic drift and accumulation of alleles typical for European and Asian populations.

Keywords: pharmacogenetics, epilepsy, CYP2D6, CYP2D6*10, rs1065852.

Проблема недостаточной эффективности антиэпилептических препаратов (АЭП) и риск возникновения клинически значимых побочных явлений при лечении антиконвульсантами, несмотря на появление новых АЭП, по-прежнему, является актуальной. У больных эпилепсией выявляются значительные индивидуальные различия терапевтического эффекта АЭП — от нормальной и повышенной чувствительности до полной резистентности к одному и тому же препарату. Реакция пациента на противоэпилептическую терапию индивидуальна и определяется целым комплексом молекулярно-генетических, демографических, биохимических и физиологических механизмов. Их недооценка может привести к неудовлетворительному эффекту антиэпилептической терапии по причине неэф-

фективности или раннего развития нежелательных эффектов [Takata A, Kawasaki H et al., 2011]. Изучение молекулярно-генетических и биохимических факторов, влияющих на эффективность и безопасность терапии АЭП, — чрезвычайно важный шаг на пути к персонализированной терапии эпилепсии. В связи с этим существует необходимость разработки персонализированных терапевтических стратегий, учитывающих индивидуальные особенности пациента.

Ведущую роль в метаболизме лекарственных препаратов играют ферменты системы биотрансформации (цитохром P-450), для которых характерен высокий уровень полиморфизма генов, кодирующих соответствующие ферменты. Большинство психотропных препаратов, включая антиконвульсанты, метаболизируются энзимами систе-

мы цитохромов, главным образом изоферментами цитохрома P-450. В последние годы показана важная роль церебрального цитохрома P-450 в передаче сигналов ЦНС. Так, у больных эпилепсией стимуляция активности цитохрома P-450 приводила к нарушениям функции нейростероидов и нарушениям биоэлектрической активности мозга [Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Пилюгина М. С., 2008]. Ген *CYP2D6* кодирует аминокислотную последовательность цитохрома P450D6 (*CYP2D6*). Исследование полиморфизма гена *CYP2D6* позволяет выявить пациентов со сниженной или быстрой активностью *CYP2D6*, что требуется подбор индивидуальных, более низких или высоких доз антиэпилептических препаратов, так как применение стандартной среднетерапевтической дозы может привести к избыточному накоплению антиконвульсантов в организме и развитию нежелательных явлений.

Цель исследования: изучить распространенность аллельных вариантов гена *CYP2D6*10* у больных эпилепсией в Северо-Западном и Сибирском регионах России.

Материалы и методы. Прогенотипированы 123 пациента с эпилепсией (53 больных из Северо-Западного региона и 69 пациентов из Сибирского региона) по полиморфизму гена *CYP2D6*10* (100С> Т, rs1065852) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Частоты встречаемости аллель Т/Т, С/Т и С/С гена *CYP2D6*10* значительно отличались ($P < 0,01$) в двух региональных группах. Частота дикого гомозиготного варианта аллеля С/С гена *CYP2D6*10*, отвечающий за быстрый метаболизм, в Сибирском регионе был самым высоким, в то время как Северо-Западном регионе частота его встречаемости была ниже ($p < 0,001$), и составили 82,6% и 64,2%, соответственно. Частота гетерозиготного варианта С/Т аллеля *CYP2D6*10* («промежуточные» метаболизаторы, отвечающие за умеренную активность энзимов) в Северо-Западном регионе была значительно выше и составила 35,8%, в то время как у пациентов из Сибирского региона выявлена самая низкая частота — 17,4% ($p < 0,001$). Гомозиготные варианты Т/Т аллеля *CYP2D6*10* (отвечающий за «медленный» метаболизм) не были идентифицированы.

Заключение. Исследования генов системы цитохрома P-450 имеют важное клиническое значение для индивидуализации лечения больных эпилепсией, в частности, для выбора наиболее оптимальных доз антиэпилептических препаратов для эффективной и безопасной фармакотерапии. Различия в распространенности аллелей ответственные за «промежуточные» метаболиты в Северо-Западном и Сибирском регионах России может быть связано с генетическим дрейфом и накоплением аллелей, характерных для европейской и азиатской популяций.

Сведения об авторах

Сивакова Наталия Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лечения органических психических расстройств и эпилепсии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Шнайдер Наталья Алексеевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна — д.м.н., заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ФГБОУВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. E-mail: mart2802@yandex.ru

Липатова Людмила Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: l_lipatova@mail.ru

Толмачев Михаил Юрьевич — заведующий молекулярно-генетической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России. mikka_tolmachev@protonmail.com

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: nreginaf77@gmail.com