

DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-128-129

Отсутствие ассоциации полиморфных вариантов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 с терапевтической резистентностью при шизофрении

Сосин Д.Н.¹, Иванов М.В.¹, Муслимова Л.М.¹, Иващенко Д.В.^{2,3}, Сычев Д.А.²¹ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва³Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. По современным данным, около трети пациентов, страдающих шизофренией, имеют терапевтическую резистентность. Метаболизм около 20% лекарственных средств и в основном психотропных препаратов осуществляется при участии изофермента CYP2D6. В настоящей статье приведены данные исследования гена CYP2D6 в качестве маркера терапевтической резистентности при шизофрении. В исследование было включено 130 пациентов, мужчин (65,4%) и женщин (34,6%) в возрасте от 18 до 55 лет, страдающих шизофренией. На основании полученных результатов мы не обнаружили влияния полиморфизмов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 на формирование терапевтической резистентности при шизофрении.

Ключевые слова: Антипсихотики, цитохромы, фармакогенетика, терапевтическая резистентность при шизофрении, полиморфизмы генов.

No association of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6 with treatment resistant schizophrenia

Sosin D.N.¹, Ivanov M.V.¹, Muslimova L.M.¹, Ivashchenko D.V.², Sychev D.A.²¹V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Summary. According to modern data, about a third of patients suffering from schizophrenia are considered treatment resistant. The metabolism of about 20% of medicines and mainly psychotropic drugs is caused by the isoenzyme CYP2D6. This article presents the data of the CYP2D6 gene study as biomarkers for the treatment resistant schizophrenia. The study included 130 patients, men (65.4%) and women (34.6%) aged 18 to 60 years with schizophrenia. Based on the results, we found no effect of rs1065852 and rs3892097 polymorphisms gene CYP2D6 on treatment resistant schizophrenia.

Keywords: Antipsychotics, cytochroms, pharmacogenetics, treatment resistant schizophrenia, gene polymorphisms.

Введение. Около трети пациентов, страдающих шизофренией, имеют терапевтическую резистентность. Под данным термином подразумевается полное или частичное отсутствие ответа на проводимую терапию. Выделение предикторов терапевтической резистентности при шизофрении (ТРШ) позволяет не только спрогнозировать развитие данного состояния, а также углубить знания о этиологии и патогенезе. Изоэнзимы CYP450 активно участвуют в метаболизме различных веществ, включая лекарственные препараты. Доля CYP2D6 составляет всего 2% от всех цитохромов P450, однако, он участвует в метаболизме около 20% лекарственных средств, в том числе большинства психотропных препаратов. Есть данные о том, что некоторые полиморфизмы гена CYP2D6 отвечают за плохую переносимость антипсихотической терапии.

Цель исследования. Изучить роль полиморфизмов rs1065852 и rs3892097 гена CYP2D6 в качестве маркеров терапевтической резистентности при шизофрении.

Методы. В исследование было включено 130 пациентов, мужчин (65,4%) и женщин (34,6%)

в возрасте от 18 до 55 лет, с диагнозом из рубрики F20 по МКБ-10. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) ТРШ и 2) «респондеры» (от англ. «responder» пациент, отвечающий на терапию). Разделение пациентов проводилось согласно следующим критериям:

пациенты с недостаточным ответом на 2 антипсихотических препарата (по крайней мере, один из которых является нетипичным антипсихотическим средством);

Сохранение суицидальных тенденций, насильственных действий или коморбидного злоупотребления психоактивными веществами.

Обе группы, были сопоставимы по возрасту, возрасту начала заболевания, продолжительности нелеченного психоза, общей длительности заболевания.

Психическое состояние пациентов было оценено посредством шкалы PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) и шкалы общего клинического впечатления CGI-S (Clinical Global Impression Scale). Из образцов крови была выделена ДНК, в последующем проведено генотипирование пациентов методом полимеразной цепной

реакции в реальном времени на амплификаторе Biorad CFX-96.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием SPSS-statistics 21.0. Ввиду ненормального распределения значений количественных переменных мы использовали тест Хи-квадрат, тест Манна-Уитни.

Результаты. После определения носительства полиморфных вариантов *CYP2D6*, было получено, что 55,4% (72 пациента) были гомозиготны по аллелю *CC*, а 44,6% (58 пациентов) были носителями генотипа *CT* полиморфного варианта rs1065852 гена *CYP2D6*, 66,9% (87 пациентов) были гомозиготны по аллелю *GG*, а 33,1% (43 пациента) носили аллель *GA* полиморфного варианта и rs3892097 гена *CYP2D6*.

***CYP2D6* rs1065852.** При сравнении клинических параметров между носителями генотипов *CC* и *CT* данного полиморфного варианта не было получено значимых отличий по числу госпитализаций ($4,97 \pm 4,41$ и $5,52 \pm 6,14$, соответственно, $p=0,745$), средней продолжительности ремиссии ($12,33 \pm 17,87$ и $19,77 \pm 32,94$, $p=0,876$), количеству неэффективных курсов антипсихотической терапии ($3,36 \pm 5,27$ и $3,79 \pm 4,61$, $p=0,393$), а также обще-

му баллу шкалы PANSS ($63,43 \pm 12,8$ и $61,72 \pm 11,23$; $p=0,436$). Однако, пациенты с генотипом *CT* имели более выраженный клиническую симптоматику ($4,43 \pm 1,14$ против $3,95 \pm 1,13$; $p=0,025$). Также не было получено значимой ассоциации данного полиморфного варианта с ТРШ ($p=0,275$).

***CYP2D6* rs3892097.** Сравнение носителей генотипов *GG* и *GA* также не выявило значимых отличий по числу госпитализаций ($5,3 \pm 5,14$ и $5,64 \pm 6,71$; $p=0,864$), средней длительности ремиссии ($17,36 \pm 27,05$ и $12,86 \pm 22,35$; $p=0,315$), количеству неэффективных курсов антипсихотической терапии ($3,76 \pm 5,55$ и $2,36 \pm 2,9$; $p=0,672$), общему баллу шкалы PANSS ($62,86 \pm 12,51$ и $61,25 \pm 10,89$; $p=0,483$) и шкалы CGI-S ($4,06 \pm 1,14$ и $4,29 \pm 1,16$; $p=0,297$). Данный полиморфный вариант также не показал значимой ассоциации с ТРШ ($p=0,238$).

Заключение. Таким образом, мы не обнаружили влияния полиморфизмов rs1065852 и rs3892097 гена *CYP2D6* на ТРШ. Это может быть связано с тем, что причиной ТРШ являются не только фармакогенетические факторы. Несмотря на это, необходимо подробное изучение взаимосвязи других генетических полиморфизмов с ТРШ.

Сведения об авторах

Сосин Дмитрий Николаевич — младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: sosin.dmitriy@gmail.com

Иванов Михаил Владимирович — д. м. н., профессор, руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург, врач-психиатр высшей категории e-mail: profmikhailivanov@gmail.com

Муслимова Лилия Мухаметшевна — клинический ординатор, ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Минздрава России, г. Санкт-Петербург. E-mail: muslimova.lil@yandex.ru

Иващенко Дмитрий Владимирович — к.м.н., ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИИ МПМ; доцент кафедры детской психиатрии и психотерапии, г. Москва, врач-психиатр. E-mail: dvi1991@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва. E-mail: dmitry.alex.sychev@gmail.com

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)



Глиатилин

оригинальный холина альфосцерат

Через тернии к свету!

максимум холина через гематоэнцефалический барьер¹

возвращает в активную жизнь



стабилизация и восстановление клеточных мембран²



эффективная доставка оригинального холина в мозг¹



на дому 3 мл внутримышечно еще удобнее

жидкая форма 600 мг 2 раза в день подходит всем пациентам



1. Т.Н. Саватеева, П.П. Якуцени, И.Ю. Лукьянова, В.В. Афанасьев «Структура-функция-терапевтический эффект» Изд. Атмосфера. Нервные болезни, 2011, стр.27-36
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Глиатилин Для медицинских работников. На правах рекламы.

РЕКЛАМА



www.глиатилин.рф
www.cscpharma.ru





Научно-практический ежемесячный рецензируемый журнал «**ВОПРОСЫ НАРКОЛОГИИ**» – старейший наркологический журнал в России, выходит с 1988 года. Учредителем и издателем журнала является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Журнал «Вопросы наркологии» – единственное в Российской Федерации специализированное издание, посвященное актуальным проблемам наркологии как научной и медицинской дисциплины, вопросам профилактики, лечения и реабилитации в наркологии, медико-биологическим проблемам болезней зависимости от психоактивных веществ и нехимических зависимостей, вопросам организации наркологической помощи и проблемам наркологической службы РФ.

В журнале размещаются приоритетные данные научно-исследовательских работ, рассказывается о новых лекарственных средствах, психотерапевтических и профилактических программах и технологиях. Регулярно печатаются научные обзоры, посвященные различным аспектам психиатрии и наркологии, материалы для практикующих врачей, краткие сообщения, материалы региональных подразделений наркологической службы.

Журнал «Вопросы наркологии» входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации.

Журнал выходит ежемесячно, 12 раз в год.

Публикации в журнале индексируются в РИНЦ. Импакт-фактор РИНЦ 2018 года – 0,689.

Подписной индекс в каталоге «Роспечати» – 72238.

Подписаться на журнал можно в редакции. Стоимость годового комплекта (12 номеров, выход ежемесячно) – 7 200 рублей.

Оформить подписку на «Вопросы наркологии» можно также по договору оферты, заполнив электронный договор. Оферты размещены:

- оферта № 8887467-17 – без доставки (самовывоз),
<https://zakupki.mos.ru/#/offers/23379131>,
стоимость годового комплекта – 4 800 рублей;
- оферта № 8879087-17 – с доставкой по почте,
<https://zakupki.mos.ru/#/offers/23383811>,
стоимость годового комплекта – 7 200 рублей.

Контактные данные редакции:

ответственный секретарь – *Наталья Борисовна Гончарова*,

телефоны: 8(495) 637-26-13; 8(917)511-09-50;

e-mail: goncharova.n@serbsky.ru;

адрес: 119034, г. Москва, Кроноткинский пер., д. 23