

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

*Голубева Т. С.¹, Докукина Т. В.¹, Обьедков В. Г.², Гилеп А. А.³,
Гайдукевич И. В.³, Башко Н. П.³, Бокуть О. С.³, Мороз А. В.³*

¹Республиканский научно-практический центр психического здоровья,

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

³ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»

Минск, Беларусь

tgosinf@mail.ru, psih@bsmu.by, agilep@yahoo.com,

ihaidukevich@gmail.com, npbashko@gmail.com,

В публикации охарактеризованы генетические маркеры, влияющие на эффективность и безопасность применения психотропных лекарственных средств при шизофрении. Изучена частота их встречаемости в Белорусской популяции. Даны рекомендации по их использованию в клинической практике.

Ключевые слова: шизофрения; фармакогенетика; генотип; аллельный вариант; психотропное лекарственное средство.

INFLUENCE OF GENETIC FACTORS ON INDIVIDUAL PHARMACOLOGICAL RESPONSE IN SCHIZOPHRENIA

*Golubeva T. S.¹, Dokukina T. V.¹, Obedkov V. G.², Gilep A. A.³, Gaidukevich
I. V.³, Bashko N. P.³, Bokut O. S.³, Moroz A. V.³*

¹Republican Scientific and Practical Center for Mental Health,

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Minsk, Belarus

The article describes genetic markers that affect the efficacy and safety of psychotropic drugs in schizophrenia. The frequency of their occurrence in the Belarusian population has been studied. Recommendations for their use in clinical practice are given.

Key words: schizophrenia; pharmacogenetics; genotype; allelic variant; psychotropic drug.

Индивидуальный ответ на лечение лекарственными средствами и риск возникновения побочных лекарственных реакций является одно- или многофакторной фенотипической особенностью. До 50% различий в них среди отдельных индивидуумов определяется наличием одного или нескольких генетических полиморфизмов, каждый из которых вносит некоторый вклад в вероятность развития данной особенности [1].

При лечении психотропными лекарственными средствами важно учитывать генетические маркеры, влияющие как на фармакокинетические, так и фармакодинамические показатели. К генетическим маркерам, влияющим на фармакокинетические показатели лекарственных средств, относятся аллельные варианты генов ферментов системы биотрансформации (семейство цитохромов CYP450, семейство гликозилтрансфераз UGT и др.), генов белков-транспортеров (Р-гликопротеин). К генетическим маркерам, влияющим на фармакодинамические показатели, относятся аллельные варианты генов рецепторов нейромедиаторов, генов ферментов, участвующих в синтезе и

деградации нейромедиаторов, генов мембранных транспортеров нейромедиаторов [2].

Известно, что частота встречаемости того или иного генетического полиморфизма имеет популяционные различия: так, одни полиморфизмы имеют повсеместное распространение, другие преимущественно встречаются у европеоидов, третьи – у азиатов, четвертые – у представителей негроидной расы. Поэтому для разработки и внедрения фармакогенетической панели для применения на территории Беларуси преимущественно должны включаться генетические маркеры, частота встречаемости которых в европейской популяции составляет $\geq 1\%$. По результатам обзора современных научных фармакогенетических исследований и фармакогенетических курируемых баз данных была сформирована панель фармакогенетических маркеров, оказывающих влияние на эффективность действия психотропных лекарственных средств. Исследовали частоту встречаемости маркеров в Белорусской популяции.

В исследование были включены 314 человек с шизофренией (код по МКБ 10: F20) в возрасте от 18 до 60 лет ($37,7 \pm 0,67$ года): 170 мужчин (54,1%) и 144 женщины (45,9%), а также группа из 301 здоровых лиц, сопоставимая по полу и возрасту.

У пациентов и здоровых лиц, включенных в исследование, определяли наличие полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P-450: CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2C19*2 (rs1799853), CYP2C19*17 (rs12248560), CYP1A2*F (rs762551); полиморфизм C3435T гена MDR1 (rs1045642), кодирующего транспортный белок P-гликопротеин, UGT1A1*28 (rs8175347) гена UDP-глюкуронилтрансферазы, а также полиморфизмов генов молекул-мишеней психотропных лекарственных средств и функционально связанных с ними белков: TaqI полиморфизм (rs1800497) гена ANKK1 анкирин-киназы 1, полиморфизм C-1019G гена (rs6295) серотонинового рецептора HTR1A, полиморфизм A-1438G (rs6311) серотонинового рецептора HTR2A, полиморфизм rs1414334 (C>G, интронный вариант) серотонинового рецептора HTR2C, полиморфизм Val158Met (rs4680) гена COMT – катехол-О-метилтрансферазы, полиморфизм C>T Val66Met (rs6265) гена BDNF – мозгового нейротрофического фактора, полиморфизм C957T (rs6277) гена дофаминового рецептора DRD2. Использовали стандартные методики выделения нуклеиновых кислот, ПЦР-анализ.

Результаты генотипирования пациентов с шизофренией показали, что среди аллельных вариантов CYP2C9, ассоциированных с фенотипом медленного лекарственного метаболизма [3, 4], вариант CYP2C9*2 (генотип TT или CT) был обнаружен у 20,5% исследуемых, вариант CYP2C9*3 (генотип AC) – у 11,6%. Не было выявлено гомозиготных носителей по полиморфизму CYP2C9*3. Среди аллельных вариантов CYP2C19, ассоциированных с фенотипом медленного лекарственного метаболизма [3, 4], вариант CYP2C19*2 (генотип AA или GA) был обнаружен у 24,5% пациентов. Вариант CYP2C19*17 (генотип TT), ассоциированный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма [3, 4], выявлен у 8,4% пациентов. Вариант CYP2D6*4 (генотип GA или AA), ассоциированный с фенотипом медленного лекарственного

метаболизма [3, 4], был обнаружен у 32,0% пациентов. Вариант CYP1A2*1F (генотип AA), ассоциированный с повышенной индуцибельностью фермента и увеличением вероятности быстрого лекарственного метаболизма [3, 4], был выявлен у 39,5% пациентов. Полиморфизм C3435T гена MDR1 (генотип TT), ассоциированный с пониженной экспрессией Р-гликопротеина [3, 4], был обнаружен у 28,9% пациентов. Полиморфизм UGT1A1*28 (генотип 1\28 или 28\28), ассоциированный с пониженным образованием клозапин N-глюкуронида, т.е. повышением эффективности и увеличением риска побочных эффектов при лечении клозапином [5] имелся у 58,4% пациентов, включенных в исследование. TaqI полиморфизм гена ANKK1 анкирин-киназы 1, тесно связанной с дофаминовым рецептором D2, (генотип GA (A1/A2) или AA (A1/A1)), ассоциированный с повышенной вероятностью набора веса при приеме антипсихотиков [6], был обнаружен у 37,2% пациентов. Наличие G-аллеля полиморфизма C-1019G гена (rs6295), серотонинового рецептора HTR1A ассоциировано большей устойчивостью к лечению антипсихотиками [7]. Гомозиготное носительство данного аллеля было обнаружено у 33,3% пациентов с шизофренией. Полиморфизма A-1438G (rs6311) гена HTR2A серотонинового рецептора 2A ассоциирован с депрессией, а также с развитием суицидального поведения у пациентов с шизофренией в присутствии в генотипе G аллеля [8]. Гомозиготное носительство данного аллеля было обнаружено у 40,3% пациентов. Наличие аллеля C полиморфизма rs1414334 (C>G, интронный вариант) гена HTR2C серотонинового рецептора 2C у пациентов с шизофренией повышает вероятность метаболического синдрома и набора веса при приеме антипсихотиков [9]. Данный аллель имелся у 24,0% пациентов, включенных в исследование. При наличии полиморфизма rs4680 (G > A, Val158Met) гена COMT катехол-О-метилтрансферазы у пациентов с шизофренией повышен риск развития тардивной дискенизии при приеме антипсихотиков, и снижен ответ на данные лекарственные средства [10]. Гомозиготное носительство аллеля A было обнаружено у 35,8% пациентов. При наличии полиморфизма rs6265 (C>T, Val66Met) гена BDNF нейротрофического фактора мозга у носителей генотипа CC повышен риск набора веса при лечении антипсихотиками по сравнению с генотипами TT и CT [11]. Гомозиготное носительство аллеля C было обнаружено у 63,0% пациентов. При наличии полиморфизма rs6277 (C957T, синонимичная замена Pro319) гена DRD2 генотип CC связан со снижением ответа на арипипразол при лечении шизофрении [12]. Аллель C связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме клозапина или оланзапина для лечения шизофрении [13]. Гомозиготное носительство аллеля C было выявлено у 24,3% пациентов.

Распределение частот генотипов в исследуемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Сравнивали частоту встречаемости генетических полиморфизмов генов изоферментов цитохрома P-450 в группе пациентов с шизофренией и группе здоровых лиц с использованием критерия Фишера. Не наблюдалось существенных различий между группами в частоте встречаемости исследуемых полиморфизмов.

На основании выявления генетических полиморфизмов, ассоциированных с фамакорезистентностью и побочными эффектами психотропных лекарственных средств, появляется возможность составления индивидуальных программ высокоэффективного безопасного лечения.

Для пациентов с шизофренией, включенных в исследование, за пятилетний период наблюдения в результате лечения с учетом данных генотипирования длительность пребывания в стационаре в год снизилась с $76,1 \pm 2,5$ койко-дней до $42,7 \pm 2,7$ койко-дня.

Список литературы.

1. Жиганова, Т.А. Патофизиологические аспекты применения фармакогенетического тестирования для повышения эффективности терапии антипсихотическими препаратами / Т.А. Жиганова, Т.А. Сергеева // *Clinical Pathophysiology*. – 2018. – № 3. – С. 66-73.

2. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine / M. Whirl-Carrillo [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 92, № 4. – P. 414-417.

3. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов: Рекомендации для практикующих врачей / Д.А. Сычев. – М.; 2011. – 89 с.

4. Интерпретация результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных лекарственных средств: методическое пособие / Т.В. Докукина, А.А. Гилеп, А.И. Старцев, Т.С. Голубева [и др.] // Минск: Мисанта, 2016. – 54 с.

5. Erickson-Ridout, K.K. Glucuronidation of the second-generation antipsychotic clozapine and its active metabolite N-desmethylclozapine. Potential importance of the UGT1A1 A(TA)₇ TAA and UGT1A4 L48V polymorphisms. / K.K. Erickson-Ridout, D. Sun, P. Lazarus // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2012. – Vol. 22, № 8. – P. 561-576.

6. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain / D.J. Muller [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12, № 2 – P. 156-164.

7. Role of serotonin and dopamine receptor binding in antipsychotic efficacy / N.M. Richtand [et al.] // *Prog. Brain Res.* – 2008. – Vol. 172 – P. 155-175.

8. Исследование ассоциации полиморфизмов генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с параноидной шизофренией и суицидальным поведением / Д. Галактионова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2012. – Том. 112, № 10 – P. 39-44.

9. Association between HTR2C gene polymorphisms and the metabolic syndrome in patients using antipsychotics: a replication study. / A.J. Risselada [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12, № 1. – P. 62-67.

10. Bakker, P.R. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. / P.R. Bakker, P.N. van Harten, J. van Os // *Mol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 13. – № 5 – P. 544-556.

11. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. / J.-P. Zhang [et al.] // Schizophr. Bull. – 2016. – Vol. 42, № 6 – P. 1418-1437.
12. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. / Y.-C. Shen [et al.] // J. Psychiatr. Res. – 2009. – Vol. 43, № 6. – P. 600-606.
13. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. / M.J. Arranz [et al.] // Lancet (London, England). – 2000. – Vol. 355, № 9215 – P. 1615-1616.