

Полиморфные варианты генов системы метаболизма ксенобиотиков и индекс массы тела у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию

Пожидаев И.В., Бойко А.С., Корнетова Е.Г.

Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Резюме. Применение атипичных антипсихотических препаратов вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов фармакотерапии больных шизофренией. Целью настоящего исследования явилась оценка вклада полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 в изменение индекса массы тела у больных шизофренией. В результате проведенного исследования, нами не было выявлено значимых ассоциаций генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP1A2*, *CYP2C19* с увеличением веса у больных шизофренией русской национальности Сибирского региона, получающих антипсихотическую терапию. Метаболический синдром и, увеличение массы тела в частности, являются сложным, комплексным побочным эффектом и для более успешного определения вклада генетической компоненты необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: шизофрения, ИМТ, цитохромы, P450, полиморфный вариант гена.

Polymorphic variants of xenobiotic metabolism genes and body mass index in schizophrenia patients receiving antipsychotic therapy

Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Kornetova E.G.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Summary. The use of atypical antipsychotic drugs has made metabolic disorders one of the most common side effect of pharmacotherapy for schizophrenic patients. The aim of this study was to assess the contribution of polymorphic variants of genes of the P450 cytochrome system to changes in body mass index in patients with schizophrenia. As a result of the study, we did not identify significant associations of genotypes and alleles of the studied polymorphic variants of the *CYP2D6*, *CYP1A2*, *CYP2C19* genes with weight gain in patients with schizophrenia of Russian nationality of the Siberian region receiving antipsychotic therapy and can revealed neither protective nor predisposing effects. Metabolic syndrome and, increase in body weight especially, are complex side effect, and further studies is needed to increase successful exploration and identification of the genetic component and assess contribution.

Keywords: schizophrenia, BMI, cytochromes, P450, polymorphic variant

Актуальность. Проблема побочных эффектов антипсихотических препаратов является важным и актуальным вопросом современной психиатрии и имеет социальную значимость в связи с высокой частотой встречаемости соматических нарушений на фоне применяемой фармакотерапии у больных шизофренией [1]. Применение нового поколения нейролептиков (атипичных антипсихотических препаратов) вывело метаболические расстройства на первый план среди ведущих побочных эффектов при проведении антипсихотической терапии больных [2]. Метаболический синдром включает наличие у пациента ожирения, гиперлипидемии и резистентности к инсулину, которые в дальнейшем могут приводить к развитию диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм набора веса при приеме антипсихотиков сложно детерминировать в связи с тем, что антипсихотики оказывают множественное влияние на систему нейротрансмиттеров, которая регулирует целый спектр эффектов на энергетический гомеостаз [3].

В настоящее время генетические исследования выявили несколько полиморфных вариантов генов *ADRA2A*, *ADRB3*, *BDNF*, *DRD2*, *GNB3*, *HTR2C*, *INSIG2*, *MC4R*, ассоциированных с набором веса на фоне антипсихотической терапии [5]. Также существуют немногочисленные исследования относительно влияния полиморфных вариантов генов цитохромов P450 [4].

Целью настоящего исследования явилась оценка вклада полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 в изменение индекса массы тела у больных шизофренией.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). В исследование были включены 388 пациентов русской популяции Сибирского региона, средний возраст 42,1±1,4 (от 18 до 77 лет включительно) с диагнозом параноидной шизофрении в соответствии с диагности-

Таблица 1 — Характеристика исследуемых полиморфных вариантов
Table 1 — Characteristics of investigating polymorphic variants

Gene	Polymorphic variant	Chromosome	Position	Alleles	MAF (minor allele)
CYP1A2	rs762551	15	74749576	C/A	0.37 (C)
CYP2D6	rs35742686	22	42128242	A/del	0.01 (del)
CYP2D6	rs3892097	22	42128945	C/T	0.09 (T)
CYP2C19	rs4986893	10	94780653	G/A	0.01 (A)
CYP2C19	rs12248560	10	94761900	C/T	0.15 (T)
CYP2C19	rs4244285	10	94781859	G/A	0.22 (A)

Таблица 2 — Результаты ассоциативного анализа между группами пациентов с шизофренией с BMI<25 и BMI≥25
Table 2 — Results of associative analysis between groups of patients with schizophrenia with BMI<25 and BMI≥25

SNP	Генотипы \ аллели	Пациенты с BMI<25, %	Пациенты с BMI≥25, %	OR		χ ²	p
				value	95% CI		
CYP2D6 rs35742686	A/A	199 (98.0%)	177 (95.7%)	0.44	0.13 — 1.50	1.789	0.181
	A/del	4 (2.0%)	8 (4.3%)	2.25	0.67 — 7.60		
	del/del	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-		
	A	0.978	0.990	0.45	0.13 — 1.51	1.76	0.18
	Del	0.022	0.010	2.22	0.66 — 7.44		
CYP2D6 rs3892097	G/G	9 (4.4%)	6 (3.2%)	0.72	0.25 — 2.07	0.493	0.782
	G/A	64 (31.5%)	56 (30.3%)	0.94	0.61 — 1.45		
	A/A	130 (64.0%)	123 (66.5%)	1.11	0.73 — 1.69		
	G	0.184	0.202	0.89	0.62 — 1.27	0.41	0.52
	A	0.816	0.798	1.12	0.79 — 1.61		
CYP2C19 rs4986893	G/G	198 (97.5%)	180 (97.3%)	0.91	0.26 — 3.19	0.022	0.882
	G/A	5 (2.5%)	5 (2.7%)	1.10	0.31 — 3.86		
	A/A	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-		
	G	0.986	0.988	0.91	0.26 — 3.17	0.02	0.88
	A	0.014	0.012	1.10	0.32 — 3.83		
CYP2C19 rs4244285	G/G	161 (79.3%)	146 (78.9%)	0.98	0.60 — 1.59	0.151	0.927
	G/A	39 (19.2%)	37 (20.0%)	1.05	0.64 — 1.74		
	A/A	3 (1.5%)	2 (1.1%)	0.73	0.12 — 4.41		
	G	0.889	0.889	1.00	0.64 — 1.57	0.001	1.00
	A	0.111	0.111	1.00	0.64 — 1.57		

ческими критериями МКБ-10. Определение индекса массы тела проводилось в соответствии с полученными антропометрическими данными у пациентов с шизофренией. ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом из венозной крови, взятой в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Генотипирование по генам *CYP1A2* и *CYP2D6* осуществ-

лялось методом ПЦР в реальном времени с использованием наборов фирмы Applied Biosystems (США) на приборе StepOnePlus (Life Technologies, США). Статистическая обработка данных проводилась в программной среде R 3.6.1 с использованием базовых функций, а также пакета SNPassoc. Распределение частот генотипов по исследован-

ным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 .

Результаты

В таблице 1 представлены описательные характеристики для исследуемых полиморфных вариантов.

Распределение двух полиморфных вариантов rs762551 и rs12248560 не соответствует закону Харди-Вайнберга, в связи с чем, были исключены из дальнейшей статистической обработки. Результаты ассоциативного анализа двух групп пациентов (с показателем индекса массы тела до 25 и с показателем индекса массы тела 25 и более) представлены в таблице 2.

Заключение

В результате проведенного исследования, нами не было выявлено значимых ассоциаций генотипов и аллелей исследуемых полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 с увеличением веса у больных шизофренией Сибирского региона, получающих антипсихотическую терапию. Метаболический синдром и, увеличение массы тела в частности, являются сложным, комплексным побочным эффектом и для более успешного определения вклада генетической компоненты необходимы дальнейшие исследования.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 19-75-10012 «Новые подходы к фармакогенетике метаболического синдрома при шизофрении».

Список литературы / References

1. Дубровская В.В., Корнетова Е.Г., Семке А.В., Иванова С.А., Аржаник М.Б., Головаха Н.Э. Клиническая динамика и социальная адаптация у пациентов с шизофренией с сопутствующим метаболическим синдромом. Современная терапия психических расстройств. 2019;2:17-21 [Dubrovskaya VV, Kornetova EG, Semke AV, Ivanova SA, Arganik MB, Golovaha NE Clinical dynamics and social adaptation in patients with schizophrenia with following metabolic syndrome. Sovr. Ther. Psych. Dis. 2019;2:17-21 (In Russ.).] DOI: 10.21265/PSYPH.2019.24.20.003;
2. Мосолов С.Н. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. Социальная и клиническая психиатрия. 2008;18(3):75-90 [Mosolov SN et al. Metabolic side effects in modern antipsychotic pharmacotherapy. Soc. and Clin. Pscyh. 2008;18(3):75-90 (In Russ.).]
3. Casey DE, Zorn SH The pharmacology of weight gain with antipsychotics. J. Clin. Psychiatry. 2001;62(7):4-10;
4. Lau S et al. Predicting Weight Gain in Patients Treated With Clozapine. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2016;36(2):120-124.
5. Zhang JP et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophrenia bulletin. 2016;42(6):1418-1437.

Сведения об авторах

Пожидаев Иван Вячеславович — аспирант ТГУ, лаборант-исследователь НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: craig1408@yandex.ru

Бойко Анастасия Сергеевна — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: anastasya-iv@yandex.ru

Корнетова Елена Георгиевна — д.м.н, ведущий научный сотрудник отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. E-mail: kornetova@sibmail.com