

Зависимость результатов лекарственной терапии от генетического полиморфизма ряда кандидатных генов при параноидной шизофрении

ОБЪЕДКОВ В.Г.

к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии, Белорусский государственный медицинский университет; e-mail: ObyedkovVG@gmail.com

ЛЕВДАНСКИЙ О.Д.

к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории нехромасомной наследственности, Национальная академия наук Республики Беларусь; e-mail: cytoplasmic@mail.ru

ГОЛОЕНКО И.М.

к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нехромасомной наследственности, Национальная академия наук Республики Беларусь; e-mail: cytoplasmic@mail.ru

СИНЯВСКАЯ М.Г.

к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нехромасомной наследственности, Национальная академия наук Республики Беларусь; e-mail: cytoplasmic@mail.ru

НЕСТЕРОВИЧ А.Н.

научный сотрудник лаборатории клинико-эпидемиологических исследований; e-mail: cytoplasmic@mail.ru

*В статье представлены результаты сравнения групп пациентов с шизофренией с разными результатами терапии лекарственными средствами из группы антипсихотиков. Группы отличались возрастом начала болезни, числом обострений и факторами провокации начала заболевания. Клинически эти группы отличались преобладанием в группе с низкими результатами негативных симптомов болезни. Сравнительный анализ частот полиморфных локусов CYP2D6 (CYP2D6*4, rs 3892097), GSTM1, GSTT1, MTHFR (C677T, rs 1801133), COMT (Val108Met, rs4680), DRD2 (TaqI A, rs1800497), MDR1 (C3435T, rs1045642) у пациентов с удовлетворительными и низкими результатами лечения показал более частое сочетание низкого результата лечения с минорными аллелями генов CYP2D6 (CYP2D6*4, rs 3892097), MTHFR (C677T, rs 1801133), MDR1 (C3435T, rs1045642). Делается вывод о том, что низкие результаты терапии пациентов с шизофренией причинно связаны с полиморфизмом генов, контролирующим метаболизм ксенобиотиков, то есть с нарушением фармакокинетики антипсихотиков.*

Ключевые слова: шизофрения, полиморфизм генов, фармакогенетика, система цитохрома P450, исходы лечения.

Введение

Лекарственная терапия шизофрении осуществляется лекарственными средствами (ЛС) из группы антипсихотиков (АП) (код Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system/defined daily dose (DDD) — N05A ANTIPSYCHOTICS). Технически она регламентирована Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Результаты стандартизированной терапии шизофрении варьируют в очень широком диапазоне. Проблема различий результатов терапии параноидной шизофрении и исходов болезни далека от разрешения. Именно в такой редакции этот концепт прозвучал на II Европейском конгрессе по исследованиям шизофрении в Берлине в 2009 году. Наиболее остро и актуально он был озвучен в докладе одного из организаторов конгресса профессора из Дюссельдорфа W. Gaebel, который назывался «Новая концепция предикции исходов при терапии шизофрении нейролептиками» [13]. Основной итог доклада: детерминация результатов ле-

чения шизофрении остается не вполне ясной, включая причинность неблагоприятных исходов (англ., poor Outcome) и очень плохих исходов шизофрении (англ., very poor outcome schizophrenia, extremes of Outcome in Schizophrenia). Очевиден дефицит данных о биологических детерминантах различных результатов лечения (не считая данных о некоторых морфометрических показателях строения головного мозга). Теоретическая и практическая ценность научной информации о причинности полиморфизма исходов заключается в потенциальной возможности влиять на них, увеличивая долю пролеченных пациентов с удовлетворительными результатами терапии.

Целью настоящего исследования явилась оценка вклада в различные исходы/результаты стандартного лечения (то есть проводимого в соответствии с Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств) параноидной шизофрении ряда генетических факторов, участие которых в результативности терапии шизофрении по данным литературы является наиболее вероятным.

¹ Профессор Вольфганг Гэйбел является автором одноименной монографии, доступной для ознакомления в Интернете на сайте Amazon.com

Объект и методы

Всего обследовано 259 пациентов с параноидной шизофренией (115 мужчин и 144 женщины). Для верификации психического состояния пациентов применялся метод ретроспективного клинко-эпидемиологического исследования. В исследование включались больные с установленным диагнозом шизофрении, дополнительно проводилась верификация болезненного состояния по архивным материалам. Клиническое обследование пациентов проводилось с использованием стандартного структурированного клинического интервью. Оценка симптомов шизофрении (до 0 до 6 баллов) производилось с помощью шкалы для оценки негативных (SANS, the Scale for the Assessment of Negative Symptoms) и позитивных (SAPS, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms) симптомов. Стандартизация исследования обеспечивалась заполнением специально разработанного регистрационного бланка, в который вносились показатели из медицинской документации (медицинская карта амбулаторного пациента, форма № 025/у и медицинская карта стационарного пациента, форма № 003/у-07). Формализованное разграничение результатов терапии проведено индивидуально для каждого пациента клинко-анамнестически и квантификацией частоты поступлений в стационар ранее разработанным нами методом [4]. В соответствии с этими критериями подсчитывались «этапы сверхчастых госпитализаций», «частых госпитализаций» и «регоспитализации». Дополнительно полученные данные сопоставлялись с количеством дней госпитализаций в период времени с пяти до десяти лет болезни исследованных пациентов. К сверхчасто госпитализируемым отнесли пациентов, находившихся на стационарном лечении за этот период времени более 170 койко-дней. К группе часто госпитализируемых отнесли находившихся на стационарном лечении за этот период времени от 70 до 170 койко-дней. К редко госпитализируемым

отнесли тех пациентов, которые за указанный промежуток времени провели в стационарных условиях менее 70 койко-дней [4]. В результате все пациенты были разделены на группы с удовлетворительными и низкими результатами лечения. Критериями формирования контрольной группы являлась сопоставимость по полу и возрасту к выборке больных параноидной шизофренией, включенных в исследование. Единицы общей выборки контроля случайным образом отбирались из популяции населения г. Минска.

Количественный анализ включал оценку значения и статистической значимости статистики хи-квадрат и размеров эффектов (Отношение шансов, OR). Статистический анализ результатов проводился с помощью калькулятора для эпидемиологических исследований WinPeri. Данные лекарственного анамнеза в «накопленных долях» за 2012 год исследованных пациентов были получены с помощью Microsoft EXCEL по алгоритму для проведения ABC/VEN-анализа [5].

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории нехромосомной наследственности института генетики и цитологии НАН РБ в рамках двух научно-исследовательских проектов: НИР: «Поиск молекулярно-генетических маркеров предрасположенности к тяжелым исходным состояниям при шизофрении (анализ белорусской популяции)» (Договор с ИГЦ НАН №Б07-209/Б от 1 апреля 2007 года) и «Обоснование фармакоэкономических мероприятий при оказании медицинской помощи лицам с психическими расстройствами» (Договор №ОН-16/11-1 от 21 февраля 2011 года). Полиморфизм генетических факторов определялся в лаборатории нехромосомной наследственности института генетики и цитологии НАН РБ путем полимеразной цепной реакции. Перечень анализируемых генов представлен в табл. 1.

Количество прогенотипированных пациентов по каждому из генов незначительно отличалось по техническим причинам.

Таблица 1

Перечень анализируемых генетических факторов

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs)
DRD2	Dopamine Receptor D2	TaqI A (rs1800497)
COMT	catechol-O-methyltransferase	Val108Met (rs4680)
CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D	CYP2D6*4 (rs 3892097)
MDR1	Multidrug resistance 1 (ген Р-гликопротеина)	C3435T (rs1045642)
GSTM1	glutathione-S-transferase m 1	glutathione-S-transferase m 0
GSTT1	glutathione-S-transferase t 1	glutathione-S-transferase t 0
MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase	C677T (rs 1801133)

Результаты и обсуждение

Клинический анализ выборок больных параноидной шизофренией с удовлетворительным и низким результатами терапии. Исследование проведено без гендерного моделирования совокупно по мужской и женской когортам больных параноидной шизофренией. С учетом установленного при планировании исследования критерия отбора в выборке больных шизофренией с удовлетворительными результатами терапии преобладающей была представлена параноидная шизофрения эпизодического течения с нарастающими личностными дефектными изменениями (100,0%; $p < 0,001$), а в выборке больных шизофренией с низкими результатами — параноидная непрерывная шизофрения (78,0%; $p < 0,001$) и параноидная эпизодическая со стабильным личностным дефектом (22,0%; $p < 0,001$). Возраст дебюта заболевания среди больных параноидной шизофренией с низкими результатами на 3,3 года был раньше ($20,0 \pm 0,7$ лет против $23,3 \pm 0,6$ лет; $t = 3,579$, $p < 0,001$), а продолжительность болезни к моменту включения больных в исследование почти в 2 раза продолжительнее ($11,3 \pm 0,9$ лет против $6,7 \pm 0,9$ лет; $t = 3,614$, $p < 0,001$), что и определяло большее число обострений заболевания ($10,7 \pm 1,0$ против $3,7 \pm 0,4$ случаев; $t = 6,499$, $p < 0,001$). Как и следовало ожидать, уровень инвалидизации более высоким был среди больных параноидной шизофренией с низкими результатами терапии (в 88,0% против 27,5% случаев; $t = 7,808$, $p < 0,001$). Причем потеря профессионально-трудовых навыков среди больных шизофренией данной выборки приходилась на более ранний возраст (в возрасте $25,0 \pm 0,9$ лет против $28,9 \pm 1,7$ лет; $t = 2,028$, $p < 0,05$) и в среднем на 3 году заболевания (на 4 году заболевания в выборке больных параноидной шизофренией с удовлетворительными результатами; $p > 0,05$). К моменту включения больных в исследование средняя продолжительность инвалидизации составляла 8 лет среди больных параноидной шизофренией с низкими результатами и 6,5 лет среди больных параноидной шизофренией с удовлетворительными результатами терапии ($p > 0,05$). Обострения заболевания среди больных шизофренией с удовлетворительными результатами лечения имели более выраженный аффективный компонент (41,2% случаев аффективно-бредовых приступов против 24,0% и 19,6% случаев галлюцинаторных приступов с аффективным компонентом против 8,0%). В соответствии с выраженностью прогрессивности шизофренического процесса дефектные состояния из кластера «регресса личности» констатировались только в выборке больных параноидной шизофренией с низкими результатами (комбинированный дефект и конечные состояния в

20,0% и 22,0% случаев соответственно, $t = 3,536$ и $t = 3,755$, $p < 0,001$), а также чаще встречалось дефектное состояние из кластера «распада мышления» (параноидный дефект в 12,0% против 2,0% случаев; $t = 2,012$, $p < 0,05$).

У больных параноидной шизофренией с удовлетворительными результатами дефектные состояния преимущественно были менее тяжелыми (дефекты аутистического/астенического регистра и дезорганизации целенаправленной активности: в 37,3% против 14,0% случаев и в 33,3% против 8,0% случаев соответственно; $t = 2,781$ и $t = 3,318$, $p < 0,01$). Сравнительная клиническая характеристика больных параноидной шизофренией с разными результатами лечения представлена в табл. 2.

Таким образом, высокая степень прогрессивности клинического течения заболевания в выборке больных параноидной шизофренией с низкими результатами терапии клинически характеризовалась более ранним дебютом болезни (в среднем возрасте $20,0 \pm 0,7$ лет против $23,3 \pm 0,6$ лет; $p < 0,001$), большей продолжительностью длительности заболевания на момент включения больных в исследование ($11,3 \pm 0,9$ лет против $6,7 \pm 0,9$ лет; $p < 0,001$), частыми обострениями заболевания ($10,7 \pm 1,0$ против $3,7 \pm 0,4$ случаев; $p < 0,001$), высоким уровнем инвалидизации (в 88,0% против 27,5% случаев; $p < 0,001$) и более молодым возрастом выхода на инвалидность (средний возраст $25,0 \pm 0,9$ лет против $28,9 \pm 1,7$ лет; $p < 0,05$), а также формированием стабильных дефектных состояний регистра комбинированных и конечных (в 20,0% и 22,0% случаев соответственно против 0% случаев; $p < 0,001$) и параноидного (в 12,0% против 2,0% случаев; $p < 0,05$). Сопоставление клинических характеристик шизофренического процесса свидетельствовало об адекватности подбора выборок больных параноидной шизофренией в контексте дифференциации результатов лекарственной терапии.

Доли на накопительным итогом для АП в терапии пациентов обеих сравниваемых групп не отличалась (табл. 3). То есть лекарственная терапия пациентов с разным исходом болезни проводилась практически идентичным набором АП.

Молекулярно-генетический анализ выборок больных параноидной шизофренией с удовлетворительным и низким результатами терапии.

Результаты генотипирования пациентов сравниваемых групп подвергли частотному анализу. Первоначально выясняли различия в частоте исследованных полиморфных аллелей в выборках всех пациентов с шизофренией и контрольной группой здоровых лиц. Результаты представлены в табл. 4. В результате, не было найдено достоверных различий в группах больных шизофренией и контрольной группами ни по одному из исследованных аллелей. Эти результаты соответствовали полученным нами ранее [6, 19].

Далее провели мультипликативный частотный анализ аллелей и общий частотный анализ генотипов в группах пациентов с шизофренией с различной эффективностью терапии. Результаты генотипирования пациентов с шизофренией с разными результатами терапии говорят о статистически значимом влиянии на итоговые результаты терапии полиморфных локусов CYP2D6 (rs 3892097), MTHFR (rs 1801133) и MDR1 (rs 1045642).

Статистическая значимость полученных результатов обнаружилась при анализе частот аллелей и при анализе частот генотипов, что подтверждает участие исследуемых полиморфных локусов в различиях двух групп пациентов с шизофренией, разделенных клинико-эпидемиологическим методом на группы с разными результатами лечения. Результаты представлены в табл. 5 и 6.

Рассмотрим возможные причины обнаруженного статистического эффекта. Аллель CYP2D6*4 воз-

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика больных параноидной шизофренией с разными результатами лечения

РЕЗУЛЬТАТЫ	Популяция (N=150)	
	удовлетворительные (n=127)	низкие (n=132)
Возрастной ценз и общее количество обострений заболевания:		
возраст дебюта болезни, лет	20/0.267	19/0.253
количество обострений заболевания, цифра	23,3±0,6	20,0±0,7***
Факторы провокации начала заболевания:		
психотравмирующий ¹	3,7±0,4	10,7±1,0***
другие факторы ²	19,6	10,0
Профессионально-трудовая дезадаптация:		
Наличие группы инвалидности	27,5	88,0***
возраст инвалидизации, лет	29,7±1,7	25,0±0,9*
длительность инвалидизации, лет	6,5±1,7	8,0±1,0
Ведущий синдромокомплекс при обострении заболевания в последние пять лет:		
аффективно-бредовой	41,2	24,0
бредовой	13,7	32,0
галлюцинаторный	19,6	8,0
галлюцинаторно-бредовой	23,5	28,0
иной	2,0	8,0
Тип шизофренического дефекта:		
апато-абулический	11,8	12,0
аутистический/астенический	37,3	14,0**
дезорганизации целенаправленной активности	33,3	8,0**
параноидный	2,0	12,0*
психопатоподобный	15,7	12,0
комбинированный	0,0	20,0***
конечных состояний	0,0	22,0***

ник в результате однонуклеотидной замены в месте соединения интрона 3 и экзона 4, которая привело к нарушению сплайсинга. В итоге образуется белок, содержащий 181 аминокислотный остаток вместо 497,

что влечет за собой полную потерю функции фермента [17]. Частота аллеля CYP2D6*4 в европейских популяциях довольно высока и варьирует от 20 до 25% [7,8,9]. Лиц, являющихся носителями данного

Таблица 3

Лекарственная терапия пациентов с шизофренией с различной результативностью терапии

№	ЛС	Доля с накопительным итогом ЛС для терапии пациентов с шизофренией с удовлетворительными результатами терапии	Доля с накопительным итогом ЛС для терапии пациентов с шизофренией с низкими результатами терапии	P-уровень
1	Risperidone	0.024653269845355	0.024554621254545	p>0,05
2	Olanzapine	0.109355415531358	0.109325645521325	p>0,05
3	Zuclopenthixol	0.169732101235533	0.169532213254553	p>0,05
4	Chlorprothixen	0.213432125668123	0.213235215122122	p>0,05
5	Chlorpromazine	0.249401235836524	0.249254896532122	p>0,05
6	Quetiapine	0.607256485213253	0.607563212355621	p>0,05
7	Haloperidol	0.618658632132551	0.618345624423355	p>0,05
8	Trifluoperazine	0.707851235212562	0.707276589542562	p>0,05
9	Sulpiride	0.733995648521122	0.733065821452115	p>0,05
10	Clozapine	0.768654283654585	0.765232424216554	p>0,05
11	Flupentixol	0.788323564212522	0.788657512545322	p>0,05
12	Periciazine	0.962456224455212	0.962565843532123	p>0,05
13	Amisulpride	0.980253542111555	0.980265832545581	p>0,05
14	Fluphenazine	0.992123543265486	0.992654289215315	p>0,05
15	Sertindol	1	1	p>0,05

Таблица 4

Сравнительная частота полиморфных локусов в группах пациентов с шизофренией и в контроле

Полиморфные локусы	F	p	t	p (2-сторон)	95% — доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
CYP2D6*4(rs 3892097)	8,560	0,004	0,044	0,137	0,004	0,270
gstm1	0,452	0,502	0,092	0,097	0-,016	0,210
gstt1	0,215	0,643	0,762	0,13	0-,073	0,099
C677T (rs 1801133)	5,955	0,015	0,017	0,226	0,041	0,411
Val108Met (rs4680)	75,370	0,000	0,000	0,408	0,217	0,598
TaqI A (rs1800497)	1,759	0,186	0,000	1,588	1,362	1,814
C3435T (rs1045642)	0,097	0,755	0,533	-,053	0,221	0,114

полиморфного локуса, отличает замедленный метаболизм субстратов фермента CYP2D6. Установлено, что при пониженной активности цитохрома P450 2D6 при применении АС-субстратов 2D6 наблюдается передозировка АС, и как следствие, развитие НАР. В литературе широко обсуждается зависимость эффективности терапии антипсихотиками шизофрении в контексте полиморфизма CYP2D6. Исследователи едины во мнении, что наличие в геноме пациентов CYP2D6*4 (rs 3892097) приводит к замедленному метаболизму АП, окисляемых преимущественно монооксигеназами семейства CYP2D6.

Это так называемые CYP2D-зависимые АС: практически все типичные антипсихотки (кроме

трифтазина), сертиндол, рисперидон [10, 1, 2]. Частота мутации CYP2D6*4 (rs 3892097) в нашем исследовании критически выше в группе с низкими результатами терапии. Низкие результаты терапии, безусловно, могут быть обусловленными особого рода прогрессивностью болезни, ее злокачественным течением. Однако, опираясь на цитируемые литературные источники, можно обосновано утверждать, что низкая результативность терапии была связана с неэффективностью лечения, вызванной медленным метаболизмом АП [23]. В современной нам литературе некоторые эксперты рекомендуют носителям аллеля CYP2D6*4 назначать более низкие дозы CYP2D-зависимых АС: на j ниже для гетерозигот и S для

Таблица 5

Мультипликативная модель частот полиморфных локусов у пациентов с шизофренией с разными результатами терапии

		Удовлетворительный	Низкий	χ^2	p	OR	
CYP2D6		n = 127	n = 132	21,85	0,0001	знач.	95% CI
	Аллель mt	0,102	0,261			0,32	0,20 – 0,53
	Аллель wt	0,898	0,739			3,10	1,90 – 5,06
GSTM	Аллель GSTM1	0,764	0,729	0,83	0,36	1,20	0,81 – 1,79
	Аллель GSTM0	0,236	0,271			0,83	0,56 – 1,24
GSTT	Аллель GSTT1	0,486	0,523	0,40	0,53	0,86 1,16	0,54 – 1,37 0,73 – 1,84
	Аллель GSTT0	0,514	0,477				
		n = 109	n = 111				
MTHFR	Аллель С	0,775	0,608	14,39	0,0002	2,22 0,45	1,47 – 3,37 0,30 – 0,68
	Аллель Т	0,225	0,392				
		n = 122	n = 130				
COMT	Аллель Val	0,520	0,485	0,65	0,42	1,15	0,81 – 1,64
	Аллель Met	0,480	0,515			0,87	0,61 – 1,23
		n = 102	n = 109				
DRD2	Аллель A1	0,235	0,252	0,17	0,68	0,91	0,58 – 1,42
	Аллель A2	0,765	0,748			1,10	0,70 – 1,71
		n = 125	n = 129				
MDR1	Аллель С	0,536	0,403	9,01	0,003	1,71	1,20 – 2,43
	Аллель Т	0,464	0,597			0,58	0,41 – 0,83

гомозигот по CYP2D6*4. Таким образом, решение вопроса более результативного лечения для носителей CYP2D6*4 может быть связано с изменением режима дозирования ЛС [20,11,7].

Ген MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase), расположенный на хромосоме 1p36.3, кодирует одноименный ключевой фермент однокарбонового цикла, в котором синтезируется метионин. Аллель T локуса rs1801133 детерминирует сниженную на 35% актив-

ность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Этот фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты: катализирует восстановление 5, 10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. 5-метилтетрагидрофолат является активной формой фолиевой кислоты необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее — S-аденозилметионина. Показано, что в условиях повышенного содержания гомоцистеина, что закономерно имеет место

Таблица 6

Общая модель частот генотипов по полиморфным локусам у пациентов с шизофренией с разными результатами терапии

		Удовлетворительный	Низкий	χ^2	p	OR	
		Низкий				значение	95% CI
		n = 127	n = 132				
rs 3892097	Генотип mt/mt	0,024	0,091	19,62	0,0001	0,24	0,07 – 0,88
	Генотип mt/wt	0,157	0,341			0,36	0,20 – 0,66
	Генотип wt/wt	0,819	0,568			3,44	1,95 – 6,06
		n =109	n =111				
rs 1801133	Генотип C/C	0,578	0,342	15,80	0,0004	2,63	1,52 – 4,54
	Генотип C/T	0,394	0,532			0,57	0,34 – 0,98
	Генотип T/T	0,028	0,126			0,20	0,05 – 0,70
		n =122	n =130				
rs4680	Генотип Val/Val	0,262	0,215	0,81	0,67	1,30	0,72 – 2,32
	Генотип Val/Met	0,516	0,538			0,92	0,56 – 1,50
	Генотип Met/Met	0,221	0,246			0,87	0,49 – 1,56
rs1800497	Генотип A1/A1	0,029	0,037	0.20	0.9	0,80	0,17 – 3,64
	Генотип A1/A2	0,412	0,431			0,92	0,53 – 1,60
	Генотип A2/A2	0,559	0,532			1,11	0,65 – 1,92
		n = 125	n = 129				
rs1045642	Генотип C/C	0,328	0,171	9,09	0,01	2,37	1,31 – 4,29
	Генотип C/T	0,416	0,465			0,82	0,50 – 1,35
	Генотип T/T	0,256	0,364			0,60	0,35 – 1,03

у носителей аллеля T rs1801133, антипсихотики индуцируют дисметаболический синдром, одним из проявлений которого становится развивающаяся резистентность к дофамин-блокирующему эффекту АП [16, 12, 21, 22].

Ранее нами была обнаружена статистическая связь симптомов дезорганизации мышления с носительством аллеля rs1801133 [3], а так же вклад аллеля T rs1801133 в формирование более тяжелых дефектных состояний при шизофрении [18]. Эксперты в области фармакогенетики шизофрении считают, что эффективное решение вопроса лекарственной терапии может быть найдено для таких пациентов добавлением к лечению фолиевой кислоты [12].

Продукт гена MDR1 гликопротеин P (P-GP) располагается на мембране клеток барьерных и секреторных органов и определяет биодоступность лекарственных препаратов. Гликопротеин P (P-GP) локализован так же в капиллярах головного мозга и таким образом ограничивает передачу ЛС из крови в мозг. При варианте 3435T уровень продукции гликопротеина снижен, вследствие чего происходит более полное всасывание ЛС клетками и замедление их выведение из организма. При этом повышаются уровни субстратов MDR1 в крови, что увеличивает риск развития нежелательных лекарственных реакций при приеме стандартных доз данных ЛС, что может потребовать снижения дозировки ЛС [14]. В литературе имеются данные о том, что вариант C3435T гена MDR отчетливо сопряжен с риском грубых метаболических осложнений терапии шизофрении, клинически выражающийся повышением веса [15].

Заключение

Полиморфные локусы генов COMT (Val108Met, rs4680) и DRD2 (TaqI A, rs1800497) одинаковым образом распределены среди пациентов с шизофренией с разными по тяжести исходными состояниями.

Лекарственная терапия пациентов с разным исходом болезни проводилась практически идентичным набором АП.

В геноме пациентов с шизофренией с низкими результатами лекарственной терапии обнаружено статистически значимое преобладание полиморфных локусов генов CYP2D6 — CYP2D6*4 (rs3892097), MTHFR — C677T (rs1801133), MDR1-C3435T(rs1045642), являющихся минорными аллелями этих генов. Это говорит о том, что неблагоприятный исход при параноидной шизофрении обусловлен не сколько нейрометаболическими процессами, сколько процессами элиминации ксенобиотиков: окисления ксенобиотиков, фолатного обмена, транспорта ЛС через биологические препятствия (мембраны эпителиальных клеток). Это позволяет искать причинность

низкой результативности терапии шизофрении в области фармакокинетики АП и рассчитывать на терапевтический эффект индивидуальным подбором ЛС и изменениями режима дозирования АП.

Список литературы

1. Зиганшина Л.Е., Ведерникова О.О., Гатин Ф.Ф., Зиганшин А.У. Генетически детерминированные особенности метаболизма психотропных средств как основа развития их побочных эффектов // Российский психиатрический журнал. — 2002. — №6. — С. 65.
2. Кучаева А.В., Зиганшина Л.Е., Яхин К.К. Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения параноидной шизофренией в условиях психиатрического стационара // Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева). — 2003. — №1–2. — С. 39.
3. Нестерович А.Н., Обьедков В.Г., Синявская М.Г., Голоенко И.М. Клинико-биологический полиморфизм шизофрении: взаимосвязь гена MTHFR с симптомами дезорганизации / Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. — №3 (17). — 2014. — стр. 82–92.
4. Обьедков В.Г. Клинико-эпидемиологический анализ больных шизофренией с частыми госпитализациями // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. — №1. — 2012. — С. 26–35.
5. Обьедков В.Г. Технология фармакоэкономических мероприятий при оказании специализированной медицинской помощи в условиях психиатрического стационара (на примере лекарственных средств из группы антипсихотиков) // В.Г. Обьедков, А.И. Старцев, Т.А. Емельянцева // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. — 2014. — №2 (16) — С. 107–118.
6. Скугаревская М.М., Обьедков В.Г., Голоенко И.М., Аксенова Е.А. Риск развития шизофрении в контексте полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы / Психическое здоровье. — 2013. — Т. 11. — №5. — С. 23–29.
7. Сычев Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Москва. — 2011. — С. 88.
8. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика / Под редакцией Кукеса В.Г., Бочкова Н.П. М.: Гэотар-Медиа. — 2007. — 248 с.
9. Сычев Д.А., Сулейманов С.Ш., Кукес В.Г. Персонализированная медицина как путь к рациональному применению лекарственных средств: предпосылки, реалии, проблемы и перспективы для отечественной системы здравоохранения // Здравоохранение Дальнего Востока. — 2010. — №1. — С. 2–7.
10. Филимонова А.А., Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. Особенности метаболизма разных лекарственных средств с участием изоферментов цитохрома P-450 // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2007. — Т. 70. — №3. — С. 69–77.
11. Sacabelos R., Sacabelos P. Genomics of schizophrenia and pharmacogenomics of antipsychotic drugs / Journal of Psychiatry. — 2013. — Vol. 3. — 46–139.
12. Ellingrod VL, Miller DD, Taylor SF et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants. Schizophr. Res. — 98 (1–3). — P. 47–54 (2008).

13. Gaebel W. New concepts for predicting the outcome in neuroleptic treatment / 2nd European Conference on Schizophrenia Research: From Research to Practice European Archives Psychiatry Clinical Neuroscience. — 21–23 September 2009. — Berlin, Germany. — P. 42.

14. Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., Arnold, H.P., Brockmoller, J., Johne, A., Cascorbi, I., Gerloff, T., Roots, I., Eichelbaum, M., Brinkmann, U., 2000. Functional polymorphism of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1997. — P. 3473–3478.

15. Kuzman R, Medved, V., Bouina, N., Hotujac, Lj., Љvain, I., Bilušić, H. (2008) The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients. Psychiatry Research. — Vol. 160 (3). — P. 308–315.

16. Kuzman M.R., Muller D.J. Association of the MTHFR gene with antipsychotic-induced metabolic abnormalities in patients with schizophrenia // Pharmacogenomics. — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 843–846.

17. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 in a Caucasian population: Allele frequencies and phenotypic consequences // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 284–295.

18. Siniauskaya MG, Halayenka IM, Objedkov VG, Navrotsky B.I. and Danilenko NG. Severe schizophrenia in males is associated with the presence of MTHFR 677T allele. «European Human

Genetics Conference 2010, Gothenburg. Sweden, June 12–15, 2010» in European Journal of Human Genetics. — Vol. 18. — Suppl. 1. — June 2010. — P.2 44.

19. Skuhareuskaya M., Objedkov V., Halaenka I. Neurocognition and catechol-O-methyltransferase Val/Met polymorphism in high-risk for psychosis individuals // European Archives of Psychiatry + Clinical Neuroscience. — Vol. 263. — Suppl. 1. — 2013. — 105 p.

20. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines. — Clin Pharmacol Ther. — 2011, May. — Vol. 89 (5). — P. 662–673.

21. Winkel R, Moons T, Peerbooms O et al. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. Int. Clin. Psychopharmacol. — 2010. — Vol. 25 (5). — P. 270–276.

22. Winkel R, Rutten BP, Peerbooms O, Peuskens J, van Os J, De Hert M. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. Schizophr. Res.. — 2010. — Vol. 121 (1–3), P. 193–198.

23. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry // Naunin-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. — 2004. — Vol. 369. — P. 23–37.

Association between the drug therapy outcomes and polymorphism of certain candidate genes in paranoid schizophrenia

OBJEDKOV V.G., LEVDANSKY O.D., GOLOENKO I.M.,
SINYAVSKAYA M.G., NESTEROVICH A.N.

*The article presents the results of comparison between the two groups of patients with schizophrenia who have different antipsychotic therapy outcomes. The groups differed by the age of the onset, number of relapses and factors that provoked the beginning of the disease. The group of patients with the poor treatment outcome had prevalent negative symptoms. We compared the rate of allelic variants of genes CYP2D6 (CYP2D6*4, rs 3892097), GSTM1, GSTT1, MTHFR (C677T, rs 1801133), COMT (Val108Met, rs4680), DRD2 (TaqI A, rs1800497), MDR1 (C3435T, rs1045642) in patients with the poor treatment outcome and the good one. The analysis showed that the poor treatment results were associated with the minor alleles of genes CYP2D6 (CYP2D6*4, rs 3892097), MTHFR (C677T, rs 1801133), MDR1 (C3435T, rs1045642). We conclude that the low treatment effectiveness is associated with the polymorphism of genes that control xenobiotic metabolism, or altered antipsychotic pharmacokinetics.*

Key words: schizophrenia, gene polymorphism, pharmacogenetics, cytochrome P450, treatment outcomes.