

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ИСХОДОМ ШИЗОФРЕНИИ, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ

Шизофрения – заболевание, которое приводит к значительным экономическим затратам государства, потере пациентами трудоспособности, разрушению их социальных связей и критически низкому качеству жизни. Однако материальные и моральные издержки этого психического расстройства неравномерно распределены среди лиц, им страдающих [1].

Аннотация. Ответ на лекарственную терапию обусловлен генетическими особенностями фармакокинетических и фармакодинамических процессов в организме человека. Авторы статьи исследуют связи генетических факторов и резистентности пациентов с тяжелым исходом шизофрении к проводимому лечению препаратами, что необходимо для понимания причин формирования подобного эндотипа. Проведенный анализ показал более частое сочетание такого состояния больных с аллелями генов, контролирующих периферический метаболизм ксенобиотиков и обуславливающих фармакокинетические процессы антипсихотической терапии.

Ключевые слова: шизофрения, исходы лечения, антипсихотики, фармакогенетика, полиморфизм генов, гены CYP2D6, MDR1, MTHFR.

Для цитирования: Обьедков В., Голоенко И., Бокуть О., Докукина Т., Голубева Т., Тишкевич Л., Ходжаев А. Генетические маркеры фармакокинетических особенностей у пациентов с тяжелым исходом шизофрении, резистентных к терапии антипсихотиками // Наука и инновации. 2023. №7. С. 78–83. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-07-78-83>

Особо неблагоприятные последствия отмечены у 10% пациентов, чье состояние принято отождествлять с термином «тяжелый исход». Они «обеспечивают» 80% всех расходов, связанных с шизофренией. Несмотря на частые госпитализации, они быстро теряют трудоспособность и становятся зависимыми от постороннего

ухода [2]. В работах американского психиатра R.S.E. Keefe было высказано предположение, что они относятся к отдельной этиопатологической подгруппе, чье течение заболевания соразмерно с ранней деменцией [3–5]. Научная целесообразность вычленения таких пациентов в отдельную группу сопоставляется с идеей выделения однородных эндотипов внутри

шизофрении [6]. В последнее время интерес к теме тяжелого исхода вновь возрос из-за контраста между оптимистичными результатами лечения большинства страдающих шизофренией новыми лекарственными средствами и отсутствием терапевтического ответа у тех, кто соответствует критериям R.S.E. Keefe [7].

Необходимостью понимания причин их фармакорезистентности обусловлена актуальность настоящего исследования. Если речь идет о кумулятивном эффекте минорных аллелей в генах периферического метаболизма лекарств, проблема эффективности лечения может лежать в плоскости изменений в режиме дозирования лекарств. Если преобладают нефункциональные аллели центрального метаболизма лекарственных средств, эффективность терапии может быть улучшена поиском и выбором конкретных препаратов.

Будучи полигенным и мультифакторным заболеванием, шизофрения, как предполагается, имеет пороговый уровень взаимодействующих распространённых и редких полиморфных вариантов генов [7, 8]. Среди многочисленных локусов, определяющих патологию, обнаружены локусы генов рецепторов антипсихотических препаратов, гены, связанные с терапевтическим ответом и нежелательными побочными реакциями на прием антипсихотиков [9–12]. Целью настоящего исследования явилась оценка вклада в различные исходы/результаты стандартного лечения параноидной шизофрении ряда генетических факторов, участие которых в центральном и периферическом метаболизме лекарств при лечении шизофрении доказано.

Пациенты и методы

Обследовано 366 пациентов с параноидной шизофренией. Критериями их включения в исследование были:

- *информированное согласие на участие в нем (одобрено Этическим комитетом Республиканского научно-практического центра психического здоровья в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации в 1964 г.);*
- *установленный диагноз «шизофрения» (в соответствии с диагностическими критериями версии для научных исследований Международной классификации болезней 10-го пересмотра);*
- *возраст не менее 18 и не более 55 лет.*

Для исключения пациентов из исследования служили такие критерии, как отказ от участия, тяжелая сопутствующая соматическая и/или неврологическая патология, вторичная негативная симптоматика в связи с социальными факторами, госпитализмом, постшизофренической депрессией.

Основная группа состояла из 192 страдающих заболеванием, удовлетворяющих критериям очень тяжелого исхода болезни

по R.S.E. Keefe (1989). Группа сравнения включала 174 лица с удовлетворительным исходом, не соответствующих ни одному из указанных критериев.

Молекулярно-генетические исследования проводились в Институте генетики и цитологии, а также в Институте биоорганической химии НАН Беларуси. У всех участников производился забор биоматериала (бuccальный эпителий) с последующим выделением ДНК по стандартной методике фенольно-хлороформной экстракции; выравниванием концентрации ДНК с использованием NanoDrop 8000 (ThermoScientific, США); проведением PCR с применением MJ Mini и C1000ThermalCycler (Bio-Rad, США) с последующей RFLP со специфическими эндонуклеазами (Fermentas, Латвия) и генотипированием с помощью GelDocXR+ (Bio-Rad, США). Перечень анализируемых генов представлен в табл. 1.

Оценка статистической значимости (хи-квадрат и ОШ – отношение шансов) проводилась путем анализа ряда полиморфных локусов генов, для которых, по данным Базы знаний по фармакогеномике (PharmGKB), доказана высокодоверенная связь с лекарственной терапией рядом антипсихотиков (<https://www.pharmgkb.org/>).

Ген	Название гена	Полиморфный локус (rs)	Минорный аллель
DRD2	ген дофаминового D2-рецептора	TaqI A1(rs1800497)	T
COMT	ген катехол-О-метилтрансферазы	Val108Met (rs4680)	G
CYP2D6	ген цитохрома P450, 2 семейства, подсемейства D	CYP2D6*4 (rs3892097)	A
MDR1	ген P-гликопротеина	C3435T (rs1045642)	T
MTHFR	ген метилентетрагидрофолат редуктазы	C677T(rs1801133)	T

Таблица 1. Перечень анализируемых генетических факторов

Клиническая характеристика	Особенность проявления	Сравнение показателей	Значимость р
Возраст дебюта заболевания	Более ранний	в среднем возрасте 19,6±0,6 лет против 24,3±0,5 лет	р<0,001
Продолжительность заболевания	Более продолжительная	11,1±0,7 лет против 5,7±0,7 лет	р<0,001
Частота обострения	Более частые	10,2±1,0 против 3,1±0,3 случаев	р<0,001
Уровень инвалидизации	Повышенный	в 92,0% против 27,5% случаев	р<0,001
Возраст выхода на инвалидность	Более ранний	23,0±0,9 лет против 29,9±2,0 лет	р<0,05

Таблица 2. Характерные клинические и демографические особенности группы пациентов с тяжелым исходом заболевания

Пациенты при этом принимали также другие лекарственные средства ввиду полипрагмазии (включая и устаревшие типичные антипсихотики, фармакогенетические аспекты которых не изучались и в базе данных на обозначенном сайте отсутствуют).

Для анализа использовался калькулятор для эпидемиологических исследований WinPeri. Вклады различных генотипов

в тяжесть исхода при шизофрении определяли с помощью показателя ОШ при сравнении пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом. При отсутствии корреляций между генотипом и заболеванием ОШ=1; ОШ>1 интерпретировали как повышенный риск при данном генотипе; эффект рассматривался как клинически значимый при ОШ≥2 и как снижение риска тяжелого

№	Лекарственные средства	Удовлетворительный исход, n=192 чел.	Тяжелый исход, n=174 чел.	р
1	Рisperидон	0,024	0,024	р>0,05
2	Оланзапин	0,109	0,109	р>0,05
3	Зуклопентиксол	0,169	0,169	р>0,05
4	Хлорпротиксен	0,213	0,213	р>0,05
5	Хлорпромазин	0,249	0,249	р>0,05
6	Кветиапин	0,607	0,607	р>0,05
7	Галоперидол	0,618	0,618	р>0,05
8	Трифлуперазин	0,707	0,707	р>0,05
9	Сультперид	0,733	0,733	р>0,05
10	Клозапин	0,768	0,765	р>0,05
11	Флупентиксол	0,788	0,788	р>0,05
12	Перициазин	0,962	0,962	р>0,05
13	Амисульпирид	0,980	0,980	р>0,05
14	Флуфеназин	0,99	0,992	р>0,05
15	Сертиндол	1	1	р>0,05

Таблица 3. Лекарственная терапия пациентов с шизофренией. Сравнение доли с накопительным итогом антипсихотиков в группах с различным исходом заболевания

исхода при ОШ<1. Для получения данных о совокупном эффекте рассчитывали ОШ Мантеля-Хензеля, степень однородности выборочных данных – статистикой I-квадрат (доля изменчивости, обусловленная неоднородностью выборок). При I>50% выборки (совокупность выборок) считали гетерогенными. Если I была <50%, то совокупность данных оценивали как однородную, а наблюдаемые различия эффектов – случайными. Лекарственный анамнез в «накопленных долях» исследованных пациентов был получен с помощью Microsoft EXCEL по алгоритму для проведения ABC/VEN-анализа.

Выборку лиц с параноидной шизофренией с тяжелым исходом можно охарактеризовать рядом особенностей, к которым относятся: более ранний дебют заболевания, увеличение его продолжительности на момент включения в исследование, более частые обострения болезни, повышение уровня инвалидизации и снижение возраста выхода на инвалидность (табл. 2).

Доли с накопительным итогом для антипсихотиков в лечении представителей обеих сравниваемых групп не отличались (табл. 3). На этом основании считали, что лекарственная терапия пациентов с разным исходом заболевания проводилась практически идентичным набором лекарственных средств.

Результаты и обсуждение

Для понимания причин фармакорезистентности и поиска связи с определенными уязвимыми звеньями метаболизма лекарственных средств проводили сравнение результатов генотипирования между группами пациентов с тяжелым и удовлетворитель-

ным исходами по частоте встречаемости аллелей. Результаты анализа представлены в *табл. 4*.

Для полиморфных локусов генов CYP2D6(rs3892097), MTHFR(rs1801133) и MDR1(rs1045642) обнаружены достоверные различия в распределении частот аллелей между группами сравнения (*табл. 4*). С тяжелым исходом шизофрении достоверно ассоциированы минорные аллели А гена CYP2D6 цитохрома P450 и Т гена MTHFR фермента метилентетрафолатредуктазы. Кроме того, аллель Т гена MDR1 гликопротеина Р, который достаточно распространен среди европейцев, также ассоциирован с риском тяжелого исхода шизофрении.

Мы предполагаем, что данные аллели полиморфных локусов связаны с тяжелым исходом шизофрении, вероятно, посредством влияния на результат медикаментозной терапии.

В *табл. 5* представлены результаты сравнительного анализа отношения шансов по частоте генотипов в выборках пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом. Генотипами риска последнего с высокой достоверностью являются АА, АG гена CYP2D6 цитохрома P450; СТ, ТТ гена MTHFR фермента метилен-

тетрагидрофолатредуктазы. Протективные, не способствующие формированию тяжелого исхода шизофрении – генотипы GG гена CYP2D6 цитохрома P450; CC гена MTHFR фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и CC гена MDR1 гликопротеина Р.

Рассмотрим возможные причины обнаруженного значимого статистического эффекта для каждого локуса отдельно.

Аллель CYP2D6*4 (аллель А) возник в результате однонуклеотидной замены в месте соединения интрона 3 и экзона 4, что привело к нарушению сплайсинга. Белок, содержащий 181 аминокислотный остаток вместо 497, характеризуется полной потерей функции фермента [10]. Частота аллеля CYP2D6*4 в европейских популяциях довольно высока и варьирует от 20 до 25% [5–7]. Лиц, являющихся носителями данного полиморфного локуса, отличает замедленный метаболизм субстратов фермента CYP2D6. Установлено, что при пониженной активности цитохрома P450 2D6 при применении субстратов 2D6 наблюдается передозировка лекарственных средств и, как следствие, развитие нежелательных лекарственных реакций. В литературе широко обсуждается зави-

симость эффективности терапии шизофрении антипсихотиками в контексте полиморфизма CYP2D6. Исследователи едины во мнении, что наличие в геноме пациентов CYP2D6*4 (rs3892097) приводит к замедленному метаболизму препаратов из группы антипсихотиков, окисляемых преимущественно CYP2D6. Это так называемые CYP2D-зависимые лекарства: практически все типичные антипсихотики (кроме трифтазина), сертиндол, рисперидон [13–15]. Частота встречаемости как аллеля А, так и генотипа А/А в нашей работе критически выше (в группе с тяжелым исходом).

Ген MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза), расположенный на хромосоме 1p36.3, кодирует одноименный ключевой фермент однокарбонового цикла, в котором синтезируется метионин. Аллель Т локуса rs1801133 детерминирует сниженную на 35% активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Последний играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты: катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является ее активной фор-

Полиморфный локус	Аллель	Удовлетворительный исход, n1=192 чел	Тяжелый исход, n2=174 чел.	χ^2	P
CYP2D6*4 (rs3892097)	A	0,11	0,217	44,02	0,0001
	G	0,89	0,783		
C677T (rs1801133)	C	0,775	0,508	95,7	0,0001
	T	0,225	0,492		
Val158Met (rs4680)	Val	0,520	0,485	2,4	0,118
	Met	0,480	0,515		
TaqI A (rs1800497)	A1	0,235	0,252	0,784	0,37
	A2	0,765	0,748		
C3435T (rs1045642)	C	0,536	0,403	35,5	0,003
	T	0,464	0,597		

Таблица 4. Сравнительный анализ частот аллелей в группах пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом

Полиморфный локус	Генотип	Удовлетворительный исход, n1=192 чел.	Тяжелый исход, n2=174 чел.	χ^2	P	ОШ (95% ДИ)
CYP2D6*4 (rs3892097)	A/A	0,024	0,091	19,62	0,0001	0,24 (0,07–0,88)
	A/G	0,157	0,341			0,36 (0,20–0,66)
	G/G	0,819	0,568			3,44 (1,95–6,06)
C677T (rs1801133)	C/C	0,578	0,342	15,80	0,0004	2,63 (1,52–4,54)
	C/T	0,394	0,532			0,57 (0,34–0,98)
	T/T	0,028	0,126			0,20 (0,05–0,70)
Val158Met (rs4680)	Val/Val	0,262	0,215	0,81	0,67	1,30 (0,72–2,32)
	Val/Met	0,516	0,538			0,92 (0,56–1,50)
	Met/Met	0,222	0,247			0,87 (0,49–1,56)
Taql A (rs1800497)	A1/A1	0,029	0,037	0,20	0,9	0,80 (0,17–3,64)
	A1/A2	0,412	0,431			0,92 (0,53–1,60)
	A2/A2	0,559	0,532			1,11 (0,65–1,92)
C3435T (rs1045642)	C/C	0,328	0,171	9,09	0,01	2,37 (1,31–4,29)
	C/T	0,416	0,465			0,82 (0,50–1,35)
	T/T	0,256	0,364			0,60 (0,35–1,03)

Таблица 5. Сравнительный анализ отношения шансов в группах пациентов с удовлетворительным и тяжелым исходом

мой, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее – S-аденозилметионина. Показано, что в условиях повышенного содержания гомоцистеина, наблюдающегося у носителей аллеля T (rs1801133), антипсихотики индуцируют дисметаболический синдром, одним из проявлений которого становится развивающаяся резистентность к дофамин-блокирующему эффекту лекарств из группы антипсихотиков [16]. В нашем исследовании по данному полиморфному локусу гена MTHFR частота встречаемости аллеля T и гомозиготного генотипа T/T также достоверно выше в группе

с тяжелым исходом терапии антипсихотиками.

Продукт гена MDR1 гликопротеин P (P-GP) располагается на мембране клеток барьерных и секреторных органов и определяет биодоступность лекарственных средств. Он локализован также в капиллярах головного мозга и таким образом ограничивает передачу лекарств из крови в мозг. При варианте C3435T уровень продукции гликопротеина снижен, вследствие чего происходит более полное всасывание лекарств клетками и замедление их выведения из организма. При этом повышаются уровни субстратов MDR1 в крови, что увели-

чивает риск развития нежелательных реакций при приеме стандартных доз данных лекарственных средств и может потребовать снижения дозировки [17, 18]. В литературе имеются данные о том, что вариант C3435T гена MDR1 отчетливо сопряжен с риском грубых метаболических осложнений лечения шизофрении, клинически выражающихся повышением веса. В нашем исследовании в группе с тяжелым исходом терапии антипсихотиками можно также отметить, что по данному полиморфному локусу гена MDR1 частота встречаемости аллеля T и гомозиготного генотипа T/T достоверно выше.

Выводы

Особенности формирования ответа на лекарственную терапию у пациентов с тяжелым исходом шизофрении могут быть обусловлены их генетическими особенностями в звеньях фармакокинетических процессов. Нами обнаружено статистически значимое преобладание частоты встречаемости аллелей, а также их гомозиготных генотипов по полиморфным локусам генов CYP2D6 (rs3892097), MTHFR (rs1801133), MDR1 (rs1045642) у пациентов с тяжелым исходом шизофрении. Это говорит о том, что неблаго-

приятный исход при параноидной шизофрении, вероятно, обусловлен не столько нейрометаболическими процессами, сколько элиминацией ксенобиотиков: окислением ксенобиотиков фолатного обмена, транспорта лекарственных средств через биологические препятствия (мембраны эпителиальных клеток). Это позволяет искать причинность низкой результативности терапии шизофрении с тяжелым исходом в области фармакокинетики лекарств из группы антипсихотиков и рассчитывать на терапевтический эффект при коррекции режима их дозирования. ■

■ **Summary.** The response to drug therapy is determined by the genetic characteristics of pharmacokinetic and pharmacodynamic processes in the human body. The study of the relationship between genetic factors and the resistance of patients with severe outcome is necessary to understand the causes of the formation of this endophenotype of schizophrenia. Our analysis showed a more frequent combination of a severe outcome of schizophrenia with alleles of genes that control the peripheral metabolism of xenobiotics and cause the pharmacokinetic processes of antipsychotic therapy.

■ **Keywords:** schizophrenia, treatment outcomes, antipsychotics, pharmacogenetics, gene polymorphism, CYP2D6, MDR1, MTHFR genes.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-07-78-83>

Виктор Обьедков,

доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии Белорусского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук; ObvedkovVG@gmail.com

Инееса Голоенко,

ведущий научный сотрудник Института генетики и цитологии НАН Беларуси, кандидат биологических наук; cytoplasmic@mail.ru

Ольга Бокуть,

младший научный сотрудник Института биоорганической химии НАН Беларуси; volha.bokuts@gmail.com

Татьяна Докукина,

заместитель директора РНПЦ психического здоровья по науке, доктор медицинских наук; polak0208@mail.ru

Татьяна Голубева,

завотделом РНПЦ психического здоровья, кандидат медицинских наук; nosinf@mail.ru

Лариса Тишкевич,

завотделением РНПЦ психического здоровья; rnpcc.mentalhealth.by

Александр Ходжаев,

директор РНПЦ психического здоровья, кандидат медицинских наук, доцент; a-hodzhaev@rambler.ru

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Volavka J. Very long-term outcome of schizophrenia / J. Volavka, J. Vevera // *Int. J. Clin. Pract.* 2018. Vol. 72 (7).
2. Davis L. Economics and schizophrenia: the real cost / L. Davis, M. Drummond // *Br. J. Psychiatry.* 1994. Vol. 25. P. 18–21.
3. Characteristics of very poor outcome schizophrenia / R. Keefe [et al.] // *American Journal of Psychiatry.* 1987. Vol. 144 (889). P. 895.
4. Kraepelinian schizophrenia: A subgroup of schizophrenia? / R. Keefe [et al.] // *Psychopharmacological Bulletin.* 1988. Vol. 24 (56). P. 61.
5. Premorbid sociosexual functioning and long-term outcome in schizophrenia / R. Keefe [et al.] // *American Journal of Psychiatry.* 1989. Vol. 146 (206) P. 211.
6. The Genetics of Endophenotypes of Neurofunction to Understand Schizophrenia (GENUS) consortium: A collaborative cognitive and neuroimaging genetics project / G. Blokland [et al.] // *Schizophrenia Research.* 2018. Vol. 195 (306). P. 317.
7. Gaebel W. New concepts for predicting the outcome in neuroleptic treatment / W. Gaebel // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 259 (1). P. 42.
8. Degenhardt F. Update on the genetic architecture of schizophrenia / F. Degenhardt // *Medizinische genetic.* 2020. Vol. 32(1). P. 19–24.
9. De Leon J. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness / J. Leon [et al.] // *J. Clin Psychopharmacol.* 2005. Vol. 25 (5). P. 448–456.
10. De Luca V. MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: comparison of strategies for quantitative trait haplotype analysis / V. DeLuca [et al.] // *Schizophr. Res.* 2009. Vol. 110 (1–3). P. 200–201.
11. Foster A. Pharmacogenetics and schizophrenia / A. Foster, D.D. Miller, P.F. Buckley // *Psychiatric Clinics of North America.* 2007. Vol. 30 (3). P. 417–435.
12. Patsopoulos N.A. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis / N.A. Patsopoulos, E.E. Ntzani, E. Zintzaras, J.P. Ioannidis // *Pharmacogenet. Genomics.* 2005. Vol. 15 (3). P. 151–158.
13. D₂-dopaminergic receptor-linked pathways: critical regulators of CYP3A, CYP2C, and CYP2D / E. Daskalopoulos [et al.] // *Mol. Pharmacol.* 2012. Vol. 82 (4). P. 668–678.
14. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6 / S. Thümmel [et al.] // *Front Psychiatry.* 2018. Vol. 24 (9). P. 2.
15. The impact of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms on suicidal behavior and substance abuse disorder among patients with schizophrenia: a retrospective study / C. Kobylecki [et al.] // *Ther Drug Monit.* 2008. Vol. 30 (3). P. 265–270.
16. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances / A. Kao [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 54. P. 36–42.
17. The influence of 5-HT(2C) and MDR1 genetic polymorphisms on antipsychotic-induced weight gain in female schizophrenic patients / R. Kuzman [et al.] // *Psychiatry Res.* 2008. Vol. 160 (3). P. 308–315.
18. Youssef D. Multi-drug resistance-1 gene polymorphisms in nephrotic syndrome: impact on susceptibility and response to steroids / D. Youssef, T. Attia, A. El-Shal, F. Abdulometty // *Gene.* 2013. Vol. 10 (530). P. 201–207.

Статья поступила в редакцию
29.11.2022 г.