

Результаты

Выявлено, что эффективность послеоперационного обезболивания у носителей генотипа *CYP2D6*4* и *CYP2C9*2/*3* была выше, по сравнению с пациентами без данных генотипов. Профиль побочных эффектов оценивался по динамике показателей гемоглобина, было отмечено их статистически значимое снижение у пациентов носителей генотипа *CYP2C9*2/*3*.

Заключение

Подход к послеоперационному обезболиванию, в рамках протокола ускоренного восстановления, с учётом генетических особенностей пациентов, может позволить подобрать необходимую для конкретного пациента дозу и кратность приёма препаратов, тем самым повысить эффективность послеоперационной анальгезии, минимизируя частоту побочных эффектов, что в свою очередь, может отразиться на ранней активизации и скорейшем восстановлении пациентов в послеоперационном периоде.

Литература

1. Kehlet H. The stress response to surgery: release mechanism and the role of pain relief. *Acta Chir Scand.* 1988;22–28.
2. Berkowitz R, Vu J, Brummett C, et al. The Impact of Complications and Pain on Patient Satisfaction. *Ann Surg.* 2019.
3. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2017;37(9):1105–1121.
4. Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н., Периоде В.П. Влияние полиморфизмов гена цитохрома Р-450 на основной и побочные эффекты трамдола // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 240–246. [Sokolov DA, Lyuboshevskiy PA, Ganert AN. Influence of cytochrome p-450 genetic polymorphisms on the main and side effects of tramadol in the postoperative period. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. Regional Anesthesia and Acute Pain Management (Russian journal).* 2017;11(4):240–246. (In Russ).] DOI: 10.18821/1993-6508-2017-11-4-240-246
5. Blanco G, Martínez C, Ladero JM, et al. Interaction of CYP2C8 and CYP2C9 genotypes modifies the risk for nonsteroidal anti-inflammatory drugs-related acute gastrointestinal bleeding. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(1):37–43.

Взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов метионин синтазы (*MTR*) 2756 A>G и метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) 66 A>G с шизофренией и её симптомами среди жителей Нижегородской области

Семенов И. В.¹, Жилиева Т. В.¹, Благодравова А. С.², Мазо Г. Э.³

¹ – ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород

² – ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Н.Новгорода», Нижний Новгород

³ – ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: полиморфизм метионин синтазы; полиморфизм метионин синтазы редуктазы; шизофрения

Для цитирования:

Семенов И.В., Жилиева Т.В., Благодравова А.С., Мазо Г.Э. Взаимосвязь носительства генетических полиморфизмов метионин синтазы (*MTR*) 2756 A>G и метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) 66 A>G с шизофренией и её симптомами среди жителей Нижегородской области // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2019. – № 2. – С. 27–29. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10055

Введение

У пациентов с шизофренией чаще, чем в общей популяции выявляются дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия (интегральный маркер нарушений фолатного цикла), мутации в генах фолатного цикла [1].

Весомый вклад в дефицит фолатов вносят однонуклеотидные полиморфизмы В12-зависимых ферментов фолатного цикла, в частности (метионин синтазы и метионин синтазы редуктазы) – *MTR* 2756 A>G (*rs1805087*),

MTRR 66 A>G (rs1801394). Изучение роли этих полиморфизмов в качестве факторов риска и неблагоприятного прогноза шизофрении имеет большое значение для понимания молекулярных механизмов патогенеза шизофрении, а также разработки алгоритмов коррекции нарушений одноуглеродного метаболизма у данной категории больных. В таком случае необходимо дополнение схемы аугментации цианокобаламином.

Исследования, посвящённые изучению ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах кобаламинзависимых ферментов ОУМ с шизофренией, проводились лишь в единичных случаях, и данные получены предварительные и достаточно противоречивые. Так, получена положительная ассоциация с развитием шизофрении минорного аллеля полиморфного локуса *MTR 2756 A>G (D919G) (rs1805087)* в единственном исследовании в восточно-европейской популяции (Польша): 200 пациентов, 300 субъектов здорового контроля ($OR = 1,556$; 95 % $CI = 1,085-2,232$; $p = 0,0160$; $p(\text{corr}) = 0,032$) [2], а также была получена положительная ассоциация этого аллеля с тяжестью негативных симптомов в североамериканской популяции [3].

Полиморфизм гена фермента *MTRR 66 A>G (rs1801394)* (он же *MTRR 203A>G*) изучался в связи с шизофренией также только дважды. В исследовании арабской популяции (Сирия) не было обнаружено значимой ассоциации минорного аллеля с шизофренией, но обнаружена пограничная по достоверности ассоциация для комбинированного генотипа двух полиморфизмов *CC/GG (MTHFR C677T/ MTRR A66G)*, $OR = 2,24$; 95 % $CI [0,97; 5,15]$, $p = 0,053$, 85 пациентов и 126 субъектов здорового контроля [4]. В исследовании *Roffman JL и соавт.* (2011) также не было получено положительной ассоциации ($n = 219$) [2].

В Российской популяции исследований, посвящённых изучению ассоциации генетических полиморфизмов В12-зависимых ферментов ОУМ с шизофренией, не встречается. Учитывая положительные данные об ассоциации полиморфизма *MTR 2756A>G* с негативной симптоматикой шизофрении, полученные в североамериканской популяции, широкие географические колебания распространённости изучаемых полиморфизмов; а также то, что подтверждена ассоциация другого полиморфизма ключевого фермента фолатного цикла с шизофренией в России и соответственно необходимость разработки методов коррекции нарушений метаболизма фолатов при шизофрении, необходимо изучение ассоциации генетических полиморфизмов *MTR 2756 A>G*, *MTRR 66 A>G* с этим заболеванием в российской популяции.

Цель

1. Изучение ассоциации минорных аллелей полиморфизмов фолатного цикла *MTR 2756 A>G* и *MTRR 66 A>G* с шизофренией в популяции Нижегородской области путём сравнения с группой здоровых доноров.
2. Сравнительный анализ выраженности симптомов шизофрении у носителей минорных аллелей *MTR 2756 A>G* и *MTRR 66 A>G* по шкале PANSS.

Материалы и методы

237 пациентов по полиморфизму *rs1805087 MTR 2756 A>G*, 229 пациентов по полиморфизму *rs1801394 MTRR 66 A>G*, 215 доноров по полиморфизму *MTR 2756 A>G* и 217 доноров по полиморфизму *MTRR 66 A>G* обследованы методом ПЦР. Пациенты с минорными аллелями *MTR 2756 A>G* и *MTRR 66 A>G* обследованы на выраженность негативных симптомов по шкале PANSS.

Результаты

Распределение генотипов полиморфизма *MTRR 66 A>G* достоверно различается в выборках пациентов и здоровых доноров ($\chi^2 = 8,17$; $p = 0,017$); среди больных шизофренией достоверно чаще распространены гомозиготные GG генотипы и реже – гетерозиготные ($\chi^2 = 7,56$; $p = 0,06$). Носительство дефектного аллеля G полиморфизма *MTR 2756 A>G* у больных шизофренией также встречается чаще (99/237; 41,8 %), чем у здоровых доноров (71/215; 33,0 %), однако разница не достоверная при имеющемся числе наблюдений ($p = 0,069$, $\chi^2 = 3,31$; $OR = 1,46$, 95 % $CI [0,99; 2,14]$). Учитывая небольшой объём выборки и весомую разницу, практически приближающуюся к границе статистической значимости, можно предположить, что увеличение объёма выборки позволит получить достоверные результаты.

Согласно шкале позитивных и негативных синдромов PANSS, у пациентов с минорным аллелем G полиморфизма *MTR 2756 A>G*, обследованных в период стационарного лечения (не менее 10 дней), все негативные симптомы более выражены, чем в подгруппе пациентов-носителей дикого генотипа. При этом достоверными между подгруппами пациентов были различия по пунктам PANSS: P3 (галлюцинаторное поведение: $Z = -2,45$; $p = 0,014$), N4 (пассивно-апатическое социальное избегание: $Z = -2,32$; $p = 0,021$), G16 (активное социальное избегание: $Z = -2,59$; $p = 0,0096$, U-тест Манна-Уитни).

Аналогичным образом была проанализирована ассоциация носительства минорного аллеля G полиморфизма *MTRR 66 A>G* с выраженностью симптомов (PANSS) у пациентов, обследованных в период стационарного лечения (не менее 10 дней). При этом достоверными между подгруппами пациентов были различия по пунктам PANSS: G4 (напряжение: $Z = 2,20$; $p = 0,028$) и G13 (волевые нарушения: $Z = 2,42$; $p = 0,015$, U-тест Манна-Уитни).

Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что генетические полиморфизмы В12-зависимых ферментов фолатного цикла могут иметь роль фактора риска заболевания, его тяжести и неблагоприятного прогноза. Учитывая, что только в России получена достоверная ассоциация носительства генотипа GG по полиморфизму *MTRR* 66 A>G с шизофренией, проблема нарушений обмена фолатов, в частности дефицита кобаламина, при шизофрении в России требует особого внимания.

Литература

1. Kinoshita M. One-carbon Metabolism and Schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2015;117(5):362–368. Japanese.
2. Kempisty B, Sikora J, Lianeri M, et al. MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2007 Jun;17(3):177–181.
3. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ, et al. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013 Mar;39(2):330–338. DOI:10.1093/schbul/sbr150
4. Lajin B, Alhaj Sakur A, Michati R, Alachkar A. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort. *Asian J Psychiatr*. 2012 Jun;5(2):144–149. DOI: 10.1016/j.ajp.2012.03.002

Влияние полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек

Скрипка А. И.¹, Крупенин П. М.¹, Бочков П. О.², Акмалова К. А.², Когай В. В.¹,
Соколова А. А.¹, Напалков Д. А.¹, Сычѐв Д. А.²

¹ – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

² – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ключевые слова: полиморфизм генов; *CES1*; *ABCB1*; дабигатран; фибрилляция предсердий; фармакокинетика; хроническая болезнь почек

Для цитирования:

Скрипка А.И., Крупенин П.М., Бочков П.О., Акмалова К.А., Когай В.В., Соколова А.А., Напалков Д.А., Сычѐв Д.А. Влияние полиморфизмов *CES1* и *ABCB1* на уровни остаточной равновесной концентрации и геморрагические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 29–30. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10056

Введение

Дабигатран – прямой конкурентный обратимый ингибитор тромбина, широко использующийся для профилактики ишемического инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [3]. В настоящее время сохраняется нерешѐнный вопрос высокой межиндивидуальной вариабельности концентраций дабигатрана, что, возможно, связано с генетическими особенностями пациентов [2, 3]. Наибольший интерес для исследователей представляют генетические полиморфизмы генов *CES1* и *ABCB1*, которые могут оказывать значимое влияние на метаболизм и фармакокинетику дабигатрана, и, таким образом, являться определяющим фактором в развитии геморрагических осложнений [2, 3]. Учитывая преимущественный путь выведения антикоагулянта (до 80 % почками), а также отсутствие исследований среди коморбидных пациентов, была выбрана наиболее “уязвимая” группа больных, имеющих в анамнезе ФП и хроническую болезнь почек (ХБП).

Цель

Установить наличие или отсутствие значимого влияния носительства полиморфизмов генов *ABCB1* (*rs1045642*, *rs4148738*) и *CES1* (*rs2244613*) на уровни остаточной равновесной концентрации дабигатрана и риски развития геморрагических осложнений.