Влияние полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6 на показатели эффективности и безопасности лексотана у пациентов с тревожными расстройствами и алкогольной зависимостью

Закиров Ф. Х.¹, Застрожин М. С.^{2,3}, Смирнов В. В.^{1,4}, Петухов А. Е.^{1,2}, Панкратенко Е. П.², Застрожина А. К.³, Гришина Е. А.³, Рыжикова К. А.³, Буре И. В.³, Скрябин В. Ю.², Шипицын В. В.², Брюн Е. А.^{2,3}, Сычев Д. А.², Рожнова Т. М.¹

- 1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
- 2 Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1
- 3 Московский научно-практический центр наркологии 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1
- 4 Государственный научный центр «Институт иммунологии» 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 24

Тревожные расстройства, занимая важное место в психиатрии, нередко коморбидны и с другими заболеваниями. При этом актуальным становится изучение факторов, влияющих на индивидуальные различия в эффективности препаратов и выраженности их побочных эффектов у разных пациентов. Одним из важнейших таких факторов является генетический. В данной работе исследовалось влияние полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* на показатели эффективности и безопасности препарата лексотана у пациентов с тревожными расстройствами и алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: лексотан, *CYP2D6*, фармакогенетика, тревожные расстройства.

Для цитирования: Закиров Ф.Х., Застрожин М.С., Смирнов В.В., Петухов А.Е., Панкратенко Е.П., Застрожина А.К., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Буре И.В., Скрябин В.Ю., Шипицын В.В., Брюн Е.А., Сычев Д.А., Рожнова Т.М. Влияние полиморфизма 1846g>а гена *СҮР2D6* на показатели эффективности и безопасности лексотана у пациентов с тревожными расстройствами и алкогольной зависимостью. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 60-61.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.60-61

Автор для корреспонденции: *Закиров Ф.Х.;* **e-mail:** nilski@mail.ru **Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Поступила:** 20.05.2020.

Effects of CYP2D6 gene polymorphism 1846G>A on lexotan efficiency and safety in patients with anxiety disorders comorbid with alcoholism

Zakirov F.Kh.¹, Zastrozhin M.S.²,³, Smirnov V.V.¹,⁴, Petukhov A.E.¹,², Pankratenko E.P.², Zastrozhina A.K.³, Grishina E.A.³, Ryzhikova K.A.³, Bure I.V. ³, Skryabin V.Yu.², Shipitsyn V.V.², Bryun E.A.², Sychev D.A.², Rozhnova T.M.¹

- 1 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Trubetskaya str. 8, Moscow, 119991, Russia
- 2 Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russia
- 3 Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare Lublinskaya str. 37/1, Moscow, 109390, Russia
- 4 NRC Institute of Immunology FMBA of Russia Kashirskoye shosse,24, Moscow, 115522, Russia

Anxiety disorders are considered a serious problem of psychiatry being comorbid with other states. In this context investigation of factors responsible for unequal drug efficiency and safety in different patients is needed. Among these factors, genetics is considered to be one of the most important. This study assessed the role of CYP2D6 gene polymorphism 1846G>A in Lexotan efficiency and safety in patients with anxiety disorders comorbid with alcoholism.

Key words: lexotan, CYP2D6, pharmacogenetics, anxiety disorders.

For citation: Zakirov F.Kh., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Petukhov A.E., Pankratenko E.P., Zastrozhina A.K., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Bure I.V., Skryabin V.Yu., Shipitsyn V.V., Bryun E.A., Sychev D.A., Rozhnova T.M. Effects of *CYP2D6* gene polymorphism 1846G>A on lexotan efficiency and safety in patients with anxiety disorders comorbid with alcoholism. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 60-61. (In Rus.). **DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.10.60-61

Corresponding author: Zakirov F.Kh.; e-mail: nilski@mail.ru Funding. The study was carried out without sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest. Accepted: 20.05.2020.

Тревожные расстройства на сегодняшний день являются серьезной проблемой психиатрии и общества в целом. Вместе с тем они часто являются коморбидными с рядом других состояний. К сожалению, эффективность препаратов, используемых для фармакотерапии тревожных расстройств, прослеживается не у всех пациентов — наблюдается фармакорезистентость. Более того у некоторых пациентов остаются ярко выраженные побочные эффекты препарата. Как правило, это наблюдаются ввиду индивидуальных различий фармакокинетики лекарственных веществ и обусловлено генетическими особенностями. Известно, что большую роль в метаболизме фармакологических препаратов играет фермент СҮР2D6. Установлено, что ген данного белка имеет много полиморфизмов, что может сказываться на фармакокинетических особенностях действия препаратов [1].

Целью данного исследования было изучение влияния полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* на показатели эффективности и безопасности лексотана у пациентов с тревожными расстройствами и алкогольной зависимостью, а также оценить уровень экспрессии гена *CYP2D6* путем оценки концентрации hsa-miR-370-3р в плазме крови.

Материалы и методы

В исследование были включены 149 мужчин (средний возраст 37,87±15,31 лет) с диагностированными депрессивным эпизодом и синдромом зависимости, не имеющих других психических, тяжелых соматических заболеваний, а также не принимающих других психотропных препаратов. В течение 5 дней пациентам проводилась фармакотерапия лексотаном. Образцы крови собирались на 5 день терапии лексотаном. Для генотипирования проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Для оценки уровня экспрессии гена CYP2D6 измерялась концентрация hsa-miR-370-3р в плазме крови. Эффективность действия препарата оценивалась с помощью международных психометрических шкал. Оценка побочных эффектов проводилась с использованием шкалы UKU. Данные собирались на 1, 3 и 5 дни терапии [2]. Оценка активности СҮР2D6 осуществлялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ с МС/МС). Терапевтический лекарственный мониторинг лексотана проводился по оценке уровня его равновесной концентрации в плазме крови с помощью ВЭЖХ с МС/МС. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statsoft Statistica 10.0. Для анализа данных использовались тесты Шапиро—Уилка, Краскела—Уоллиса, Бенджамини—Хохберга, U-критерий Манна—Уитни и критерий Пирсона. Различия считались статистически значимыми при р<0,05.

Результаты

Результаты генотипирования выявили 119 участников с генотипом GG и 30 участников с генотипом GA. Статистические значимые различия были получены в ходе оценки психометрических шкал эффективности между группами на всех этапах исследования (p<0,001). Значимые различия показателей шкалы UKU были отмечены на третий день исследования (GG) 2,0 [1,0; 3,0], (GA) 3,5 [3,0; 4,0], p = 0,007, которые, однако, отсутствовали на пятые сутки. Была выявлена корреляция между ферментативной активностью CYP2D6 и концентрацией hsa-miR-370-3p в плазме крови rs = -0,280, p<0,001. Помимо этого, была обнаружена статистически значимая связь между уровнями лексотана и hsa-miR-370-3p в плазме крови rs = 0,312, p<0,001.

Таким образом, на основе исследования 149 пациентов с тревожными расстройствами и алкогольной зависимостью было показано влияние полиморфизма гена *CYP2D6* на профили эффективности и безопасности лексотана. Вместе с тем можно сделать вывод о диагностической значимости исследования концентрации hsa-miR-370-3р в плазме крови в оценке уровня экспрессии гена *CYP2D6*.

Литература/ References

- Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. Dialogues Clin Neurosci. 2017;19(2):93–107.
- Zastrozhin M.S., Skryabin V.Y., Smirnov V.V., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Chumakov E.M., Bryun E.A., Sychev D.A. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder. Can J Physiol Pharmacol. 2019;97(8):781-785. doi: 10.1139/cjpp-2019-0177.