

ОТСУТВИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs753482 NOS3 С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

И.А. Меднова, И.В. Пожидаев, В.В. Тигунцев, А.С. Бойко, Е.Г. Корнетова, С.А. Иванова

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

Введение

Шизофрения представляет собой серьезное психическое заболевание, при котором, согласно результатам лонгитюдных исследований последних десятилетий, ожидаемая продолжительность жизни пациентов сокращается приблизительно на 20 лет, при этом уровень смертности у больных в 2-3 раза выше, чем в общей популяции. Значительный вклад в снижение ожидаемой продолжительности жизни больных шизофренией вносят как неправильный образ жизни (несбалансированное питание, курение, употребление алкоголя и отсутствие физической нагрузки), так и метаболические нарушения (метаболический синдром (МС), сахарный диабет) [1]. Относительный риск развития МС у пациентов с шизофренией в 2-3 раза выше, чем в общей популяции; при этом основные факторы риска сопоставимы с показателями у психически здоровых лиц. В то же время существуют специфические факторы риска развития МС у пациентов с шизофренией, к ним относятся генетическая предрасположенность, а также психофармакотерапия, в том числе терапия антипсихотиками второго поколения [2]. В формировании МС особую роль отводят эндотелиальной дисфункции, так у больных шизофренией с МС выявлено повышение молекул клеточной адгезии по сравнению с показателем у пациентов без МС [4]. Ген, кодирующий эндотелиальную NO-синтазу (NOS3), у человека расположен на 7q36 хромосоме. Ранее было показано, что полиморфизм rs2070744 NOS3 ассоциирован с МС у больных шизофренией, в то время как полиморфные варианты rs1799983 и rs1549758 ассоциированы с МС у психически здоровых лиц [5]. Полиморфизм rs753482 NOS3 приводит к появлению новой короткой стабильной формы NOS3 с измененной ферментативной активностью, влияющую на выработку NO и клеточную функцию. Ранее исследований по оценке ассоциаций полиморфного варианта rs753482 гена NOS3 не проводилось.

Целью данного исследования было провести ассоциативный анализ полиморфного варианта rs753482 гена NOS3 с МС у больных шизофренией.

Материалы и методы

В исследование было включено 470 больных шизофренией славянской национальности из Сибирского федерального округа (255 мужчин и 215 женщин, медиана возраста 39 лет, медиана длительности заболевания 14 лет). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией согласно протоколу исследования, утвержденному Биоэтическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Всем пациентам проводили клиническое, антропометрическое и лабораторное обследование. МС устанавливали на основании критериев, утвержденных международной федерацией диабета (IDF), 2003. Согласно данным критериям пациентов разделили на две подгруппы: 129 (27,4%) больных шизофренией с МС и 341 (72,6%) человека без МС.

Выделение геномной ДНК проводили с использованием стандартного фенол-хлороформного микрометода. Генотипирование полиморфного варианта rs753482 гена NOS3 проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio 5 (Applied Biosystems, США) с использованием наборов TaqMan Assays (оборудование расположено на базе ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Статистический анализ проводился с использованием программы R версии 4.0.4.

Результаты

После проведения генотипирования, было показано, что в группе пациентов с МС 89 (69%) человек были гомозиготны по аллелю А, 3 (2,3%) – гомозиготны по аллелю С, а 37 (28,7%) человек были гетерозиготны. В группе пациентов без МС 238 (69,8%) пациентов были гомозиготны по аллелю А, 11 (3,2%) – гомозиготны по аллелю С, а 92 (27%) человек были гетерозиготны. Статистически значимых различий по частоте распределения аллелей и генотипов между двумя группами не было обнаружено ($p = 0,83$ для генотипов и $p = 0,99$ для аллелей).

На втором этапе мы проанализировали ассоциации исследуемого полиморфизма с МС отдельно у пациентов, получавших в качестве базисной терапии типичные или атипичные антипсихотики.

- В подгруппе пациентов с МС, принимающих антипсихотики первого поколения распределение генотипов было следующим: АА – 43 (62,3%), СС – 2 (2,9%), АС – 24 (34,8%); в подгруппе пациентов без МС: АА – 152 (71,9%), СС – 6 (2,9%), АС – 53 (25,2%). Статистически значимых различий по частоте распределения аллелей и генотипов между двумя группами не было обнаружено ($p = 0,312$ для генотипов и $p = 0,188$ для аллелей).
- В подгруппе пациентов с МС, принимающих антипсихотики второго поколения распределение генотипов было следующим: АА – 46 (76,6%), СС – 1 (1,7%), АС – 13 (21,7%); в подгруппе пациентов без МС: АА – 87 (66,6%), СС – 5 (3,9%), АС – 38 (29,5%). Статистически значимых различий по частоте распределения аллелей и генотипов между двумя группами не было обнаружено ($p = 0,326$ для генотипов и $p = 0,138$ для аллелей).

Заключение

В рамках настоящего исследования мы не обнаружили ассоциаций между полиморфным вариантом rs753482 гена NOS3 и МС в популяции больных шизофренией. Несмотря на это, представляется актуальным изучение взаимосвязи других генетических полиморфизмов с МС у пациентов с шизофренией для разработки подходов персонализированной диагностики и определения тактики лечения с целью минимизации осложнений психофармакотерапии.