

Ассоциация полиморфизма rs753482 гена eNOS с риском абдоминального ожирения у больных шизофренией, принимающих атипичные антипсихотики

Меднова И.А.*, Пожидаев И.В., Падерина Д.З., Петкун Д.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.

НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

** i.mednova@yandex.ru*

Ключевые слова: фармакогенетика; шизофрения; метаболические нарушения; однонуклеотидный полиморфизм

Мотивация и цель: Шизофрения представляет собой тяжелое хроническое психическое расстройство, для лечения которого необходим практически пожизненный прием антипсихотических препаратов. Наиболее часто в терапии заболевания используют антипсихотики второго поколения (атипичные антипсихотики), прием которых характеризуется развитием метаболических побочных эффектов [1]. Распространенность метаболических нарушений среди пациентов, получавших антипсихотики второго поколения, в три раза выше, чем у лиц, принимавших препараты первого поколения [2]. Одним из таких нарушений является повышение массы тела: так, на фоне приема атипичных антипсихотиков клинически значимое увеличение массы тела может наблюдаться у 50 % пациентов, при этом среди пациентов, которым впервые назначают терапию этот показатель возрастает до 70 % [3]. Ранее был показан вклад генетической компоненты [4] и эндотелиальной дисфункции в формирование метаболических нарушений при шизофрении [5]. Ген, кодирующий эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), у человека расположен на хромосоме 7q36. Полиморфизм rs753482 eNOS приводит к появлению новой короткой стабильной формы eNOS с измененной активностью фермента, влияющей на выработку NO и клеточную функцию [6]. Однако исследований по изучению ассоциаций данного полиморфизма с метаболическими нарушениями при шизофрении не представлено. Таким образом, целью данного исследования было провести ассоциативный анализ полиморфизма rs753482 eNOS с абдоминальным ожирением у больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию.

Методы и алгоритмы: В исследование включили 485 больных шизофренией (F20 по МКБ-10), из которых 197 человек (102 женщины и 95 мужчин, средний возраст 36.42 ± 10.5 года) получали в качестве базисной терапии антипсихотики второго поколения, а 288 человек (135 женщин и 153 мужчины, средний возраст 43.31 ± 11.6 года) – антипсихотики первого поколения. Пациентам проводили антропометрическое исследование с использованием медицинского прибора Omron BF508. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при окружности талии ≥ 94 см у мужчин или ≥ 80 см у женщин. Венозную кровь отбирали у пациентов утром натощак. ДНК получали с использованием стандартного фенол-хлороформного микрометода. Генотипирование полиморфизма осуществляли методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе QuantStudio 5 (Applied Biosystems,

США) с использованием наборов TaqMan Assays (оборудование расположено на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ). Статистический анализ проводился с использованием программы R версии 4.0.4. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты: Абдоминальное ожирение выявляли у 101 (51.8 %) больных шизофренией, получавших в качестве базисной терапии атипичные антипсихотики и у 124 (43 %) человек, получавших лечение типичными антипсихотическими препаратами. С помощью логистической регрессии с включением пола и возраста в качестве ковариат была показана ассоциация полиморфизма rs753482 eNOS с абдоминальным ожирением ($p = 0.033$). По результатам ассоциативного анализа было обнаружено, что аллель А связан с повышенным риском абдоминального ожирения ($OR=1.96$, 95 % CI 1.12–3.41), а аллель С – со сниженным риском ($OR = 0.51$, 95 % CI 0.29–0.89; $p = 0.016$). Кроме того, у пациентов с генотипом AA наблюдали статистически значимое увеличение окружности талии по сравнению с показателем у пациентов с генотипами AC и CC ($p = 0.05$ и $p = 0.039$). У пациентов с генотипом AA выявили статистически значимое увеличение содержания висцерального жира по сравнению с данными, полученными у лиц с генотипом AC ($p = 0.025$). Частоты генотипов и аллелей полиморфного варианта rs753482 eNOS значимо не различались между пациентами с нормальной массой тела ($ИМТ < 25 \text{ кг/см}^2$), предожирением ($25 \text{ кг/см}^2 \leq ИМТ < 30 \text{ кг/см}^2$) и ожирением ($ИМТ \geq 30 \text{ кг/см}^2$). Статистически значимых различий показателей ИМТ, массы тела и содержания жира в организме у пациентов с различными генотипами, получавших лечение антипсихотиками второго поколения, не выявлено. На фоне терапии антипсихотиками первого поколения не обнаружено статистически значимых ассоциаций между исследуемым полиморфизмом и абдоминальным ожирением или показателем ИМТ. Также не выявлено статистически значимых различий показателей окружности талии, содержания висцерального жира, жира в организме, ИМТ, массы тела у пациентов с различными генотипами, получавших лечение типичными антипсихотическими препаратами.

Выводы: Выявлена ассоциация полиморфизма rs753482 гена eNOS с абдоминальным ожирением у больных шизофренией, принимающих атипичные антипсихотики в качестве базисной терапии. Представляется перспективным дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей влияния антипсихотической терапии на формирование метаболических нарушений с целью реализации индивидуального подхода к терапевтической тактике.

Финансирование: Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-75-10088, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>.

Association between eNOS rs753482 polymorphism and abdominal obesity in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics

Mednova I.A.*, Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Petkun D.A., Kornetova E.G., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, RAS, Tomsk, Russia

* i.mednova@yandex.ru

Key words: pharmacogenetics; schizophrenia; metabolic disorders; single nucleotide polymorphism

Motivation and Aim: Schizophrenia is a severe, chronic mental disorder that requires almost lifelong treatment with antipsychotic medications. Most often, second-generation antipsychotics (atypical antipsychotics) are used in the treatment of the disease, the use of which is characterized by the development of metabolic side effects [1]. The prevalence of metabolic disorders among patients receiving second-generation antipsychotics is three times higher than in those receiving first-generation drugs [2]. One of these disorders is weight gain: while taking atypical antipsychotics, a clinically significant increase in body weight can be observed in 50 % of patients, while among patients who are prescribed therapy for the first time, this figure increases to 70 % [3]. The contribution of the genetic component [4] and endothelial dysfunction in the formation of metabolic disorders in schizophrenia [5] was previously shown. The gene encoding endothelial NO synthase (eNOS) is located on human chromosome 7q36. The rs753482 polymorphism of the eNOS gene leads to the emergence of a new short, stable form of eNOS with altered enzyme activity, affecting NO production and cellular function [6]. However, there are no studies examining the associations of this polymorphism with metabolic disorders in schizophrenia. Thus, the purpose of this study was to conduct an association analysis of the rs753482 eNOS polymorphism with abdominal obesity in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy.

Methods and Algorithms: The study included 485 patients with schizophrenia (F20 according to ICD-10), of whom 197 persons (102 women and 95 men, average age 36.42 ± 10.5 years) received second-generation antipsychotics as basic therapy, and 288 people (135 women and 153 men, average age 43.31 ± 11.6 years) – first generation antipsychotics. Patients underwent an anthropometric study using an Omron BF508 medical device. The presence of abdominal obesity was defined as a waist circumference of ≥ 94 cm in men or ≥ 80 cm in women. Venous blood was collected from patients in the morning on an empty stomach. DNA was prepared using a standard phenol-chloroform micromethod. Genotyping of polymorphism was carried out by real-time PCR on a QuantStudio 5 amplifier (Applied Biosystems, USA) using TaqMan Assays kits (the equipment is located at the Center for Collective Use “Medical Genomics” of the Tomsk National Research Medical Center). Statistical analyzes were performed using R version 4.0.4. Differences were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results: Abdominal obesity was detected in 101 (51.8 %) patients with schizophrenia who received atypical antipsychotics as basic therapy and in 124 (43 %) people treated with typical antipsychotics. Using logistic regression including sex and age as covariates, an association of the rs753482 eNOS polymorphism with abdominal obesity was shown ($p = 0.033$). According to the results of the association analysis, it was found that the A allele is associated with an increased risk of abdominal obesity (OR=1.96, 95 % CI 1.12–3.41), and allele C – with a reduced risk (OR=0.51, 95 % CI 0.29–0.89; $p = 0.016$). In addition, patients with the AA genotype had a statistically significant increase in waist circumference compared to patients with the AC and CC genotypes ($p = 0.05$ and $p = 0.039$). In patients with the AA genotype, a statistically significant increase in visceral fat content was revealed compared with the data obtained in individuals with the AC genotype ($p = 0.025$). The frequencies of genotypes and alleles of the polymorphic variant rs753482 eNOS did not differ significantly between patients with normal body weight ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/cm}^2$), preobesity ($25 \text{ kg/cm}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/cm}^2$)

and obesity (BMI ≥ 30 kg/cm²). There were no statistically significant differences in BMI, body weight and body fat in patients with different genotypes treated with second-generation antipsychotics. During treatment with first-generation antipsychotics, no statistically significant associations were found between the studied polymorphism and abdominal obesity or BMI. There were also no statistically significant differences in waist circumference, visceral fat, body fat, BMI, or body weight in patients with different genotypes treated with typical antipsychotic drugs.

Conclusion: An association of the rs753482 polymorphism of the eNOS gene with abdominal obesity was revealed in patients with schizophrenia taking atypical antipsychotics as basic therapy. It seems promising to further study the molecular genetic features of the influence of antipsychotic therapy on the formation of metabolic disorders in order to implement an individual approach to therapeutic tactics.

Funding: The study is supported by the Russian Science Foundation, grant number 23-75-10088. <https://rscf.ru/en/project/23-75-10088/>

Список литературы/References

1. Озорнин А.С., Говорин Н.В., Сахаров А.В. Содержание неэстерифицированных жирных кислот и некоторых адипокинов в сыворотке крови у пациентов с первым эпизодом шизофрении и характер их изменений при антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2024;1(122):51-61. doi 10.26617/1810-3111-2024-1(122)-51-61
2. De Hert M., Schreurs V., Sweers K., Van Eyck D., Hanssens L., Šinko S., van Winkel R. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophrenia Res.* 2008;101(1-3):295-303. doi 10.1016/j.schres.2008.01.028
3. Bak M., Fransen A., Janssen J., van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94112. doi 10.1371/journal.pone.0094112
4. Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Bocharova A.V., Mednova I.A., Fedorenko O.Y., Ivanova S.A. Search for possible associations of fto gene polymorphic variants with metabolic syndrome, obesity and body mass index in schizophrenia patients. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2021;14:1123-1131. doi 10.2147/PGPM.S327353
5. Fattakhov N., Smirnova L., Atochin D. et al. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients. *Int J Obes.* 2018;42:2036-2046. doi 10.1038/s41366-018-0124-z
6. Galluccio E., Cassina L., Russo I., Gelmini F., Setola E., Rampoldi L., Casari G. A novel truncated form of eNOS associates with altered vascular function. *Cardiovasc Res.* 2014;101(3):492-502. doi 10.1093/cvr/cvt267