

## Новые подходы к фармакогенетике лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией

Иванова С.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<sup>2</sup>Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

**Резюме.** Патогенез развития лекарственно- индуцированных расстройств на фоне приема антипсихотических средств изучен недостаточно. Целью работы является изучение полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости и генов, кодирующих ферменты метаболизма и синтеза дофамина и серотонина при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. В результате комплексного исследования 446 больных шизофренией и генотипирования 25 полиморфных вариантов генов *MDR1*, *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1* и *TPH2* выявлены ассоциации полиморфизмов rs1045642, rs2032582, rs4148739 (*MDR1*), rs6323 (*MAO-A*), rs1799836 (*MAO-B*) с развитием гиперпролактинемии. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонализированных подходов к терапии.

**Ключевые слова:** шизофрения, антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия, полиморфизмы генов, фармакогенетика

### New approaches to pharmacogenetics of drug-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia

Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

**Summary.** The pathogenesis of the development of drug-induced disorders while taking antipsychotic drugs is not well understood. The aim of the work is to study polymorphic variants of the multidrug resistance protein gene and genes encoding the metabolism and synthesis of dopamine and serotonin enzymes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia in schizophrenia patients. As a result of a comprehensive study of 446 patients with schizophrenia and genotyping of 25 polymorphic variants of the *MDR1*, *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1* and *TPH2* genes, associations of polymorphisms rs1045642, rs2032582, rs4148739 (*MDR1*), rs6323 (*MAO-A*), rs1799836 (*MAO-B*) were revealed with the development of hyperprolactinemia. Further research is needed to develop personalized approaches to therapy.

**Keywords:** schizophrenia, antipsychotic-induced hyperprolactinemia, gene polymorphisms, pharmacogenetics.

**Актуальность.** Одним из распространенных нежелательных явлений антипсихотической терапии является гиперпролактинемия (ГП) [1]. Особая роль в патогенезе развития антипсихотик-индуцированных побочных эффектов принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности развития осложнений у многих пациентов [2, 3, 4].

Классические подходы к проведению фармакогенетических исследований антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии (ГП) связаны с изучением групп генов, отвечающих за фармакокинетику (в основном, это гены системы цитохромов, участвующих в метаболизме лекарственных средств) и фармакодинамику (гены мишени действия фармакологических средств; в случае антипсихотических препаратов это гены дофаминовых и серотониновых рецепторов) [5,6].

Согласно современным трендам, перспективными являются исследования генов, которые кодируют транспортеры лекарственных средств, принимающих участие в процессах всасывания,

распределения и выведения препаратов из организма. К ним относится ген множественной лекарственной устойчивости *MDR*, кодирующий белок Р-гликопротеин (Pgp). В качестве генов мишеней для психотропных средств, кроме генов нейромедиаторных рецепторов, рассматриваются гены, кодирующие ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов дофамина и серотонина.

**Целью** настоящего исследования явилось исследование ассоциаций полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* и генов *COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1*, *TPH2* с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось согласно этическим принципам ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья. Обследовано 446 больных с диагнозом шизофрения (F20) согласно МКБ-10 (международная классификация болезней 10 пе-

**Таблица 1. Демографические и клинические признаки исследованных больных шизофренией с гиперпролактинемией и без побочных эффектов**  
**Table 1. Demographic and clinical aspects of schizophrenia patients evaluation with hyperprolactinemia and without side-effects**

Признак	Больные с ГП, n=227	Больные без ГП, n=219	p-value
Возраст	49.19±13.19	42.94±13.56	0.031
М/Ж	98/129	123/96	0.006
Доза антипсихотика в CPZeq	400 (225;750)	400 (280; 750)	0.074
Длительность заболевания	11.0 (4.0; 22.0)	14.0 (8.0; 22.0)	0.041

ГП — гиперпролактинемия; CPZeq — хлорпромазиновый эквивалент.

ресмотра). Средний возраст пациентов составил  $41.5 \pm 13.4$  года (возрастной диапазон — от 18 до 65 лет). Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS), шкале общего клинического впечатления (CGI), шкале оценки побочного действия (UKU). Концентрацию пролактина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США). В соответствии с международными критериями, гиперпролактинемия диагностируется, если концентрация пролактина в сыворотке крови утром натощак, выше 20 нг/мл у мужчин, и выше 25 нг/мл у женщин.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проведено генотипирование 8 полиморфных вариантов гена *MDR* (rs1045642, rs2032582, rs4148739, rs28401781, rs2235040, rs9282564, rs2235015, rs2032583) и 17 полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов: *COMT* (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696), *MAO-A* (rs6263, rs1137070), *MAO-B* (rs1799836), *TPH1* (rs1800532, rs7933505, rs684302) и *TPH2* (rs7305115, rs4290270, rs1386494, rs1487278) с использованием генетических анализаторов StepOnePlus (Applied Biosystems, США) и The MassARRAY® System (Agena Bioscience, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0 и программы R, используя пакет SNPassoc. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Проведен анализ с помощью построения

моделей логистической регрессии, включающих побочный эффект терапии (гиперпролактинемия) в качестве зависимой переменной и полиморфизмов в качестве предикторов.

**Результаты и обсуждение.** Гиперпролактинемия была диагностирована у 227 пациентов, получающих антипсихотическую терапию. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Выявлены ассоциации между наличием нейрореплетической гиперпролактинемии у пациентов и полиморфными вариантами гена *MDR1* (rs1045642, rs2032582, rs4148739) с использованием логистического регрессионного анализа с учетом нескольких ковариат (возраст, пол, длительность заболевания, курение, ведущая симптоматика (позитивная/негативная) и доза антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте). При ассоциативном анализе полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма и синтеза дофамина и серотонина выявлены ассоциации полиморфного варианта rs6323 гена *MAO-A* с ГП у мужчин и rs1799836 гена *MAO-B* с развитием ГП как у мужчин, так и женщин.

**Заключение.** Дальнейшее выявление полиморфных вариантов генов, обладающих предрасполагающими или протективными эффектами и валидизация молекулярно-генетических панелей риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении перспективно для разработки персонализированной терапии.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией»

#### Литература / References

1. Горобец Л.Н. *Нейроэндокринные дисфункции и нейрореплетическая терапия.* М.: Медпрактика; 2007. [Gorobets LN *Nejroehndokrinnye disfunkcii i nejrolepticheskaya terapiya.* М.: Medpraktika; 2007. (In Russ.)]
2. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. *Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией.* Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013;1:12-16. [Ivanova SA, Fedorenko OYu, Smirnova LP, Semke AV. *The search for biomarkers and the development of pharmacogenetic approaches to personalized treatment of patients with schizophrenia.* *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii.* 2013;1:12-16 (in Russ.)]

3. Кибитов, А.О., Иващенко, Д.В., Сычев, Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2017;1:2-13. [Kibitov AO, Ivaschenko DV, Syichev DA. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroystv*. 2017;1:2-13. (In Russ.).] DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
4. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Current Opinion in Psychiatry*. 2013;26 (2): 144-150. doi:10.1097/YCO.0b013e32835dc9da
5. Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Semke A.V., Bokhan N.A., Agarkov A.A., Wilffert B., Loonen A.J. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017;18(3):239-246. doi: 10.1080/15622975.2016.1224926
6. Fedorenko O.Y., Loonen A.J., Vyalova N.M., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Bokhan N.A., Ivanov M.V., Freidin M.B., Ivanova S.A. Hyperprolactinemia and CYP2D6, DRD2, HTR2C genes polymorphism in patients with schizophrenia. *Physiology and Pharmacology*. 2017;21 (1):25-33.

**Сведения об авторах**

**Иванова Светлана Александровна** — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН». E-mail: ivanovaniipz@gmail.com