

# АЛЛЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ DRD2 И COMT И АНТИПСИХОТИК-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ<sup>1</sup>

## ALLELIC VARIANTS OF DRD2 AND COMT GENES AND ANTIPSYCHOTIC-INDUCED HYPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**D. Paderina  
V. Tiguntsev  
V. Stegny**

*Summary.* Hyperprolactinemia is a prevalent neuroendocrine side effect that occurs with pharmacotherapy of schizophrenia. The likelihood of developing hyperprolactinemia depends both on the pharmacological properties of the antipsychotic and on the individual sensitivity and genetic characteristics of the patient. The study examined the genes of the dopaminergic system, which can predict individual susceptibility to side effects caused by antipsychotics. It has been shown that the DRD2 and COMT genes are involved in the formation of the genetic component of the development of drug-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia.

*Keywords:* genetics, pharmacogenetics, dopamine, COMT, schizophrenia, antipsychotics, hyperprolactinemia.

**Падерина Диана Закировна**

Аспирант, Национальный исследовательский  
Томский государственный университет; сотрудник,  
НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН, г. Томск  
osmanovadiana@mail.ru

**Тигунцев Владимир Владимирович**

Н.с., НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН,  
г. Томск  
cristall2009@live.ru

**Стегний Владимир Николаевич**

Д.б.н., профессор, Национальный исследовательский  
Томский государственный университет  
stegny@res.tsu.ru

*Аннотация.* Гиперпролактинемия является широко распространенным нейроэндокринным побочным эффектом, возникающим при фармакотерапии шизофрении. Вероятность развития гиперпролактинемии зависит как от фармакологических свойств антипсихотика, так и от индивидуальной чувствительности и генетических особенностей пациента. В исследовании рассмотрены гены дофаминергической системы, которые могут предсказать индивидуальную восприимчивость к побочным эффектам, вызванным антипсихотиками. Показано, что гены DRD2 и COMT участвуют в формировании генетической компоненты развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией.

*Ключевые слова:* генетика, фармакогенетика, дофамин, COMT, шизофрения, антипсихотики, гиперпролактинемия.

## Введение

**А**нтипсихотические препараты являются основой лечения пациентов с шизофренией. Наряду с клиническими эффектами антипсихотического лечения могут наблюдаться нежелательные лекарственно-индуцированные побочные явления, такие как экстрапирамидные, метаболические и эндокринные нарушения [1–4].

Нейроэндокринные дисфункции, развивающиеся в процессе терапии антипсихотическими препаратами, снижают приверженность больных к лечению, требуют замены лекарственного средства или назначения корригирующих средств, что повышает стоимость лечения,

и в целом затрудняет продолжение антипсихотической терапии [5, 6].

Одним из распространенных побочных эффектов антипсихотической терапии является гиперпролактинемия. Данный побочный эффект встречается чаще при использовании высокоэффективных типичных антипсихотиков (галоперидол), а также атипичных антипсихотических средств (в 40–80% случаев), при этом некоторые атипичные антипсихотические средства, такие как рисперидон, обладают более высоким потенциалом повышения уровня пролактина [7–10].

Поскольку все антипсихотические средства в разной степени нацелены на дофаминергическую систе-

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17–29–06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией»

му, большинство фармакогенетических исследований сосредоточены на изучении генов, которые кодируют рецептор дофамина D2 (*DRD2*) и катехол-О-метилтрансферазу (*COMT*). Дофамин оказывает ингибирующее действие на секрецию пролактина; таким образом, дофаминергическое торможение, за счет действия нейрореплетиков, увеличивает высвобождение пролактина в тубероинфундибулярном тракте гипоталамуса, что приводит к развитию гиперпролактинемии [11]. Фермент COMT играет значительную роль в деградации нейротрансмиттеров, таких как дофамин, эпинефрин и норэпинефрин, что опосредованно влечёт увеличение концентрации внеклеточного дофамина в головном мозге [12].

Генетически детерминированные различия в метаболизме лекарственных средств играют ключевую роль в межиндивидуальной изменчивости клинических результатов антипсихотического лечения [13, 14]. Таким образом, целью исследования явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2* и *COMT* с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). После получения информированного согласия было обследовано 446 пациентов (средний возраст  $41,5 \pm 13,4$  года) с диагнозом шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (F20). Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS), шкале оценки побочного действия (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale — UKU), на всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией.

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Венозную кровь брали из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натошак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Полученную кровь использовали для выделения ДНК стандартным фенол-хлороформным методом.

Генотипирование по генам *DRD2* (rs6275, rs6277), *COMT* (rs4680, rs6269, rs4633, rs4818, rs769224, rs165774, rs174696) проводилось методом цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) и ПЦР в реальном времени на амплификаторах StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) и QuantStudio™ 3D Digital PCR

System Life Technologies (Applied Biosystems) с использованием наборов TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США).

Концентрацию пролактина определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System [Monobind Inc., США]. Границы нормальных значений содержания гормона пролактина в крови: для мужчин — до 20 нг/мл, для женщин — до 25 нг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS23.0. Распределение частот генотипов и аллелей проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию  $\chi^2$ . Для анализа количественных признаков при сравнении двух независимых выборок использовался U-критерий Манна–Уитни. Оценка взаимосвязи количественных и порядковых признаков проводилась при помощи корреляционного анализа, с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Оценка риска осуществлялась с помощью показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждения

Исходя из полученных данных о содержании гормона пролактина в сыворотке крови, все пациенты с шизофренией были разделены на две группы: с гиперпролактинемией и с нормальной концентрацией пролактина (для мужчин — до 20 нг/мл, для женщин — до 25 нг/мл.).

Известно, что факторами риска гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками, являются молодой возраст, высокие дозы антипсихотиков и женский пол, особенно репродуктивного возраста [7], что подтверждается результатами нашего исследования. Среди пациентов с гиперпролактинемией статистически значимо больше пациентов женского пола (56,8%) ( $p=0,006$ ), средний возраст пациентов с гиперпролактинемией статистически значимо ниже ( $p=0,030$ ), чем в группе пациентов с нормальным уровнем пролактина. Доза антипсихотика, выраженная в хлорпромазиновом эквиваленте, действительно выше в группе пациентов с гиперпролактинемией ( $p=0,005$ ). Также было выявлено, что уровень пролактина находится в обратной слабкой, но значимой корреляции с возрастом пациентов ( $r_s = -0,100$ ;  $p=0,035$ ). Статистически значимая слабая отрицательная корреляция выявлена между длительностью заболевания и концентрацией пролактина ( $r_s = -0,125$ ;  $p=0,009$ ).

В результате сравнения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена COMT между группами пациентов с гиперпролактинемией и пациентов с нормальным уровнем пролактина, выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного варианта rs165774 по аллелям ( $\chi^2=3,97$ ;  $p=0,046$ ). Аллель G полиморфного варианта rs165774 статистически значимо чаще встречается в группе пациентов с повышенным уровнем пролактина и является предрасполагающим к развитию гиперпролактинемии на фоне антипсихотической терапии (OR1,34; 95% CI: 1,00–1,79). Данная ассоциация была получена и в группе пациентов, принимающих рисперидон/палиперидон ( $\chi^2=4,02$ ;  $p=0,045$ ). В исследовании Han J. et al., аллель G данного полиморфного варианта гена COMT ассоциирован с повышенной предрасположенностью к шизофрении ( $p < 0,001$ ) [15].

Для полиморфного варианта rs6277 гена DRD2 выявлена статистически значимая ассоциация с развитием гиперпролактинемии в группе пациентов, принимающих галоперидол ( $\chi^2=6,9$ ;  $p=0,032$ ). Гомозиготный генотип ТТ встречается чаще в группе пациентов с нормальным уровнем пролактина (36,2%), чем в группе сравнения (19,0%), что говорит о его защитных свойствах в отношении развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии (OR0,41; 95% CI: 0,20–0,87).

Уровни пролактина выше у женщин, чем у мужчин, и варьируют у женщин в течение менструального цикла. Мужские и женские различия в возрасте возникновения, течения и прогнозе шизофрении предполагают возможные гендерные различия в основных молекулярных механизмах патогенеза заболевания. В связи с этим статистический анализ был проведен в группах пациентов с гиперпролактинемией и без неё в зависимости от половой принадлежности.

Средний возраст в группах женщин с гиперпролактинемией ( $43,5 \pm 13,5$ ) и с нормальным уровнем пролактина ( $47,4 \pm 14,3$ ) статистически значимо различался ( $p = 0,039$ ). Выявлена обратная слабая, но значимая корреляция концентрации пролактина с возрастом в группе женщин ( $r_s = -0,189$ ;  $p=0,004$ ).

В группах мужчин с гиперпролактинемией ( $35,7 \pm 11,4$ ) и без данного побочного эффекта ( $39,5 \pm 12,1$ ) средний возраст также статистически значимо различался ( $p = 0,021$ ). Слабая отрицательная корреляция концентрации пролактина с возрастом выявлена и в группе мужчин ( $r_s = -0,222$ ;  $p=0,001$ ).

При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена DRD2 в изучаемых группах пациентов в зависимости от половой принадлежности выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного варианта rs6275 с гиперпролактинемией в группе женщин ( $\chi^2=6,29$ ;  $p=0,043$ ). Гетерозиготный генотип ТС полиморфного варианта rs6275 статистически значимо чаще встречается у больных с повышенным уровнем пролактина и обладает предрасполагающим свойством в отношении развития гиперпролактинемии (OR2,04; 95% CI: 1,04–4,00). В исследовании Gupta M. et al., была выявлена статистически значимая связь полиморфного варианта rs6275 с шизофренией ( $\chi^2=8,91$ ;  $p=0,011$ ), но она не подтвердилась после поправки на множественные сравнения [16].

## ВЫВОДЫ

Необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований, направленных на оценку генетических факторов развития побочных эффектов и разработку персонализированных подходов к терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Miyamoto S., Duncan G. E., Marx C. E., Lieberman J. A. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // *Mol.Psychiatry*. — 2005. — Vol. 10. — P. 79–104.
2. Loonen A.J.M., Ivanova S. A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia // *CNS Spectrums*. — 2013. — Vol. 18(1). — P. 15–20.
3. Семке А.В., Ветлугина Т. П., Иванова С. А., Евсеев С. В., Кабанов С. О., Лобачева О. А. Терапия пациентов с резидуальной шизофренией атипичным нейролептиком сероквелем // *Психиатрия и психофармакотерапия*. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 168–173.
4. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // *Mol.Psychiatry*. — 2007. — Vol. 12. — P. 707–747.
5. 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 (76). — С. 12–17.
6. Корнетова Е.Г., Иванова С. А., Семке А. В., Бородюк Ю. Н., Бойко А. С. Гиперпролактинемия как побочный эффект антипсихотической терапии больных шизофренией: Пособие для врачей. — Томск.: Иван Федоров, 2015. — 28 с.
7. Ajmal A., Joffe H., Nachtigall L. B. Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review // *Psychosomatics*. — 2014. — Vol. 55(1). — P. 29–36.
8. Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review // *CNS Drugs*. — 2014. — Vol. 28(5). — P. 421–453.

9. Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R., Kleinberg D. L., Montori V. M., Schlechte J. A., Wass J. A., Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96 (2). — P. 273–288.
10. Корнетова Е. Г., Дмитриева Е. Г., Тигунцев В. В., Гончарова А. А., Полежаев П. К., Иванова С. А., Семке А. В. Гиперпролактинемия у больных шизофренией, получающих галоперидол и рисперидон: клинико-социальный аспект // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2019. — № 2(103). — С. 90–97.
11. Tewksbury A., Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // Ment. Health. Clin. — 2016. — Vol. 6(4). — P. 185–190.
12. Lachman H. M., Papolos D. F., Saito T., Yu Y. M., Szumlanski C. L., Weinshilboum R. M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // Pharmacogenetics. — 1996. — Vol. 6. — P. 243–250.
13. Иванова С. А., Османова Д. З., Бойко А. С., Пожидаев И. В., Федоренко О. Ю., Вялова Н. М., Полтавская Е. Г., Тигунцев В. В., Фрейдин М. Б., Корнетова Е. Г., Семке А. В. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2018. — № 2(99). — С. 21–27.
14. Фармакогенетика тардивной дискинезии: Монография / [С. А. Иванова и др.] — Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015. — 120 с.
15. Han J., Li Y., Wang X. Potential link between genetic polymorphisms of catechol-O-methyltransferase and dopamine receptors and treatment efficacy of risperidone on schizophrenia // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2017. — Vol. 13. — P. 2935–2943.
16. Gupta M., Chauhan S., Bhatnagar P., Gupta S., Grover S., Singh P. K., Purushottam M., Mukherjee O., Jain S., Brahmachari S. K., Kukreti R. Genetic susceptibility to schizophrenia: role of dopaminergic pathway gene polymorphisms // Pharmacogenomics. — 2009. — Vol. 10(2). — P. 277–291.

© Падерина Диана Закировна (osmanovadiana@mail.ru),  
Тигунцев Владимир Владимирович (cristall2009@live.ru), Стегний Владимир Николаевич (stegniy@res.tsu.ru).  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

