

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *DRD2* И *DRD3* С РАЗВИТИЕМ
НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

Д.З. Османова^{1,2}, И.В. Пожидаев^{1,2}, А.С. Бойко¹

Научные руководители: профессор, д.м.н. С.А. Иванова¹, профессор, д.б.н. В.Н. Стегний²

¹«НИИ Психического Здоровья» Томский НИМЦ, Россия, г. Томск, ул. Алеутская 4, 634014

²Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

E-mail: osmanovadiana@mail.ru

**ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF *DRD2* AND *DRD3* GENES WITH
DEVELOPMENT OF NEUROLEPTIC HYPERPROLACTINEMIA
IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA**

D.Z. Osmanova^{1,2}, I.V. Pozhidaev^{1,2}, A.S. Boyko¹

Scientific Supervisor: Prof., M.D. S.A. Ivanova¹, Prof. Doctor of Sc. V.N. Stegnyy²

¹"Mental Health Research Institute", Tomsk National Research Medical Center,

Russia, Tomsk, Aleutskaya st., 4, 634014

²Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenina av., 36, 634050

E-mail: osmanovadiana@mail.ru

Abstract. *Hyperprolactinemia is a classical side effect of antipsychotic drugs primarily attributed to blockade of dopamine receptors in the pituitary gland. We describe the association between hyperprolactinemia and a set of SNPs from DRD2 and DRD3 receptor genes in a population of 173 patients with a clinical diagnosis of schizophrenia (according to ICD-10:F20) who were treated with classical and/or atypical antipsychotic drugs. Significant associations were established between two polymorphic variants (rs6277, rs2734849) of DRD2 gene and hyperprolactinemia. Subject to further replication, our findings extend the available knowledge on the pharmacogenetics of hyperprolactinemia and neurotransmitter receptors.*

Введение. Антипсихотические препараты могут вызывать разнообразные нежелательные лекарственные реакции, снижающие приверженность больных к лечению, требующие замены лекарственного средства или назначения корригирующих средств, что повышает стоимость лечения, и в целом затрудняет продолжение антипсихотической терапии [1]. Гиперпролактинемия относится к наиболее характерным эндокринным побочным эффектам нейролептической терапии [2–4]. Большинство современных антипсихотических средств являются антагонистами D2–рецепторов и в результате их действия происходит снижение уровня гипоталамического дофамина, что может служить причиной повышения уровня пролактина у пациентов, получающих фармакотерапию.

При проведении терапии антипсихотиками гиперпролактинемия чаще встречается у женщин репродуктивного возраста, в 48–93% случаев. У мужчин частота встречаемости варьирует от 42 до 47% [4]. Вероятность развития гиперпролактинемии зависит от фармакологических свойств антипсихотика, его дозы, схемы и длительности приема, а также индивидуальной чувствительности [2,3]. Важная роль в развитии гиперпролактинемии принадлежит генетическим факторам, в частности полиморфным

особенностям генов, кодирующих гормон пролактин, ферменты системы цитохромов и нейромедиаторные рецепторы, которые являются мишенями действия антипсихотических препаратов [5-7].

В настоящем исследовании в качестве возможных генов-кандидатов на роль ответственных за особенности антипсихотического эффекта нейролептиков нами рассматривались полиморфные варианты генов дофаминовых рецепторов *DRD2* (*rs6277*, *rs134655*, *rs2283265*, *rs179997*, *rs6279*, *rs2734849*) и *DRD3* (*rs963468*, *rs167771*, *rs1587756*).

Материал и методы исследования. Выборка для исследования составила 173 пациента с диагнозом шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 (F20). Определение содержания гормона пролактина в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System. Границы нормальных значений содержания гормона пролактина в крови: для мужчин – до 20 нг/мл, для женщин – до 25 нг/мл. Для выделения ДНК использовался стандартный фенол-хлороформный микрометод. Генотипирование проводилось с использованием The MassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM iPLEX Gold 384.

Результаты. Исходя из полученных данных, о содержании гормона пролактина в сыворотке крови, все пациенты с шизофренией были разделены на две группы: с гиперпролактинемией и без гиперпролактинемии. При проведении сравнения частот генотипов полиморфных вариантов генов *DRD2* и *DRD3* между группами пациентов с гиперпролактинемией и без неё были выявлены статистически значимые результаты для полиморфных вариантов *rs2734849* ($\chi^2=5,921; p=0,052$) и *rs6277* гена *DRD2* (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнение частот генотипов полиморфных вариантов гена *DRD2* между группами пациентов с гиперпролактинемией и пациентов без гиперпролактинемии

Ген	Генотипы	Пациенты с гиперпролактинемией	Пациенты без гиперпролактинемии	χ^2	P
<i>DRD2</i> (<i>rs6277</i>)	CC	24(27,3%)	29(34,1%)	5,290	0,071
	CT	39(44,3%)	44(51,8%)		
	TT	25(28,4%)	12(14,1%)		
<i>DRD2/ ANKK1</i> (<i>rs2734849</i>)	CC	24(27,3%)	11(12,9%)	5,921	0,052
	CT	40(46,6%)	44(51,8%)		
	TT	23(26,1%)	30(35,3%)		

Аллель С по полиморфизму *rs2734849* гена *DRD2* является предрасполагающим к развитию гиперпролактинемии (OR 1,61; 95%CI: 1,05–2,47), а аллель Т статистически значимо реже встречается у больных с повышенным уровнем пролактина и обладает протективным свойством (OR 0,62; 95%CI: 0,40–0,95). В результате анализа ассоциаций исследуемых полиморфизмов было выявлено, что аллель Т полиморфного варианта *rs6277* гена *DRD2* статистически значимо чаще встречается у больных, чем в контроле, и может рассматриваться как ассоциированный с развитием гиперпролактинемии (OR 1,53; 95%CI: 1,00–2,35). Соответственно, генотип ТТ также может рассматриваться как предрасполагающий в отношении развития нейролептической гиперпролактинемии (OR 2,41; 95%CI: 1,12–5,20).

В результате сравнения частот генотипов полиморфных вариантов генов *DRD2 rs134655* ($\chi^2=0,316;p=0,854$), *rs2283265* ($\chi^2=3,685;p=0,158$), *rs179997* ($\chi^2=3,118;p=0,210$), *rs6279* ($\chi^2=0,337;p=0,845$) и *DRD3 rs963468* ($\chi^2=0,495;p=0,781$), *rs167771* ($\chi^2=3,879;p=0,144$), *rs1587756* ($\chi^2=0,293;p=0,864$) между группами пациентов с гиперпролактинемией и пациентов с нормальным уровнем пролактина, статистически значимых различий выявлено не было.

Выводы. Выявлены ассоциации двух полиморфных вариантов гена *DRD2* (*rs2734849*, *rs6277*) с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. Необходимо продолжение исследований для подтверждения роли гена дофаминового рецептора *DRD2* в развитии антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии и разработки персонализированных подходов к терапии на основе фармакогенетических данных.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Ajmal, A., Joffe, H., Nachtigall, L. B. (2014) Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics*, no. 55, pp. 29–36.
3. 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.
4. Горобец Л.Н. Влияние терапии атипичными антипсихотиками на динамику уровня пролактина у больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140. – № 12. – С. 667– 669.
5. Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Бохан Н.А., Чомский А.И., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф. Ассоциации полиморфизмов генов *CYP2D6* и *HTR2C* с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2014. – №3. – С. 8–13.
6. 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. (2016) Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, pp.1–8.
7. Ivanova, S. A., Osmanova, D. Z., Boiko, A. S., Pozhidaev, I. V., Freidin, M. B., Fedorenko, O. Y., Semke, A. V., Bokhan, N. A., Kornetova, E. G., Rakhmazova, L. D., Wilffert, B., Loonen, A. J. (2016) Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*, pp.1–5.