

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ
ЦИТОХРОМОВ P-450 И ГЕНА БЕЛКА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
УСТОЙЧИВОСТИ С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ
ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**

И.В. Пожидаев^{1,2}, Е.Н. Воронина³

Научные руководители: профессор, д.м.н. С.А. Иванова, профессор, д.б.н. В.Н. Стегний

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

³Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,

Россия, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева 8, 630090

E-mail: craig1408@yandex.ru

**A STUDY OF ASSOCIATIONS OF POLYMORPHIC VARIANTS OF CYTOCHROME P-450 SYSTEM
GENES AND MULTI-DRUG RESISTANCE GENE WITH THE DEVELOPMENT OF DRUG-
INDUCED HYPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA**

I.V. Pozhidaev^{1,2}, E.N. Voronina³

Scientific Supervisor: Prof., M.D. S.A. Ivanova, Prof. Doctor of Sc. V.N. Stegnyy

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

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS,

Russia, Novosibirsk, Lavrentiev av., 8, 630090

E-mail: craig1408@yandex.ru

Abstract. *The detection of clinical and biological associations in different alleles and genotypes allows to create the fundament for development methods, which help to identify risk of side-effects in patients with schizophrenia, who received long-term antipsychotics treatment. The aim of this study was to analyze the role of polymorphic variants of genes cytochrome P-450 system and multi-drug resistance gene (MDR1) in pathogenesis of drug-induced hyperprolactinemia in schizophrenia patients. In our research were detected statistically significant associations between polymorphic variants of multi-drug resistance gene and hyperprolactinemia which suggest this gene involvement in pathogenesis of this side-effect.*

Актуальность. В терапии шизофрении широко применяются антипсихотические препараты, которые наряду с антипсихотическим действием обладают спектром побочных эффектов [1]. Основное число побочных эффектов атипичных антипсихотиков при их длительном использовании реализуется по нейроэндокринному механизму [2,3]. Одним из распространенных побочных эффектов этих препаратов является гиперпролактинемия, которая существенно снижает качество жизни пациентов, а также требует замены лекарственного средства или назначения корректирующих средств, что в целом затрудняет

продолжение антипсихотической терапии. Причем, несмотря на достаточно широкий спектр возникающих при терапии антипсихотиками пролактин-ассоциированных побочных эффектов, представленность гиперпролактинемии в статусе больных далеко не всегда коррелирует с уровнем пролактина в крови [4]. В результате нами были выбраны, в качестве генов-кандидатов на роль ответственных за особенности антипсихотического эффекта нейролептиков, гены системы цитохромов P-450 *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19*, а также ген белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1*.

Цель работы: исследование роли полиморфных вариантов генов системы цитохромов P-450 *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19* и гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* в патогенезе развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы. Исследование проводили после получения информированного согласия: в исследование включили 446 пациентов, этнически русских, из них 225 женщин и 221 мужчина, средний возраст $42,1 \pm 1,4$ (от 18 до 77 лет включительно) с диагнозом параноидной шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. ДНК выделяли из венозной крови стандартным фенол-хлороформным методом. Определение содержания гормона пролактина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом. Генотипирование по генам *CYP1A2*, *MDR1* проводилось в учреждении геномного анализа, лаборатории генетики университета Гронингена, с использованием The MassARRAY® System by Agena Bioscience™. Контрольные измерения концентрации ДНК производили на приборе Thermo Scientific NanoDrop 8000 UV-Vis Spectrophotometer. Генотипирование по генам *CYP2D6*, *CYP2C19* проводили на базе лаборатории фармакогеномики ИХБФМ СО РАН г. Новосибирска.

Результаты. Все пациенты с шизофренией были разделены на две группы: с гиперпролактинемией (для женщин уровень пролактина должен быть более 25 нг/мл; для мужчин – более 20 нг/мл) и без гиперпролактинемии. Анализ генов системы цитохромов P-450 (*CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*) и белка множественной устойчивости *MDR1* показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изучаемых генов соответствует ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Анализ частот генотипов пациентов с гиперпролактинемией и без неё по цитохромам *CYP1A2*1F* (rs206952: $\chi^2=1.326$, $p=0.249$; rs762551: $\chi^2=3.012$, $p=0.222$), *CYP2D6*3* (rs35742686: $\chi^2=0.263$, $p=0.608$), *CYP2D6*4* (rs3892097: $\chi^2=2.376$, $p=0.306$), *CYP2C19*3* (rs4986893: $\chi^2=0.482$, $p=0.487$), *CYP2C19*17* (rs12248560: $\chi^2=0.296$, $p=0.863$), *CYP2C19*2* (rs4244285: $\chi^2=0.023$, $p=0.988$) не выявил никаких статистически значимых результатов в пользу гипотезы принадлежности данных полиморфных вариантов к развитию гиперпролактинемии. Результат сравнительного частотного анализа для полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* (rs1045642, rs2032582, rs4148739, rs28401781, rs2235040, rs9282564, rs2235015, rs2032583) представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение частот генотипов полиморфных вариантов гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1*

Номер rs	Генотипы	Пациенты без ГП	Пациенты с ГП	χ^2	p
rs1045642	T/T	62	51	4.796	0.091
	T/C	106	102		
	C/C	31	48		

rs2032582	C/C	55	68	2.384	0.304
	C/A	99	97		
	A/A	45	36		
rs4148739	G/G	1	2	7.034	0.030
	G/A	30	51		
	A/A	168	148		
rs28401781	A/A	1	2	5.967	0.051
	A/G	25	43		
	G/G	173	156		
rs2235040	G/G	174	159	4.999	0.082
	G/A	24	40		
	A/A	1	2		
rs9282564	G/G	5	3	0.585	0.747
	G/A	48	47		
	A/A	146	151		
rs2235015	G/G	149	135	2.894	0.235
	G/T	46	61		
	T/T	4	5		
rs2032583	C/C	1	2	6.543	0.038
	C/T	25	44		
	T/T	173	155		

Выводы. Частотный анализ по генам системы цитохромов P-450 *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C19* не выявил значимых ассоциаций с развитием гиперпролактинемии у пациентов. Для двух вариантов гена *MDR1* были получены статистически значимые результаты: для rs2032583 ($\chi^2=6.543$, $p=0.038$) и для rs4148739 ($\chi^2=7.034$, $p=0.030$), что позволяет предположить участие данного полиморфного варианта в развитии гиперпролактинемии у больных шизофренией.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Loonen, A. J. M., Ivanova, S. A. (2013). New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia. *CNS Spectrums*, vol. 18, is. 01, pp. 15–20.
2. Буланов В.С. Коррекция эндокринных дисфункций на примере пациентов, длительно принимающих рисперидон // *Современные тенденции организации психиатрической помощи: клинические и социальные аспекты.* – Москва, 2004. – С. 211.
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, 2015. – 28 с.
4. Горобец Л. Н. Изменение массы тела у больных шизофренией и шизоаффектным расстройством в условиях длительной терапии атипичными антипсихотиками // *Журнал Неврологии и психиатрии.* – 2008. – № 9. – С. 52–56.