

# ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОФИЛЯ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

## PHARMACOGENETIC STUDY OF NEUROLEPTIC HYPERPROLACTINEMIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA DEPENDING ON THE PROFILE OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY

**D. Paderina  
S. Ivanova**

*Summary.* Hyperprolactinemia is a common side effect associated with the use of antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia. Currently, most neuroleptics used in clinical practice are able to increase the level of prolactin in the blood, but the most prolactogenic are first-generation antipsychotics, and some second-generation antipsychotics. Associations of single nucleotide markers of the *DRD2*, *HTR3A* and *PRL* genes with the development of hyperprolactinemia in patients with schizophrenia were studied depending on the profile of the therapy received. It was shown that polymorphic variants of the studied genes contribute to the formation of a pathological phenotype.

*Keywords:* pharmacogenetics, dopamine, serotonin, *PRL*, schizophrenia, antipsychotics, hyperprolactinemia.

**Падерина Диана Закировна**

Научный сотрудник лаборатории  
молекулярной генетики и биохимии НИИ  
психического здоровья Томского НИМЦ  
osmanovadiana@mail.ru

**Иванова Светлана Александровна**

Доктор медицинских наук, профессор,  
руководитель лаборатории молекулярной генетики  
и биохимии, зам. директора по научной работе НИИ  
психического здоровья Томского НИМЦ  
ivanovaniipz@gmail.com

*Аннотация.* Гиперпролактинемия является распространенным побочным эффектом, связанным с приемом антипсихотических препаратов при терапии шизофрении. В настоящее время, большинство используемых в клинической практике нейролептиков способны повышать уровень пролактина в крови, однако наиболее пролактогенными являются антипсихотики первой генерации, и некоторые антипсихотики второй генерации. Проведено изучение ассоциаций однонуклеотидных маркеров генов *DRD2*, *HTR3A* и *PRL* с развитием гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией в зависимости от профиля получаемой терапии. Показано, что полиморфные варианты исследуемых генов вносят вклад в формирование патологического фенотипа.

*Ключевые слова:* фармакогенетика, дофамин, серотонин, *PRL*, шизофрения, антипсихотики, гиперпролактинемия.

### Введение

Шизофрения является тяжелым, мультифакторным и инвалидизирующим психическим расстройством, которое характеризуется гетерогенными сочетаниями позитивных, негативных симптомов и когнитивного дефицита [1, 2, 3]. Антипсихотические препараты являются основным методом лечения шизофрении, однако терапия нейролептиками зачастую сопряжена с риском развития побочных эффектов, которые могут привести к несоблюдению режима лечения, клинической декомпенсации и дополнительной стигматизации пациента [4, 5].

Блокада дофаминовых D2-рецепторов в тубероинфундибулярном дофаминергическом пути, при нейролептической терапии, может вызвать повышение уровня пролактина, и в частности, гиперпролактинемия [6].

Гиперпролактинемия — распространенный побочный эффект антипсихотиков, который встречается у 40–80 % пациентов и имеет как краткосрочные, так и долгосрочные последствия, которые могут серьезно повлиять на качество жизни: нарушения менструального цикла, галакторея, половая дисфункция, гинекомастия, бесплодие, снижение минеральной плотности костей и рак молочной и предстательной желез [7, 8, 9].

К клиническим факторам риска развития гиперпролактинемии относят, как правило, пол, возраст пациента, длительности терапии, фармакологические свойства и доза антипсихотика [7, 10, 11], хотя некоторые атипичные нейролептики, такие как рисперидон, палиперидон и амисульприд, могут оказывать сильное влияние на уровень пролактина в сыворотке крови при относительно низких дозах [12].

<sup>1</sup> Исследование проведено в рамках выполнения комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8

Различные эффекты нейролептиков, в том числе влияние на секрецию пролактина, обусловлены антагонистическими/частичными агонистическими эффектами на D2-рецептор, скоростью диссоциации от D2-рецептора, степенью серотонинергического ингибирования, способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер, а также наличием генетических полиморфизмов рецепторов-мишеней [13].

Генетические факторы могут играть определяющую роль в межлических различиях терапевтического действия и побочных эффектов нейролептиков [14, 15, 16]. Учёт фармакогенетических особенностей пациента, выявление генетических маркеров, предрасполагающих к развитию тех или иных осложнений терапии, позволит осуществлять выбор класса препаратов и назначаемые дозировки для конкретного пациента, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности антипсихотической терапии шизофрении [17, 18].

Таким образом, целью исследования явилось изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов рецептора дофамина *DRD2*, серотонина *HTR3A* и гена пролактина *PRL* с развитием гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией в зависимости от профиля получаемой терапии.

### Материал и методы

В исследуемую выборку вошло 446 пациента с шизофренией (МКБ-10: F20), которые проходили стационарное лечение в психиатрических клиниках г. Томска и г. Кемерово. Средний возраст пациентов составил  $41,5 \pm 13,4$  года (возрастной диапазон — от 18 до 75 лет). Основными критериями включения для пациентов являлись получение информированного согласия пациента или уполномоченного лица на обследование, клинически верифицированный диагноз согласно МКБ-10, принадлежность к славянскому этносу, отсутствие органических, неврологических расстройств, а также других соматических заболеваний, сопровождающихся повышенным уровнем пролактина.

Для оценки побочного эффекта нейролептической терапии и постановки диагноза гиперпролактинемии было проведено определение концентрации пролактина в сыворотке крови пациентов методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL Test System (Monobind Inc., США).

У обследованных лиц для генетических исследований забирали кровь из локтевой вены в период с 8:00 до 9:00, натощак, в вакуумные пробирки BD Vacutainer с ЭДТА. Полученную кровь использовали для выделения ДНК фенол-хлороформным методом. Генотипирование 7 полиморфных вариантов гена дофамина

рецептора *DRD2* (rs4245147, rs6279, rs6277, rs2283265, rs1076560, rs1076562, rs2734842), 3 полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора *HTR3A* (rs1176713, rs1062613, rs33940208) и однонуклеотидного полиморфизма rs1341239 гена пролактина *PRL* проводилось на приборах SEQUENOM MassARRAY® Analyzer 4 (Agena Bioscience, США), QuantStudio™ 5 Real-Time PCR System и StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics версия 23.0. Для анализа отклонения частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга и сравнения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах использовали критерий  $\chi^2$ . В случае, если в одной из ячеек таблицы сопряженности было менее 5 наблюдений, использовали точный критерий Фишера. Оценка риска развития нейролептической гиперпролактинемии осуществлялась с помощью показателя отношения шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (95 % CI). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение уровня пролактина в сыворотке крови. В большинстве лабораторий, и согласно современному литературному данным, установлены верхние границы нормы концентрации пролактина в крови: до 20 нг/мл для мужчин и до 25 нг/мл для небеременных, не кормящих женщин. Согласно данному критерию, в исследуемой выборке была диагностирована гиперпролактинемия у 227 пациентов (98 мужчин и 129 женщин), группу пациентов с нормальным уровнем пролактина составили 219 человек. Клинико-демографическая характеристика и различия исследуемых групп пациентов с гиперпролактинемией и без данного осложнения представлены в ранее опубликованной статье [19].

Известно, что наибольший риск возникновения нейролептической гиперпролактинемии представляет терапия антипсихотиками первого поколения, за счет блокады дофаминовых D2-рецепторов, однако нейролептики второго поколения, которые блокируют как дофаминовые, так и серотониновые рецепторы, также часто увеличивают секрецию пролактина.

В исследуемой выборке пациентов терапию типичными нейролептиками принимал 191 пациент, у 51,3 % пациентов (98 человек) была выявлена гиперпролактинемия. На фоне терапии атипичными нейролептиками ( $n=176$ ) гиперпролактинемия диагностирована у 96 человек (54,5 %), из них 59 пациентов с установленной рисперидон-индуцированной гиперпролактинемией.

Распространенность гиперпролактинемии при комбинации типичных и атипичных препаратов в терапии 79 пациентов составила 41,8 %.

В связи с тем, что на вероятность развития нейролептической гиперпролактинемии влияют фармакологические свойства антипсихотика, был проведен анализ исследуемых генетических маркеров с гиперпролактинемией в зависимости от применяемой антипсихотической терапии.

При сравнении групп пациентов с гиперпролактинемией и без данного осложнения, принимающих терапию типичными нейролептиками связь с побочным эффектом показана для маркеров гена дофаминового рецептора *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560) и гена *PRL* (rs1341239).

Носительство аллелей полиморфных вариантов rs6277\*Т (OR 1,58; 95 % CI: 1,05 — 2,37;  $\chi^2 = 4,87$ ;  $p = 0,028$ ), rs2283265\*G (OR 1,73; 95 % CI: 1,04 — 2,87;  $\chi^2 = 4,50$ ;  $p = 0,034$ ) и rs1076560\*С (OR 2,00; 95 % CI: 1,18 — 3,40;  $\chi^2 = 6,67$ ;  $p = 0,010$ ) повышает риск развития гиперпролактинемии на фоне терапии антипсихотиками первого поколения. Ассоциация с нейролептической гиперпролактинемией выявлена для генотипов ( $\chi^2 = 7,02$ ;  $p = 0,030$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 4,87$ ;  $p = 0,028$ ) функционального поли-

морфного варианта rs1341239 гена *PRL*. Аллель G (OR 1,59; 95 % CI: 1,05 — 2,40) и генотип GG (OR 2,29; 95 % CI: 1,18–4,47) являются рисковыми в отношении развития изучаемого побочного эффекта терапии.

В механизме развития гиперпролактинемии, индуцированной приемом антипсихотиков второго поколения, показана роль однонуклеотидного полиморфизма rs1176713 гена *HTR3A* ( $\chi^2 = 4,24$ ;  $p = 0,040$ ). В группе пациентов с изучаемым нейроэндокринным побочным эффектом выше частота аллеля Т (OR 1,73; 95 % CI: 1,02–2,93) и генотипа ТТ (OR 1,99; 95 % CI: 1,02–3,87). Ассоциаций исследуемых маркеров с развитием гиперпролактинемии при комбинированной фармакотерапии выявлено не было.

### Выводы

В настоящем фармакогенетическом исследовании впервые выявлены маркеры, участвующие в развитии гиперпролактинемии на фоне терапии типичными *DRD2* (rs6277, rs2283265, rs1076560), *PRL* (rs1341239) и атипичными *HTR3A* (rs1176713) антипсихотиками. Для улучшения клинического эффекта и безопасности фармакотерапии шизофрении, необходимо дальнейшее изучение генетических факторов, определяющих фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet*. — 2016. — Vol. 388. — № 10039. — P. 86–97.
- Stępnicki P., Kondej M., Kaczor A.A. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia // *Molecules*. — 2018. — Vol. 23(8). — P. 2087.
- Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2023. — № 1(118). — С. 5–13.
- Lu Z., Sun Y., Zhang Y., Chen Y., Guo L., Liao Y., Kang Z., Feng X., Yue W. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis // *Transl. Psychiatry*. — 2022. — Vol.12(1). — P. 67.
- Мосолов С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу // *Современная терапия психических расстройств*. — 2018. — № 4. — С. 41–49.
- Kapur S., Zipursky R., Jones C., Remington G., Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 157. — P. 514–520.
- Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Тигунцев В.В., Бойко А.С., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия у больных шизофренией: социальные, клинические, иммунологические и терапевтические особенности. — Томск: Изд-во ООО «Интегральный Переплет». — 2019. — С.108.
- Bostwick J.R., Guthrie S.K., Ellingrod V.L. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Pharmacotherapy*. — 2009. — Vol.29(1). — P. 64–73.
- González-Rodríguez A., Labad J., Seeman M.V. Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia in aging populations: Prevalence, implications, prevention and management // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2020. — Vol.101. — P. 109941.
- 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.
- Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Yu., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Semke A.V., Bokhan N.A., Agarkov A.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Identification of 5-hydroxytryptamine receptor gene polymorphisms modulating hyperprolactinaemia in antipsychotic drug-treated patients with schizophrenia // *World Journal of Biological Psychiatry*. — 2017. — Vol. 18. — № 3. — P. 239–246.
- 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. — Т. 2. — № 103. — С. 90–97.
- Gupta S., Lakshmanan D., Khastgir U., Nair R. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia // *BJPsych. Advances*. — 2017. — Vol. 23(4). — P. 278–286.
- Arranz M.J., Salazar J., Hernández M.H. Pharmacogenetics of antipsychotics: Clinical utility and implementation // *Behav Brain Res*. — 2021. — Vol. 401. — P. 113058.

15. 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 // *PhysiolPharmacol.* — 2017. — Vol. 21. — № 1. — P. 25–33.
16. Гареева А.Э. Особенности действия нейролептиков. Фармакогенетические исследования // *Физиология человека.* — 2018. — Т. 44. — № 6. — С. 115–129.
17. Иванова С.А., Османова Д.З., Бойко А.С., Пожидаев И.В., Федоренко О.Ю., Вялова Н.М., Полтавская Е.Г., Тигунцев В.В., Фрейдin М.Б., Корнетова Е.Г., Семке А.В. Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* — 2018. — № 2. — С. 21–27.
18. 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. — С. 2–13.
19. Падерина Д.З., Тигунцев В.В., Стегний В.Н. Аллельные варианты генов DRD2 и COMT и антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия у больных шизофренией // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и Технические Науки.* — 2020. — №1. — С. 201–204.

© Падерина Диана Закировна (osmanovadiana@mail.ru); Иванова Светлана Александровна (ivanovaniipz@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»