

УДК 616.895.8:615.03:577.175.328

Для цитирования: 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): 21–27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-21-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-21-27)

Антипсихотик-индуцированная гиперпролактинемия: фармакогенетические аспекты

Иванова С.А.¹, Османова Д.З.^{1,2}, Бойко А.С.¹, Пожидаев И.В.^{1,2}, Федоренко О.Ю.¹, Вялова Н.М.¹, Полтавская Е.Г.¹, Тигунцев В.В.¹, Фрейдин М.Б.³, Корнетова Е.Г.¹, Семке А.В.¹

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томский НИМЦ) Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ) Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 33

³ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ медицинской генетики Томский НИМЦ) Россия, 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10

РЕЗЮМЕ

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия при приеме антипсихотических средств изучена недостаточно. Целью работы является изучение полиморфных вариантов фармакодинамических и фармакокинетических генов при антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. Было проведено комплексное клиническое и молекулярно-генетическое исследование 446 больных шизофренией, получающих антипсихотическую терапию. Генотипирование проводилось по полиморфным вариантам генов *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *GSTP1*. Выявлены ассоциации полиморфизмов генов серотониновых рецепторов *HTR2A* (rs6312) и *HTR2C* (rs12858300, rs569959) с развитием гиперпролактинемии. На основе результатов генотипирования и анализа клинических данных разработана фармакогенетическая панель, которую можно использовать в качестве биологических предикторов развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении. Полученные результаты исследований показывают, что полиморфные особенности генов нейромедиаторных рецепторов и системы цитохромов являются важным звеном патогенеза побочных эффектов, наблюдаемых на фоне антипсихотической терапии, у больных шизофренией. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется изучение генов, гипотетически задействованных в механизмах возникновения гиперпролактинемии: транспортеров лекарственных средств, генов антиоксидантных ферментов и генов нейротрофических факторов.

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

ВВЕДЕНИЕ

Основным методом лечения шизофрении является антипсихотическая терапия, которая улучшает долгосрочный прогноз заболевания и способствует переходу в состояние ремиссии [1]. Кроме основного клинического действия антипсихотики обладают широким спектром побочных эффектов, осложняющих течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных и когнитивных расстройств, приводя к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшая качество жизни и являясь причиной отказа пациентов от терапии [2, 3, 4, 5].

Одним из распространенных нежелательных явлений антипсихотической терапии является гиперпролактинемия (ГП) [6, 7]. Повышение уровня пролактина, секреция которого, как известно, должна постоянно находиться под ингибирующим контролем дофамина, закономерно возникающее при назначении антипсихотических (антидофаминовых) лекарственных средств, является нежелательным последствием [8, 9]. Преходящие побочные клинические

эффекты сводятся к возникновению лактации, нарушениям менструального цикла у женщин, кожным проявлениям, психопатологическим состояниям ангедонии. Риском возникновения отдаленных побочных эффектов является возможный остеопороз и значимый рост вероятности онкологической патологии [9].

Особая роль в патогенезе развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности развития осложнений у многих пациентов [1, 4, 10, 11, 12, 13].

По результатам фармакогенетических исследований наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств [14, 15, 16, 17]. Экспрессия различных аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты системы цитохромов P450, приводит к синтезу форм с измененной активностью, что может быть причиной как замедления, так и ускорения метабо-

лизма лекарственных соединений [15].

Идентификация у больных соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики лекарственного препарата, позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данный препарат и корректировать схему лечения, значительно повышая его эффективность и безопасность.

Генами-мишенями действия психотропных препаратов являются гены нейротрансмиттерных рецепторов. Так, например, развитие тех или иных клинических эффектов блокады D₂-рецепторов зависит от воздействия на различные дофаминергические пути в центральной нервной системе (ЦНС). Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в нигростриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты, в туберо-инфундибулярном тракте – за гиперпролактинемия [18].

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализированно подойти к выбору лекарственных средств и режима их дозирования, а в некоторых случаях и к тактике ведения пациентов. Подобные подходы лежат в основе персонализированной медицины [19]. Учитывая вышесказанное, проблема диагностики и коррекции нежелательных эффектов является крайне актуальной как на этапе купирования продуктивной симптоматики, так и в процессе длительного применения психотропных препаратов. Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важнейших задач фундаментальной медицины на современном этапе [20, 21, 22].

Цель исследования – изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов нейромедиаторных рецепторов и системы цитохромов с развитием лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 446 больных шизофренией (224 женщины и 222 мужчины), проходивших курс лечения в клиниках НИИ психического здоровья. Диагностическая оценка и клиническая верификация проводилась врачами-психиатрами, пациентам установлен диагноз шизофрения (F20) согласно МКБ-10. Средний возраст пациентов составил 41,5±13,4 года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет). Средний возраст мужчин составил 37,8±11,9 года, женщин – 45,2±13,9 года. Длительность заболевания в общей группе больных шизофренией была 15,4±1,5 года, в группе мужчин – 13,1±10,0 года, в группе женщин – 17,6±12,5 года.

Клиническая симптоматика оценивалась по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI), шкале оценки побочного действия (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale – UKU).

На всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания

больного шизофренией.

Для оценки побочного эффекта гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне нейролептической терапии проведено определение концентрации пролактина в сыворотке крови, взятой утром натощак, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов PRL TestSystem (Monobind Inc., США). Гиперпролактинемия диагностируется при концентрации пролактина в сыворотке крови выше 20 нг/мл у мужчин и выше 25 нг/мл у женщин [23].

ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Проведено генотипирование 57 полиморфизмов генов группы «фармакодинамических полиморфизмов» (нейромедиаторных рецепторов серотонина (*HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*) и дофамина (*DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*) и 9 полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации, участвующих в метаболизме лекарственных средств – гены систем детоксикации ксенобиотиков первой системы цитохромов P450 (*CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*) и второй системы глутатион-S-трансферазы (*GSTP1*) фаз реакций с использованием генетических анализаторов StepOnePlus (Applied Biosystems, США) и The Mass ARRAY® System (Agena Bioscience, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 20.0 и программы R, используя пакет SNPAssoc [24]. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Об ассоциации разных генотипов с развитием заболевания судили по величине отношения шансов («odds ratio» – OR). Выборки проверялись на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для независимых выборок при распределении, отличающемся от нормального, достоверность различий определяли по U-критерию Манна–Уитни с вычислением медианы и квартилей (Me (Q1 – Q3)). Проведен анализ с помощью построения моделей логистической регрессии, включающих побочный эффект терапии (гиперпролактинемия), в качестве зависимой переменной и полиморфизмов в качестве предикторов. В модели также включили возраст, пол, длительность заболевания, курение, статус ведущей симптоматики и среднюю дозу получаемых антипсихотических препаратов, выраженную в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq), в качестве ковариат. Проанализированы три генотипические модели: лог-аддитивная, рецессивная и доминантная. Для коррекции p-значений на множественные сравнения исполь-

зовали поправку Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперпролактинемия была диагностирована у 227 пациентов, получающих антипсихотическую

терапию. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Демографические и клинические признаки исследованных больных шизофренией с гиперпролактинемией и без побочных эффектов			
Признак	Больные с ГП (n=227)	Больные без ГП (n=219)	p-value
Возраст (M±SD), лет	49,19±13,19	42,94±13,56	0,031
Мужчины/Женщины	98/129	123/96	0,006
Доза антипсихотика, CPZeq	400 (225;750)	400 (280;750)	0,074
Длительность заболевания, лет	11,0 (4,0; 22,0)	14,0 (8,0; 22,0)	0,041

Примечание. ГП – гиперпролактинемия; CPZeq – хлорпромазиновый эквивалент. p – уровень статистической значимости различий при сравнении показателей.

Таблица 2

Характеристика исследованных больных шизофренией				
Показатель	Суммарная выборка	Мужчины	Женщины	p-value*
Количество	446	221	225	–
Возраст (M±SD), лет	42,1±12,4	37,8±11,9	45,2±13,9	2,6e-8
Гиперпролактинемия, +/-	227/219	98/123	129/96	0,008
Длительность заболевания, Ме (Q1 – Q3), лет	13 (6; 22)	11 (5; 18)	15 (7; 26)	<0,0001
Курение, +/-/?	259/179/8	173/46/2	86/133/6	2,2e-16
CPZeq, Ме (Q1 – Q3)	425 (240; 750)	500 (300; 750)	372 (200; 750)	0,003

Примечание. * – тест Манна-Уитни для количественных признаков и χ^2 – для качественных признаков с целью сравнения показателей у мужчин и женщин; CPZeq – хлорпромазиновый эквивалент.

Анализ генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4* в группе больных шизофренией показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изученных генов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. При проведении сравнения частот генотипов генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4* между группами пациентов с гиперпролактинемией и без неё статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически значимые результаты были получены для полиморфного варианта rs6312 ($\chi^2=4,685$; $p=0,030$) гена *HTR2A* в группе женщин с шизофренией. В связи с тем, что ген серотонинового рецептора *HTR2C* расположен на X-хромосоме, статисти-

ческий анализ полиморфизмов этого гена выполнен отдельно для мужчин и женщин.

Обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs12858300 ($\chi^2=9,429$; $p=0,002$) с гиперпролактинемией у женщин. Для варианта rs569959 гена *HTR2C* у мужчин получены статистически значимые результаты ($\chi^2=6,284$; $p=0,043$) (рис. 1).

Нами не было выявлено статистически значимых результатов, которые бы позволили предположить участие полиморфных вариантов генов *HTR3A*, *HTR3B* и *HTR6* в развитии гиперпролактинемии у больных шизофренией.

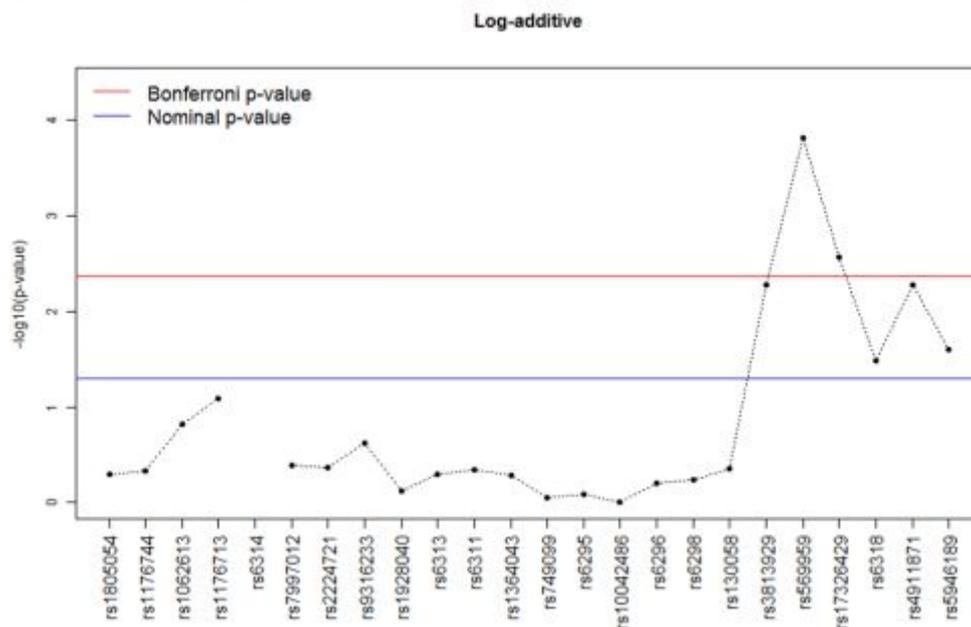


Рисунок 1. P-значения ($-\log_{10}$) для лог-аддитивных моделей ассоциаций полиморфизмов генов серотониновых рецепторов и гиперпролактинемии у больных шизофренией

Проведен анализ ассоциаций гиперпролактинемии с гаплотипами X-хромосомы с учетом ковариат в общей выборке, а также у мужчин и женщин по отдельности. Наиболее выраженная ассоциация с ГП установлена для гаплотипа TGAGGT. Также можно отметить тенденцию к ассоциации с гаплотипом CGGCAC. В обоих случаях в гаплотипе присутствует аллель G полиморфизма rs569959, для которого показана ассоциация с ГП при анализе отдельных полиморфизмов. При этом наиболее статистически значимая ассоциация показана для сочетания rs569959*G и rs17326429*A, для которого установлена ассоциация с гиперпролактинемией, очень близкая к статистически значимой. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ассоциации гиперпролактинемии с гаплотипами X-хромосомы, характеризующимися полиморфизмами rs569959 и rs17326429.

Ассоциации полиморфных вариантов генов системы цитохромов P450 – *CYP1A2* (rs2069521, rs762551), *CYP2D6**3 (rs35742686) и полиморфного варианта Val105 (rs1695) гена *GSTP1* с развитием ГП у больных шизофренией не выявлены. При сравнении групп больных с гиперпролактинемией и без неё выявлена ассоциация полиморфизма гена *CYP2D6* (rs3892097) с развитием ГП у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии ($\chi^2=2,1$, $p<0,005$). Можно сделать вывод о протективной значимости генотипа TT полиморфизма rs3892097 в отношении развития ГП у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии (OR=0,75; 95% CI: 0,634-0,887; $p=0,0008$).

На основе полученных результатов была разработана молекулярно-генетическая панель для предсказания риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. На первом этапе был проведен регрессионный анализ с гиперпролактинемией в качестве зависимой дихотомической переменной и полиморфизмами в качестве факторов. После расчета регрессионной модели выбрали предикторы с p -value не более 0,01; 0,05; 0,1; 0,15; 0,20; 0,25; 0,30; 0,35; 0,40 и 0,50 и проводили смешанный дискриминантный анализ с последующей кроссвалидацией для выбранных предикторов. Наилучший набор предикторов устанавливали на основании результатов переклассификации пациентов. Для итоговой модели рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, положительное и отрицательное предсказательные значения. Кроме анализа моделей, включающих только генетические данные, был проведен анализ моделей, включающих, наряду с полиморфизмами, другие признаки: пол, возраст, длительность заболевания, CPZeq.

В разработанную фармакогенетическую панель, которую можно использовать в качестве биологических предикторов развития антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии при шизофрении, вошли полиморфные варианты rs1176744

(*HTR3B*), rs10042486 (*HTR1A*), rs936461 (*DRD4*), rs134655 (*DRD2*), rs179997 (*ATXN1*), rs1076562 (*DRD2*), rs3773678 (*DRD3*), rs167771 (*DRD3*), rs1587756 (*DRD3*), rs3892097 (*CYP2D6**4), а также женский пол и молодой возраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методология проведенных исследований основана на классических подходах к проведению фармакогенетических работ, которые связаны с изучением групп генов, отвечающих за фармакокинетику (в основном это гены системы цитохромов, участвующих в метаболизме лекарственных средств) и фармакодинамику (в основном это гены мишени действия фармакологических средств; в случае антипсихотических препаратов это гены дофаминовых и серотониновых рецепторов). Перспективными направлениями дальнейших исследований представляются новые подходы к фармакогенетическим исследованиям антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией на основе изучения генов, гипотетически задействованных в механизмах ее возникновения.

Согласно современным зарубежным трендам выполнения фармакогенетических проектов, 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 *MDR1*, кодирующий белок P-гликопротеин (Pgp). Pgp является белком-переносчиком лекарственных средств с высокой специфичностью, который соединяется с лекарственным веществом и проникает вместе с ним через плазматическую мембрану внутрь клетки. Показано, что от его активности зависит концентрация лекарственного препарата в мозге, так как проникновение через гематоэнцефалический барьер определяется этим белком.

В качестве генов мишеней для психотропных средств, кроме генов нейромедиаторных рецепторов, рассматриваются гены, кодирующие ферменты синтеза и метаболизма нейромедиаторов дофамина и серотонина (*COMT*, *MAO-A*, *MAO-B*, *TPH1*, *TPH2*).

Активация окислительного стресса и нарушение активности антиоксидантных ферментов рассматривается как неспецифический компонент патогенеза психических расстройств и побочных эффектов фармакотерапии, что предполагает наличие возможных ассоциаций генов, кодирующих антиоксидантные ферменты. Полиморфизмы генов нейропротективных систем и киназ, участвующих в регуляции нейрональных процессов, выдвинуты на роль фармакогенетических маркеров побочных эффектов при шизофрении.

Дальнейшее выявление полиморфных вариантов генов, обладающих предрасполагающим или протективным эффектами, и валидизация молекулярно-генетических панелей риска развития лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии при шизо-

френи перспективны для разработки персонализированной терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» и гранта РФФИ № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование с участием людей проведено с соблюдением принципов Хельсинской декларации ВМА (Протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 80 от 22 июня 2015 г).

ЛИТЕРАТУРА

- Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor JJ.Jr., Oka-sha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischacker W.W., Moeller H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. *Schizophrenia Research*. 2008. 100 (1–3): 20–38. doi:10.1016/j.schres.2007.11.033
- Мосолов С.Н., Рывкин П.В., Сердитов О.В., Ладженский М.Я., Потапов А.В. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008. 18 (3): 75–90.
- 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
- Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. 77 (4): 654–672. doi:10.1111/bcp.12312
- Moore T.J., Furberg C.D. The Harms of Antipsychotic Drugs: Evidence from Key Studies. *Drug Safety*. 2017. 40 (1): 3–14. doi:10.1007/s40264-016-0475-0
- Городец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством в условиях современной антипсихотической терапии (клинико-биохимическое исследование): автореф. дис. ... д.м.н. М., 2007: 50.
- Корнетова Е.Г., Иванова С.А., Семке А.В., Бородок Ю.Н., Бойко А.С. Гиперпролактинемия как побочный эффект антипсихотической терапии больных шизофренией: пособие для врачей. Томск, 2015: 28.
- Tsuboi T., Bies R.R., Suzuki T., Mamo D.C., Pollock B.G., Graff-Guerrero A., Mimura M., Uchida H. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. 45: 178–182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.010
- De Hert M., Detraux J., Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014. 13(5): 605–624. doi: 10.1517/14740338.2014.906579
- Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Kor-netova E.G., Rakhmazova L.D., Wilffert B., Loonen A.J. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*. 2017. 182: 110–114. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.029
- 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
- Alladi C.G., Mohan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S., Subramanian K. Risperidone-Induced Adverse Drug Reactions and Role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C/T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2017. 8 (1): 28–32. doi: 10.4103/jpp.JPP_197_16
- 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.
- Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатев И.В., Кукуес В.Г. Клиническая фармакогенетика / под ред. В.Г. Кукуеса, В.П. Бочкова. М., 2007: 248.
- Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011. 25 (11): 933–969. doi: 10.2165/11595380-000000000-00000
- Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M., Voronina E.N., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Ivanov M.V., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. 160(5): 687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4
- Gong L., Zhang C.M., Lv J.F., Zhou H.H., Fan L. Polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase and its effect on drug metabolism and efficacy. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017. 27(9): 337–346. doi: 10.1097/FPC.0000000000000297
- Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013. 18 (1): 15–20.
- Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmüller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations-ready for clinical practice? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2005; 4 (8): 639–647. doi: 10.1038/nrd1801
- 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.
- Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Луен А. Фармакогенетика tardивной дискинезии. Томск, 2015: 120.
- Ивашенко Д.В., Кибитов А.О., Сычев Д.А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении. *Психическое здоровье*. 2017. 15 (2): 91–95.
- 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. 28 (5): 421–453. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3
- Gonzalez J.R., Armengol L., Sole X., Guino E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNP assoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007. 23 (5): 654–655. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025

Поступила в редакцию 5.02.2018

Утверждена к печати 2.04.2018

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. лабораторией молекулярной генетики и биохимии.

Османова Диана Закировна, аспирант НИ ТГУ, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Бойко Анастасия Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Пожидаев Иван Вячеславович, аспирант НИ ТГУ; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Федоренко Ольга Юрьевна, д.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Вялова Наталья Михайловна, к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Полтавская Евгения Григорьевна, к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Тигунцев Владимир Владимирович, аспирант.

Фрейдин Максим Борисович, д.б.н., с.н.с. лаборатории популяционной генетики.

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., в.н.с. отделения эндогенных расстройств.

Семке Аркадий Валентинович, д.м.н., проф., зам. директора по научной и лечебной работе, зав. отделением эндогенных расстройств.

✉ Иванова Светлана Александровна, ivanovaniipz@gmail.com

УДК 616.895.8:615.03:577.175.328

For citation: Ivanova S.A., Osmanova D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Fedorenko O.Yu., Vyalova N.M., Poltavskaya E.G., Tiguntsev V.V., Freidin M.B., Kornetova E.G., Semke A.V. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pharmacogenetic aspects. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry* 2018; 2 (99): 21–27. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2\(99\)-21-27](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-2(99)-21-27)

Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: pharmacogenetic aspects

Ivanova S.A.¹, Osmanova D.Z.^{1,2}, Boiko A.S.¹, Pozhidaev I.V.^{1,2}, Fedorenko O.Yu.¹, Vyalova N.M.¹, Poltavskaya E.G.¹, Tiguntsev V.V.¹, Freidin M.B.³, Kornetova E.G.¹, Semke A.V.¹

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University
Lenin Avenue 36, 634050, Tomsk, Russian Federation

³ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Embankment of River Ushaika 10, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The pathogenesis of the development of drug-induced disorders against the background of taking antipsychotic drugs was not studied enough. The aim of the work was to study polymorphic variants of pharmacodynamic and pharmacokinetic genes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. A comprehensive clinical and molecular genetic study was conducted in 446 patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment. Genotyping was carried out on polymorphic variants of genes *HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *CYP1A2*1F*, *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*6*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, *CYP2C19*2*, *GSTP1*. The associations were revealed of polymorphisms of the genes of serotonin receptors *HTR2A* (rs6312) and *HTR2C* (rs12858300, rs569959) with the development of hyperprolactinemia. Based on the results of genotyping and analysis of clinical data a pharmacogenetic panel was developed that could be used as biological predictors of the development of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in schizophrenia. The results of the research showed that the polymorphic characteristics of the genes of neurotransmitter receptors and the cytochrome system are an important link in the pathogenesis of side effects observed against the background of antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. Perspective directions of further research are the studies of genes that hypothetically involved in the mechanisms of the onset of hyperprolactinemia: drug transporters, genes of antioxidant enzymes and genes of neurotrophic factors.

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

REFERENCES

- Tandon R., Belmaker R.H., Gattaz W.F., Lopez-Ibor JJ.Jr., Okasha A., Singh B., Stein D.J., Olie J.P., Fleischhacker W.W., Moeller H.J. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia; Section of Pharmacopsychiatry, World Psychiatric Association. *Schizophrenia Research*. 2008. 100 (1–3): 20–38. doi:10.1016/j.schres.2007.11.033
- Mosolov S.N., Ryvkin P.V., Serditov O.V., Ladyzhensky M.Ya., Potapov A.V. Metabolicheskie pobochnyye efekty sovremennoy antipsihoticheskoj farmakoterapii [Metabolic side effects of modern antipsychotic pharmacotherapy]. *Social'naja i klinicheskajapsihiatrija – Social and Clinical Psychiatry*. 2008; 18(3): 75–90 (in Russian).
- 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
- Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014. 77 (4): 654–672. doi:10.1111/bcp.12312
- Moore T.J., Furberg C.D. The Harms of Antipsychotic Drugs: Evidence from Key Studies. *Drug Safety*. 2017. 40 (1): 3–14. doi:10.1007/s40264-016-0475-0
- Gorobets L.N. Neuroendokrinnye disfunkcii u bol'nyh shizofreniej I shizoafektivnym rasstrojstvom v uslovijah sovremennoj antipsihoticheskoj terapii (kliniko-biohimicheskoe issledovanie) [Neuroendocrine dysfunctions in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in modern antipsychotic therapy (clinical and biochemical study)]: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moskva, 2007: 50 (in Russian).
- Kornetova E.G., Ivanova S.A., Semke A.V., Borodyuk Yu.N., Boiko A.S. Giperprolaktinemija kak pobochnyj effect antipsihoticheskoj terapii bol'nyh shizofreniej [Hyperprolactinemia as a side effect of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia] / posobie dlja vrachej. Tomsk, 2015: 28 (in Russian).
- Tsuboi T., Bies R.R., Suzuki T., Mamo D.C., Pollock B.G., Graff-Guerrero A., Mimura M., Uchida H. Hyperprolactinemia and estimated dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. 45: 178–182. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.010
- De Hert M., Detraux J., Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014. 13(5): 605–624. doi: 10.1517/14740338.2014.906579
- 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. Prolactin gene polymorphism (-1149 G/T) is associated with hyperprolactinemia in patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Schizophrenia Research*. 2017. 182: 110–114. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.029
- 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
12. Alladi C.G., Mohan A., Shewade D.G., Rajkumar R.P., Adithan S., Subramanian K. Risperidone-Induced Adverse Drug Reactions and Role of DRD2 (-141 C Ins/Del) and 5HTR2C (-759 C/T) Genetic Polymorphisms in Patients with Schizophrenia. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2017. 8 (1): 28–32. doi: 10.4103/jpp.JPP_197_16
 13. 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.
 14. Sychev D.A., Ramenskaja G.V., Ignatyev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaja farmakogenetika [Clinical pharmacogenetics] / Pod red. V.G. Kukesa, V.P. Bochkova. Moscow, 2007: 248 (in Russian).
 15. Arranz M.J., Rivera M., Munro J.C. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011. 25(11): 933–969. doi: 10.2165/11595380-000000000-00000
 16. Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M., Voronina E.N., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Ivanov M.V., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. 160(5): 687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4
 17. Gong L., Zhang C.M., Lv J.F., Zhou H.H., Fan L. Polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase and its effect on drug metabolism and efficacy. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017. 27(9): 337–346. doi: 10.1097/FPC.0000000000000297
 18. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2013. 18 (1): 15–20.
 19. Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmüller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations-ready for clinical practice? *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2005; 4 (8): 639–647. doi: 10.1038/nrd1801
 20. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogeneticheskikh podhodov k personalizirovannoj terapii bol'nyh shizofreniej [The search for biomarkers and the development of pharmacogenetic approaches to personalized treatment of patients with schizophrenia]. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2013; 1: 12–16 (in Russian).
 21. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Bohan N.A., Lunen A. Farmakogenetika tardivnoj diskinezii [Pharmacogenetics of tardive dyskinesia]. Tomsk, 2015: 120 (in Russian).
 22. Ivashhenko D.V., Kibitov A.O., Sychev D.A. Farmakogenetika antipsihotikov na praktike: obzor sovremennoj dokazatel'noj bazy i perspektiv personalizacii farmakoterapii shizofrenii [Pharmacogenetics of antipsychotics in practice: a review of the current evidence base and perspectives of personalization of pharmacotherapy of schizophrenia]. *Psichicheskoe zdorov'e – Mental Health*. 2017. 15(2): 91–95 (in Russian).
 23. 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. 28 (5): 421–453. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3
 24. Gonzalez J.R., Armengol L., Sole X., Guino E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNP assoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007. 23 (5): 654–655. doi: 10.1093/bioinformatics/btm025

Received February 5.2018

Accepted April 2.2018

Ivanova Svetlana A., MD, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Osmanova Diana Z., PhD student of National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation: laboratory assistant of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Boiko Anastasiia S., MD, PhD, researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Pozhidaev Ivan V., PhD student of National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation: laboratory assistant of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Fedorenko Olga Yu., MD, PhD, leading researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Vyalova Natalia M., PhD, senior researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Poltavskaya Eugenia G., MD, PhD, junior researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Tiguntsev Vladimir V., PhD student of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Freidin Maxim B., ScD, senior researcher of the Laboratory of Population Genetics, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Kornetova Elena G., MD, PhD, lead researcher of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russian Federation.

Semke Arkady V., MD, Professor, Deputy Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Head of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

✉ Ivanova Svetlana A., ivanovaniipz@gmail.com