

## Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии

Падерина Д.З.<sup>1,2</sup>, Фрейдин М.Б.<sup>3</sup>, Федоренко О.Ю.<sup>2</sup>, Стегний В.Н.<sup>1</sup>, Иванова С.А.<sup>2</sup>

1 — ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»  
Томск, Россия

2 — Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН  
Томск, Россия

3 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН  
Томск, Россия

Использование антипсихотических средств ассоциировано с повышенным уровнем пролактина. Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия (ГП) имеет не только краткосрочные, но и долгосрочные последствия, которые могут серьезно повлиять на качество жизни пациента. Клинические проявления ГП включают гинекомастию, галакторею, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, бесплодие, а также значимый рост вероятности развития остеопороза и онкологических заболеваний. В развитии данного побочного эффекта антипсихотической терапии участвуют не только экзогенные, но и генетические факторы. Целью данной работы было исследование клинических и молекулярно-генетических факторов развития лекарственно-индуцированной ГП и создание прогностической модели риска развития ГП, которая в перспективе может быть использована для оптимизации и персонализации назначаемой терапии при лечении шизофрении. Исследование проведено в выборке русских, проживающих в Западно-Сибирском регионе России, больных шизофренией (n=446). Средний возраст пациентов составил  $41,5 \pm 13,4$  года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет). Клиническая симптоматика оценивалась по шкалам позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI), оценки побочного действия (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale – UKU), на всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией. На основании содержания гормона пролактина в сыворотке крови были выделены подгруппы пациентов с ГП (n=227) и с нормальным уровнем пролактина (n=219). Выполнен молекулярно-генетический анализ 88 полиморфных вариантов генов серотониновых (*HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*) и дофаминовых (*DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*) рецепторов, дофаминового транспортера *SLC6A3*, переносчика норадреналина *SLC6A2*, системы ферментов цитохромов P450 (*CYP1A2\*1F*, *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *CYP2C19\*2*), катехол-О-метилтрансферазы *COMT*, р-глутатион S-трансферазы *GSTP1*, *ATXN1*, *KREMEN1* и пролактина *PRL*. Получена прогностическая модель с включением генетических маркеров «rs1176744» (*HTR3B*), «rs10042486» (*HTR1A*), «rs936461» (*DRD4*), «rs179997» (*ATXN1*), «rs1076562» (*DRD2*), «rs3773678» (*DRD3*), «rs167771» (*DRD3*), «rs1587756» (*DRD3*), «rs134655» (*KREMEN1*), «rs3892097» (*CYP2D6\*4*), «rs1341239» (*PRL*), «rs4975646» (*SLC6A3*), «rs13333066» (*SLC6A2*), а также негенетических факторов, таких как пол, возраст и доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq). Разработанную фармакогенетическую панель можно рассматривать в качестве биологического предиктора развития антипсихотик-индуцированной ГП при шизофрении до назначения фармакотерапии.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, полиморфные варианты, побочные эффекты, гиперпролактинемия.

**Для цитирования:** Падерина Д.З., Фрейдин М.Б., Федоренко О.Ю., Стегний В.Н., Иванова С.А. Прогностическая модель риска развития гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией на фоне антипсихотической терапии. *Медицинская генетика* 2020; 19(2): 3-10.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.02.3-10

**Автор для корреспонденции:** Падерина Диана Закировна; e-mail: osmanovadiana@mail.ru

**Финансирование:** Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.02.2020.

## Prognostic model of the risk of hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy

Paderina D.Z.<sup>1,2</sup>, Freidin M.B.<sup>3</sup>, Fedorenko O.Yu.<sup>2</sup>, Stegny V.N.<sup>1</sup>, Ivanova S.A.<sup>2</sup>

1 — National Research Tomsk State University  
Tomsk, Russia

2 — Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Tomsk, Russia

3 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Tomsk, Russia

The use of antipsychotics is associated with elevated prolactin levels. Drug-induced hyperprolactinemia (HP) has not only short-term, but also long-term consequences, which can seriously affect the patient's quality of life. Clinical manifestations of HP include gynecomastia, galactorrhea, menstrual irregularities, sexual dysfunctions, infertility, as well as a significant increase in the likelihood of developing osteoporosis and cancer. Not only exogenous, but also genetic factors are involved in the development of this side effect of antipsychotic therapy. The aim of this work was to study the clinical and molecular genetic factors of the development of drug-induced HP and the creation of a prognostic model of the risk of developing HP, which in the future can be used to optimize and personalize the prescribed therapy in the treatment of schizophrenia. The study was conducted in populations of russians with schizophrenia (n = 446), living in the West Siberian region of Russia. The average age of patients was 41,5 ± 13,4 years (18 – 65 age range). Clinical symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Clinical Global Impression scale (CGI), the side effect rating scale (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale – UKU), and a modified version of the card of a standardized description of patient with schizophrenia. Based on the results on the serum prolactin level patients were divided into subgroups: with HP (n = 227) and with normal prolactin levels (n = 219). Molecular genetic analysis of 88 polymorphic variants of serotonin receptors genes (*HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*) and dopamine receptors genes (*DRD1*, *DRD2*, *DRD2 / ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*), dopamine transporter gene *SLC6A3*, noradrenaline transporter gene *SLC6A2*, genes of the cytochrome P450 enzymes (*CYP1A2\*1F*, *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *CYP2C19\*2*), gene of catechol-O-methyltransferase *COMT*, gene of glutathione S-transferase P (*GSTP1*), genes *ATXN1*, *KREMEN1* and prolactin gene *PRL* was performed. A prognostic model was obtained with the inclusion of the genetic markers "rs1176744" (*HTR3B*), "rs10042486" (*HTR1A*), "rs936461" (*DRD4*), "rs179997" (*ATXN1*), "rs1076562" (*DRD2*), "rs3773678" (*DRD3*), "rs167771" (*DRD3*), "rs1587756" (*DRD3*), "rs134655" (*KREMEN1*), "rs3892097" (*CYP2D6\*4*), "rs1341239" (*PRL*), "rs4975646" (*SLC6A3*), "rs1333302" (*SLC6A2*), as well as non-genetic factors such as gender, age and dose of antipsychotic in chlorpromazine equivalent (CPZeq). The developed pharmacogenetic panel can be considered as biological predictors of the development of antipsychotic-induced HP in schizophrenia before the appointment of pharmacotherapy.

**Key words:** pharmacogenetics, polymorphic variants, side effects, hyperprolactinemia

**For citation:** Paderina D.Z., Freidin M.B., Fedorenko O.Yu., Stegny V.N., Ivanova S.A. Prognostic model of the risk of hyperprolactinemia in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *Medical genetics* 2020; 19(2): 3-10. [In Rus].

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.02.3-10

**Corresponding author:** Paderina Diana Zakirovna; **e-mail:** osmanovadiana@mail.ru

**Funding.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant No. 17-29-06035 «New approaches to the pharmacogenetics of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Accepted:** 20.02.2020

### Введение

Гиперпролактинемия (ГП) является многофакторным нейроэндокринным побочным эффектом нейролептиков. Применение антипсихотиков вызывает развитие ГП у 40–80% пациентов с шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию. Клинические проявления ГП включают гинекомастию, галакторею, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, бесплодие, а также значимый рост вероятности развития остеопороза и онкологических заболеваний [1–4].

Исследование генетических факторов, способствующих межиндивидуальным различиям в клинических результатах антипсихотического лечения, является главной задачей фармакогенетики [5–8]. Генетические особенности пациентов могут определять до 95% случаев всех неблагоприятных фармакологических ответов: неэффективность лекарственного средства или нежелательные лекарственные реакции [9, 10].

По результатам фармакогенетических исследований наибольшее клиническое значение имеют аллель-

ные варианты генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств [11–14]. Наследственные изменения метаболической активности ферментов и несбалансированность в их работе обусловлены генетическим полиморфизмом в генах, кодирующих ферменты CYP. Экспрессия различных аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты системы цитохромов P450, приводит к синтезу форм с измененной активностью, что в свою очередь, может быть причиной как повышения скорости выведения лекарственных средств, что является причиной снижения терапевтического эффекта, так и замедления метаболизма, в результате чего повышается вероятность развития побочных эффектов фармакотерапии [15,16]. Имеются публикации, что аллельные варианты генов *CYP2D6\*4* (rs3892097) и *CYP1A2\*F* (rs762551) связаны с экстрапирамидными симптомами и tardивной дискинезией на фоне антипсихотической терапии [17–19].

Множество исследований посвящено роли дофаминергической системы в возникновении побочных эффектов при приёме антипсихотических препаратов. Угнетение дофаминергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе ответственно за развитие собственно антипсихотического эффекта, в nigro-стриальной области – за экстрапирамидные побочные эффекты, в туберо-инфундибулярном тракте – за ГП [20]. В недавнем исследовании Gasso P. с соавт. обнаружена чёткая связь между высоким уровнем пролактина и носительством минорного аллеля полиморфного варианта rs2440390 гена *DRD2* у пациентов с первым эпизодом шизофрении [21]. Другой аллельный вариант гена *DRD2* (rs1800497), был изучен Moon J.J. с соавт. у женщин с шизофренией. У носителей аллеля A1 отмечались повышенный уровень пролактина и высокая частота развития лекарственно-индуцированной ГП [22]. Также показано, что данный полиморфный вариант rs1800497 (*DRD2*) [23], а также rs6280 (*DRD3*) [24] участвуют в развитии tardивной дискинезии.

Рецепторы серотонина являются основной мишенью антипсихотиков второго поколения. В отношении развития побочных эффектов фармакотерапии хорошо изучен ген *HTR2C*. Результаты мета-анализа Sicard M.N. с соавт. показали, что полиморфный вариант -759C/T (rs3813929) гена *HTR2C* влияет на лекарственно-индуцированный набор веса, больший риск наблюдается у носителей аллеля C, который приводит к снижению активности промотора гена [25]. Сообщалось, что аллель -697C гена *HTR2C* ассоциирован с поздней дискинезией [26], однако он является протективным в отношении набора веса на фоне антипсихотической терапии [25]. Также в исследовании Osmanova D.Z. с

соавт. была выявлена связь полиморфных вариантов rs6298 и rs6296 гена *HTR1B* с развитием лекарственно-индуцированной ГП у пациентов, принимающих рисперидон [27].

Выявление ассоциаций полиморфных вариантов генов с развитием побочных эффектов лекарственных средств позволит разработать оптимальную стратегию лечения с учетом индивидуальной чувствительности и генетических особенностей пациента, что отвечает концепции персонализированной медицины. Это позволит в дальнейшем формировать новые методы диагностики и лечения на основе генетических маркеров [28]. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилась разработка прогностической модели риска развития ГП у пациентов с шизофренией на основании клинических и генетических данных.

## Методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 446 русских больных шизофренией, проживающих в Западно-Сибирском регионе России. Формирование групп пациентов для исследования и клиническая верификация диагнозов выполнены на базе отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья (руководитель отделения – д-р мед. наук, профессор А. В. Семке), ОГБУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница» (главный врач – С. М. Андреев) и ГКУЗ КО «Кемеровская областная клиническая психиатрическая больница» (главный врач – к.м.н. В. А. Сорокина).

Исследование проводилось согласно этическим принципам исследований человека и протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья. Клиническая симптоматика оценивалась по шкалам позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI), оценки побочного действия (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale – UKU), на всех пациентов заполнялся модифицированный вариант карты стандартизированного описания больного шизофренией.

Средний возраст пациентов составил  $41,5 \pm 13,4$  года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет). Средний возраст мужчин составил  $37,8 \pm 11,9$  лет, женщин –  $45,2 \pm 13,9$  лет. Длительность заболевания в общей группе больных шизофренией была  $15,4 \pm 11,5$  лет, в группе мужчин  $13,1 \pm 10,0$  лет, в группе женщин  $17,6 \pm 12,5$  лет.

Для оценки побочного эффекта ГП у больных шизофренией на фоне нейролептической терапии про-

ведено определение концентрации пролактина. В качестве исследуемого материала для определения пролактина использована сыворотка крови, получаемая из пробирки с SiO<sub>2</sub> по стандартной методике отделением эритроцитов центрифугированием (30 минут при 1500 об/мин при 40°C), без следов гемолиза. 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 [29].

Генотипирование по изучаемым генам *DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*, *HTR1A*, *HTR1B*, *HTR2A*, *HTR3A*, *HTR2C*, *HTR6*, *SLC6A3*, *SLC6A2*, *CYP1A2\*1F*, *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *CYP2C19\*2*, *COMT*, *GSTP1*, *KREMEN1*, *ATXN1* и *PRL* проводилось в учреждении геномного анализа лаборатории генетики университета Гронингена с использованием The MassARRAY® System by Agena Bioscience™ набором SEQUENOM Consumables iPLEX Gold 384. Для подготовки образцов к определению на SEQUENOM MassARRAY® Analyzer 4 проводили стандартную ПЦР-реакцию, для получения амплификата, далее проводили SAP-реакцию для нейтрализации неинкорпорированных дезоксирибонуклеотид-трифосфатов, и затем проводили непосредственно реакцию iPLEX Gold. Затем образцы дозировались и раскапывались на специальный чип (SpectroCHIP Array) с помощью NanoDispenser RS1000. Чип с образцами загружали в SEQUENOM MassARRAY® Analyzer 4 и анализировали методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Также генотипирование 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, США) с использованием набо-

ров TaqMan Validated SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США) на базе Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета SPSS 23.0. Выборки проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. Статистически значимые различия определяли по t-критерию Стьюдента при нормальном распределении для независимых выборок с вычислением среднего и ошибки среднего. Для анализа количественных признаков при сравнении двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. 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 разработки прогностической модели для предсказания риска развития ГП проводили регрессионный и дискриминантный анализ в программной среде R с использованием ее базовых функций. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В зависимости от содержания гормона пролактина в сыворотке крови все пациенты с шизофренией были разделены на две группы: с ГП и с нормальной концентрацией пролактина (для мужчин – до 20 нг/мл, для женщин – до 25 нг/мл.). Согласно этому критерию у 227 пациентов (основная группа) была диагностирована ГП и у 219 (группа сравнения) её не было. Распространенность ГП в исследуемой выборке составила 50,9 %. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**.

Из **табл. 1** следует, что факторами, повышающими риск развития ГП, являются принадлежность к женскому полу ( $p=0,006$ ), молодой возраст ( $p=0,030$ ) и высокие дозы антипсихотиков ( $p=0,005$ ).

Таблица 1

#### Демографические и клинические признаки исследованных больных шизофренией с ГП и с нормальным уровнем пролактина

Признак		Больные без ГП, n=219	Больные с ГП, n=227	p
Пол	женщины	96 (43,8%)	129 (56,8%)	0,006
	мужчины	123(56,2%)	98 (43,2%)	
Возраст		42,9±13,6	40,2±13,2	0,030
Длительность заболевания		14,0 (8,0; 22,0)	11,0 (4,0; 22,0)	0,036
Доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте		370,5 (200,0;675,0)	500,0 (253,0;750,0)	0,005
Концентрация пролактина, нг/мл		12,9 (8,1; 16,8)	49,6 (32,6;76,3)	$p < 0,001$

Проведен молекулярно-генетический анализ 88 полиморфных вариантов генов серотониновых (*HTR2C*, *HTR3A*, *HTR3B*, *HTR6*, *HTR2A*, *HTR1A*, *HTR1B*) и дофаминовых рецепторов (*DRD1*, *DRD2*, *DRD2/ANKK1*, *DRD3*, *DRD4*), дофаминового транспортера *SLC6A3*, переносчика норадреналина *SLC6A2*, системы ферментов цитохромов P450 (*CYP1A2\*1F*, *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *CYP2C19\*2*), катехол-О-метилтрансферазы *COMT*, р-глутатион S-трансферазы *GSTP1*, *ATXN1*, *KREMEN1* и пролактина *PRL*.

Разработку панели SNP для предсказания риска ГП у пациентов с шизофренией проводили в несколько этапов. Сначала был проведен регрессионный анализ с ГП в качестве зависимой дихотомической переменной и аллельными вариантами в качестве факторов. После расчета регрессионной модели были выбраны 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 проведен смешанный дискриминантный анализ с последующей кроссвалидацией для выбранных предикторов.

Наилучший набор предикторов был установлен на основании результатов переклассификации пациентов. Для итоговой модели рассчитывали показатели чувствительности, специфичности, AUC, положительное и отрицательное предсказательные значения. Предварительно полиморфизмы были отфильтрованы в соответствии с частотой минорного аллеля (5%), отклонением от равновесия Харди-Вайнберга ( $p < 0,05$ ) и уровнем генотипирования (80%). Для проведения регрессионного и дискриминантного анализов гено-

типы были перекодированы в цифровые значения 0, 1, 2 в соответствии с количеством единиц минорного аллеля в генотипе.

Дискриминантная модель с включением только генетических вариантов «rs1176744» (*HTR3B*), «rs10042486» (*HTR1A*), «rs936461» (*DRD4*), «rs179997» (*ATXN1*), «rs1076562» (*DRD2*), «rs3773678» (*DRD3*), «rs167771» (*DRD3*), «rs1587756» (*DRD3*), «rs134655» (*KREMEN1*), «rs3892097» (*CYP2D6\*4*), «rs1341239» (*PRL*), «rs4975646» (*SLC6A3*), «rs13333066» (*SLC6A2*) дает ошибку классификации около 40% и величину AUC 0,647 [0,588 – 0,706] (табл. 2).

Модель, включающая экзогенные факторы, такие как пол, возраст и доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте (CPZeq), имеет величину AUC 0,626 [0,505 – 0,686] и обладает меньшей прогностической силой (Se 0,593; Sp 0,587; diag.acc 0,590) по сравнению с моделью, включающей только однонуклеотидные маркеры.

Наилучшая прогностическая модель получена с включением как генетических вариантов «rs1176744» (*HTR3B*), «rs10042486» (*HTR1A*), «rs936461» (*DRD4*), «rs179997» (*ATXN1*), «rs1076562» (*DRD2*), «rs3773678» (*DRD3*), «rs167771» (*DRD3*), «rs1587756» (*DRD3*), «rs134655» (*KREMEN1*), «rs3892097» (*CYP2D6\*4*), «rs1341239» (*PRL*), «rs4975646» (*SLC6A3*), «rs13333066» (*SLC6A2*), так и других признаков (возраст, пол, доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте). Данная дискриминантная модель дает ошибку классификации около 31% и величину AUC 0,687 [0,631 – 0,745] (табл. 3).

Таблица 2

**Переклассификация пациентов с использованием панели однонуклеотидных маркеров для предсказания риска развития ГП у больных шизофренией**

Генетическая классификация	Клиническая классификация		Показатели эффективности модели [95% ДИ]			
	ГП +	ГП –	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Аккуратность предсказания, diag.acc	AUC
ГП +	97	69	0,613 [0,533–0,690]	0,586 [0,508–0,662]	0,600 [0,544–0,653]	0,647
ГП –	61	98				

Таблица 3

**Переклассификация пациентов с использованием панели однонуклеотидных маркеров и других признаков для предсказания риска развития ГП у больных шизофренией**

Генетическая классификация	Клиническая классификация		Показатели эффективности модели [95% ДИ]			
	ГП +	ГП –	Чувствительность, Se	Специфичность, Sp	Аккуратность предсказания, diag.acc	AUC
ГП +	107	50	0,682 [0,603–0,753]	0,691 [0,614–0,760]	0,686 [0,632–0,736]	0,687
ГП –	51	114				

Положительные и отрицательные предсказательные значения [95% ДИ] для панели однонуклеотидных полиморфизмов для предсказания риска развития ГП у пациентов с шизофренией

Статистика	Частота ГП у пациентов		
	40%	50%	60%
Положительное предсказательное значение	0,595 [0,533–0,654]	0,697 [0,641–0,747]	0,767 [0,720–0,810]
Отрицательное предсказательное значение	0,765 [0,717–0,807]	0,676 [0,619–0,728]	0,591 [0,530–0,650]

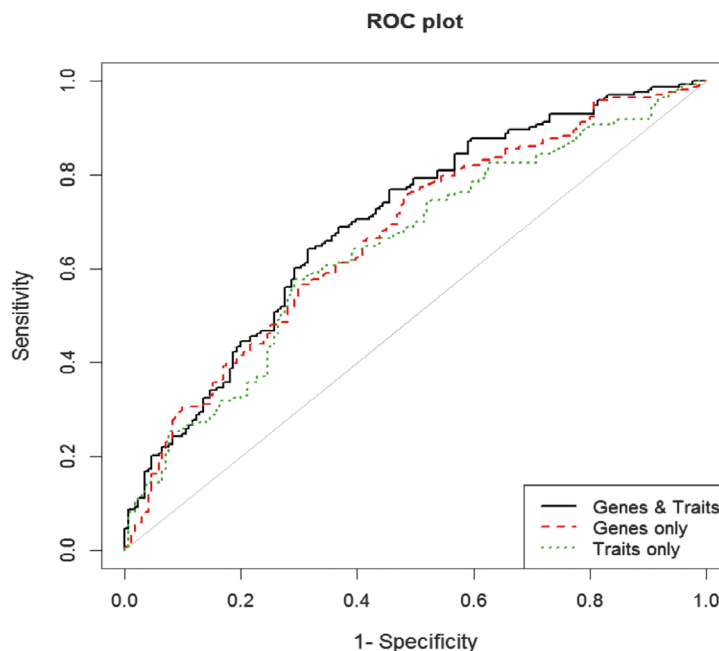


Рис. ROC-кривые для моделей, включающих как генетические, так и негенетические признаки в разных комбинациях.

В зависимости от предполагаемой частоты случаев ГП у 40-60% больных (50% в исследуемой выборке) показатели положительного и отрицательного предсказания варьировали в пределах 0,595–0,767 и 0,591–0,765 соответственно (табл. 4).

В нашем исследовании показано, что не только генетические, но и некоторые демографические и клинические факторы играют важную роль в патогенезе антипсихотик-индуцированной ГП при шизофрении (Рисунок).

Таким образом, полиморфные варианты, входящие в разработанную фармакогенетическую панель, можно рассматривать в качестве биологических предикторов развития антипсихотик-индуцированной ГП при шизофрении до назначения фармакотерапии. При одновременном выявлении у больного шизофренией женского пола и молодого возраста носитель-

ства полиморфных вариантов «rs1176744» (*HTR3B*), «rs10042486» (*HTR1A*), «rs936461» (*DRD4*), «rs179997» (*ATXN1*), «rs1076562» (*DRD2*), «rs3773678» (*DRD3*), «rs167771» (*DRD3*), «rs1587756» (*DRD3*), «rs134655» (*KREMEN1*), «rs3892097» (*CYP2D6\*4*), «rs1341239» (*PRL*), «rs4975646» (*SLC6A3*), «rs13333066» (*SLC6A2*) можно прогнозировать высокий риск развития ГП.

### Список литературы

1. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 22 (2): 70–75. doi: 10.1177/0269881107088439.
2. Горобец Л.Н. Теоретические и практические аспекты психонейроэндокринологии. М. 2012. 212 с.
3. Иванов М.В., Чомский А.Н. Новые подходы к коррекции и профилактике нейроэндокринных нарушений у психически больных в процессе антипсихотической терапии. Методиче-

- ские рекомендации. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2012. 21 с.
4. Корнетова Е.Г., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н., Гончарова А.А., Лобачева О.А., Давыдов А.А., Хардикина С.А., Иванова С.А., Семке А.В. Половые различия в клинических особенностях антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины* 2019; 18(3): 62–71.
  5. Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(4): 654–672. doi: 10.1111/bcp.12312.
  6. Miura I., Zhang J.P., Hagi K., Lencz T., Kane J.M., Yabe H., Malhotra A.K., Correll C.U. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 72:1–10. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.002.
  7. 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. *J Pharmacol Pharmacother* 2017; 8(1): 28–32. doi: 10.4103/jpp.JPP\_197\_16.
  8. Fedorenko O.Y., Loonen A.J.M., 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. *Physiol Pharmacol* 2017; 21(1): 25–33.
  9. Серединин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: МИА. 2004. 303с.
  10. Kalow W. A pharmacogeneticist's look at drug effects and the drug development process: an overview. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(8): 1299–1303. doi: 10.1517/14656566.6.8.1299.
  11. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12(8): 707–747. doi: 10.1038/sj.mp.4002009.
  12. Owen R.P., Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(7): 559–562. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832e0e97.
  13. McDonagh E.M., Wassenaar C., David S.P., Tyndale R.F., Altman R.B., Whirl-Carrillo M., Klein T.E. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P-450, family 2, subfamily A, polypeptide 6. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22(9): 695–708. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283540217.
  14. 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. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(9): 337–346. doi: 10.1097/FPC.0000000000000297.
  15. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с.
  16. 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.
  17. Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M., Walker M.L., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Potkin S.G., Alva G., Kalow W., Macciardi F.M., Kennedy J.L. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5(4): 410–417. doi: 10.1038/sj.mp.4000736.
  18. Sychev D.A., Burashnikova I.S., Kazakov R.E. 1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study. *Drug Metab Pers Ther* 2016; 31: 205–212. doi: 10.1515/dmpt-2016-0027.
  19. 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. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4.
  20. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr* 2013; 18(1): 15–20. doi: 10.1017/s1029852912000752.
  21. Gassó P., Mas S., Bioque M., Cabrera B., Lobo A., González-Pinto A., Díaz-Caneja C.M., Corripio I., Vieta E., Castro-Fornieles J., Sarró S., Mané A., Sanjuan J., Llerena A., Lafuente A., Saiz-Ruiz J., Bernardo M., PEPs Group. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis. *J Psychopharmacol* 2018; 32(6):702–710. doi: 10.1177/0269881118773026.
  22. Moon J.J., An J.M., Shim J.C., Jung D.U., Kong B.G., Kang J.W., Jeon D.W., Kim H.S. Association between drug-induced hyperprolactinemia related adverse events on women schizophrenia patients with DRD2 Taq1 polymorphism. *European Psychiatry* 2016; 33: 101. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.078.
  23. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Müller D.J., Remington G., Kennedy J.L. Meta-analysis of two dopamine D<sub>2</sub> receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 794–795. doi: 10.1038/sj.mp.4002023.
  24. Tsai H.T., North K.E., West S.L., Poole C. The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 57–66. doi: 10.1002/ajmg.b.30946.
  25. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Müller D.J. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2010; 11(11): 1561–1571. doi: 10.2217/pgs.10.123.
  26. Zhang Z.J., Zhang X.B., Sha W.W., Zhang X.B., Reynolds G.P. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7:670–671. doi: 10.1038/sj.mp.4001052.
  27. Osmanova D.Z., Pozhidaev I.V., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Polymorphisms of serotonin receptors and tryptophan hydroxylase genes and risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2019; 29 (6): 391–392.
  28. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. Метаболизм лекарственных средств, научные основы персонализированной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 234 с.
  29. Kelly D.L., Wehring H.J., Earl A.K., Sullivan K.M., Dickerson F.B., Feldman S., McMahon R.P., Buchanan R.W., Warfel D., Keller W.R., Fischer B.A., Shim J.C. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic Elevated prolactin). *BMC Psychiatry* 2013; 13:214. doi: 10.1186/1471-244X-13-214.

## References

1. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 22 (2): 70–75. doi: 10.1177/0269881107088439.
2. Gorobec L.N. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty psihonejroendokrinologii. [Theoretical and practical aspects of psychoneuroendocrinology]. Moscow, 2012. 212 p. (In Russ.)
3. Ivanov M.V., Chomskij A.N. Novye podhody k korektsii i profilaktike nejroendokrinnih narushenij u psihicheski bol'nyh v processe antipsihoticheskoj terapii. Metodicheskie rekomendacii. [New approaches to the correction and prevention of neuroendocrine disorders in mentally ill patients during antipsychotic therapy. Guidelines].

- Saint Petersburg: NIPNI named after V.M. Bekhtereva, 2012. 21 p. (In Russ.)
4. Kornetova E.G., Tiguncev V.V., Kornetov A.N., Goncharova A.A., Lobacheva O.A., Davydov A.A., Hardikova S.A., Ivanova S.A., Semke A.V. Polovye razlichija v klinicheskijh osobnostjakh antipsihotik-inducirovannoj giperprolaktinemii u bol'nyh shizofreniej. [Gender differences in the clinical features of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia]. *Bjulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of Siberian Medicine]* 2019; 18(3): 62–71. (In Russ.)
  5. Reynolds G.P., McGowan O.O., Dalton C.F. Pharmacogenomics in psychiatry: the relevance of receptor and transporter polymorphisms. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77(4): 654–672. doi: 10.1111/bcp.12312.
  6. Miura I., Zhang J.P., Hagi K., Lencz T., Kane J.M., Yabe H., Malhotra A.K., Correll C.U. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 72:1–10. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.002.
  7. 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. *J Pharmacol Pharmacother* 2017; 8(1): 28–32. doi: 10.4103/jpp.JPP\_197\_16.
  8. Fedorenko O.Y., Loonen A.J.M., 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; 21(1): 25–33.
  9. Seredenin S.B. Lekcii po farmakogenetike [Lectures on pharmacogenetics]. Moscow: MIA, 2004. 303 p. (In Russ.)
  10. Kalow W. A pharmacogeneticist's look at drug effects and the drug development process: an overview. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(8): 1299–1303. doi: 10.1517/14656566.6.8.1299.
  11. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12(8): 707–747. doi: 10.1038/sj.mp.4002009.
  12. Owen R.P., Sangkuhl K., Klein T.E., Altman R.B. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(7): 559–562. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832e0e97.
  13. McDonagh E.M., Wassenaar C., David S.P., Tyndale R.F., Altman R.B., Whirl-Carrillo M., Klein T.E. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P-450, family 2, subfamily A, polypeptide 6. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22(9): 695–708. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283540217.
  14. 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. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27(9): 337–346. doi: 10.1097/FPC.0000000000000297.
  15. Kukes V.G., Sychev D.A., Ramenskaja G.V. Klinicheskaja farmakogenetika. [Clinical Pharmacogenetics]. Moscow: GJeOTAR-Media, 2007. 248 p. (In Russ.)
  16. 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.
  17. Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M., Walker M.L., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Potkin S.G., Alva G., Kalow W., Macciardi F.M., Kennedy J.L. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5(4): 410–417. doi: 10.1038/sj.mp.4000736.
  18. Sychev D.A., Burashnikova I.S., Kazakov R.E. 1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study. *Drug Metab Pers Ther* 2016; 31: 205–212. doi: 10.1515/dmpt-2016-0027.
  19. 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. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4.
  20. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectr* 2013; 18(1): 15–20. doi: 10.1017/s1092852912000752.
  21. Gassó P., Mas S., Bioque M., Cabrera B., Lobo A., González-Pinto A., Díaz-Caneja C.M., Corripio I., Vieta E., Castro-Fornieles J., Sarró S., Mané A., Sanjuan J., Llerena A., Lafuente A., Saiz-Ruiz J., Bernardo M., PEPs Group. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis. *J Psychopharmacol* 2018; 32(6):702–710. doi: 10.1177/0269881118773026.
  22. Moon J.J., An J.M., Shim J.C., Jung D.U., Kong B.G., Kang J.W., Jeon D.W., Kim H.S. Association between drug-induced hyperprolactinemia related adverse events on women schizophrenia patients with DRD2 Taq1 polymorphism. *European Psychiatry* 2016; 33: 101. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.078.
  23. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Müller D.J., Remington G., Kennedy J.L. Meta-analysis of two dopamine D<sub>2</sub> receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 794–795. doi: 10.1038/sj.mp.4002023.
  24. Tsai H.T., North K.E., West S.L., Poole C. The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 57–66. doi: 10.1002/ajmg.b.30946.
  25. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L., Müller D.J. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2010; 11(11): 1561–1571. doi: 10.2217/pgs.10.123.
  26. Zhang Z.J., Zhang X.B., Sha W.W., Zhang X.B., Reynolds G.P. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7:670–671. doi: 10.1038/sj.mp.4001052.
  27. Osmanova D.Z., Pozhidaev I.V., Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Polymorphisms of serotonin receptors and tryptophan hydroxylase genes and risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2019; 29(6): 391–392.
  28. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A. Metabolizm lekarstvennyh sredstv, nauchnye osnovy personalizirovannoj mediciny. [Drug metabolism, the scientific basis of personalized medicine]. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 234 p. (In Russ.)
  29. Kelly D.L., Wehring H.J., Earl A.K., Sullivan K.M., Dickerson F.B., Feldman S., McMahon R.P., Buchanan R.W., Warfel D., Keller W.R., Fischer B.A., Shim J.C. Treating symptomatic hyperprolactinemia in women with schizophrenia: presentation of the ongoing DAAMSEL clinical trial (Dopamine partial Agonist, Aripiprazole, for the Management of Symptomatic ELevated prolactin). *BMC Psychiatry* 2013; 13:214. doi: 10.1186/1471-244X-13-214.