

Вклад полиморфного варианта rs6323 гена моноаминоксидазы в формирование нейрорептической гиперпролактинемии при шизофрении

Тигунцев В.В., Семке А.В.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

Введение

Шизофрения – тяжёлое психиатрическое расстройство, от которого страдает примерно 1% населения планеты. Заболевание считается мультифакториальным, однако генетическая составляющая играет немаловажную роль в развитии шизофрении. Это подтверждается фактом, что риск развития обозначенного расстройства у родственников больных в значительной степени выше, чем средний в популяции. После многочисленных исследований был выявлен ряд генов-кандидатов, потенциально участвующих в развитии шизофрении. Значительная их часть вносит вклад в формирование нейромедиаторных систем (дофаминергической, серотонинергической, глутаматергической и др.).

Дофамин – один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы. При его участии реализуется когнитивная сфера деятельности, в особенности процессы мотивации и обучения. Именно с избытком дофамина в мезолимбической системе связывают позитивные симптомы шизофрении, а недостаток его в мезокортикальной системе, как считается, ответственен за негативную симптоматику [1].

Моноаминоксидаза (МАО) – фермент, осуществляющий окислительное дезаминирование катехоламинов. Принципиальная функция МАО – инактивация биологически активных моноаминов как внутренней природы (нейромедиаторы и гормоны), так и внешней (попадающих в организм с пищей, лекарствами или психоактивными веществами). Фермент делится на 2 типа: МАО-А и МАО-В, кодируемые соответствующими генами. Субстратами для МАО-А служат адреналин, норадреналин, гистамин, серотонин, дофамин, а также многие фенилэтиламин и триптамин психотропные вещества. Субстратами МАО-В являются фенилэтиламин и дофамин [2].

Антипсихотическая (нейрорептическая) фармакотерапия по сей день остаётся основным методом лечения шизофрении. Являясь антагонистами дофаминовых рецепторов, нейрорептики снижают его концентрацию в центральной нервной системе. Поскольку дофамин находится в антагонистических отношениях с пролактином, одним из частых побочных эффектов нейрорептиков является увеличение концентрации пролактина, т.н. гиперпролактинемия. Клинически данный показатель проявляется у женщин дисменореей, лактореей, фригидностью, гирсутизмом. У мужчин – эректильной дисфункцией и гинекомастией. Гиперпролактинемия довольно сложна для клинической диагностики, поскольку не имеет патогномичных симптомов, и сильно снижает качество жизни пациентов. Поэтому весьма остро стоит вопрос возможности её прогнозирования.

Таким образом, полиморфные варианты генов МАО-А и МАО-В могут быть ассоциированы с развитием гиперпролактинемии на фоне нейрорептической фармакотерапии шизофрении.

Цель

Изучение вклада полиморфных вариантов генов МАО-А и МАО-В в развитие нейрорептической гиперпролактинемии в славянской популяции Томской области.

Материалы и методы

Было обследовано 476 пациентов славянской национальности Томской области, проходивших курс стационарного лечения в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья ТНИМЦ, Томской клинической психиатрической больнице. Критериями включения пациентов в исследование являлись получение информированного согласия пациента или уполномоченного лица на клинико-биологическое обследование, клинически верифицированные врачами психиатрами диагнозы шизофрении (раздел F20 согласно

международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)); принадлежность к европеоидной расе, отсутствие органических или неврологических расстройств. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол–хлороформным методом. Для исследования побочного эффекта антипсихотической терапии – гиперпролактинемии – была измерена концентрация пролактина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Для генотипирования был выбран SNP *rs6323* в гене MAO-A. Определение аллельных вариантов проводили методом real-time PCR со специфическими праймерами с использованием наборов SNP Genotyping Assay на приборе «StepOnePlus» (США). Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 17.0. Распределение частот генотипов оценивалось при помощи критерия χ^2 , рассчитывался показатель отношения шансов (OR) и 95 % доверительный интервал (95 % CI).

Результаты

Было установлено, что полиморфный вариант *rs6323* в гене MAO-A вносит значительный вклад в развитие гиперпролактинемии у пациентов с шизофренией. ($\chi^2 = 4,33$, $p = 0,04$. Отношение шансов для аллеля G составило 1,36 [95 % CI: 1,02–1,81], что показывает предрасполагающий эффект этого аллеля к развитию гиперпролактинемии. Аллель T обладает протективным эффектом, что подтверждает показатель отношения шансов, равный 0,74 [95 % CI: 0,55–0,98].

Заключение

Полученные данные показывают, что полиморфные варианты гена моноаминооксидазы вносят свой вклад в развитие гиперпролактинемии на фоне нейролептической фармакотерапии шизофрении. Результаты исследования коррелируют с идеями важной роли генетической компоненты в развитии побочных эффектов применения нейролептиков и могут быть использованы в сфере персонализированной медицины для индивидуального дозирования лекарственных препаратов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».

Литература

1. Kumar A., Yadav M., Parle M., Dhingra S., Dhull D.K. Potential drug targets and treatment of schizophrenia. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(3): 277–292.
2. Duncan J., Johnson S., Ou X.M. Monoamine oxidases in major depressive disorder and alcoholism. *Drug Discov Ther*, 2012, 6 (3): 112–22.