

# Полиморфные варианты гена MDR1 и генов цитохромов P450 с лекарственно-индуцированной гиперпролактинемией у больных шизофренией

Пожидаев И.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> – НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

<sup>2</sup> – Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

## Введение

На сегодняшний день нейролептическая терапия является наиболее эффективным средством в борьбе с шизофренией. Лечение больных шизофренией проводится в основном нейролептиками, которые нацелено, действуют на шизофренические расстройства и обладают широким спектром действия. Помимо этого, также существует и ряд побочных эффектов, значительно снижающих эффективность терапии и качество жизни пациентов. Одним из побочных эффектов антипсихотической терапии является лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия. Атипичные антипсихотики в меньшей степени становятся причиной возникновения гиперпролактинемии, чем галоперидол, за исключением рисперидона и амисульприда [1].

В исследовании для нас представляют интерес как цитохромы, так и ген белка множественной лекарственной устойчивости. Pgp – белок переносчик с высокой специфичностью. Исследования *in vitro* показали, что спектр субстратов Pgp включает не только противоопухолевые препараты, но и препараты, используемые для реверсии множественной лекарственной устойчивости, флуоресцентные красители, стероидные гормоны [2]. Субстратами Pgp являются многие широко применяемые лекарственные средства: сердечные гликозиды, блокаторы H1 гистаминовых рецепторов, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты, антипсихотики и другие. Следует отметить, что многие лекарственные средства являются субстратами не только Pgp, но и изофермента цитохрома P 450 (CYP3A4) [3]. Цитохром P 450 имеет множество изоформ – изоферментов. В настоящее время выделено более 1 000 изоферментов цитохрома P 450. Изоферменты цитохрома P 450, по классификации *Nebert D.W.*, принято разделять по гомологии нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства [4].

## Цель

Целью работы является изучение роли полиморфных вариантов генов системы цитохромов и гена белка множественной лекарственной устойчивости в патогенезе развития гиперпролактинемии у больных шизофренией.

## Материалы и методы

Проводили исследование после получения информированного согласия: в исследование включили 446 пациентов, этнически русских, из них 225 женщин и 221 мужчина, средний возраст  $42,1 \pm 1,4$  (от 18 до 77 лет включительно) с диагнозом параноидной шизофрении в соответствии с диагностическими критериями МКБ 10.

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Венозную кровь брали из локтевой вены в период с 8.00 до 9.00 натощак в пробирки фирмы *BD Vacutainer* с антикоагулянтом ЭДТА. Полученную кровь использовали для выделения ДНК.

Определение содержания гормона пролактина в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с использованием набора реагентов PRL Test System. Границы нормальных значений содержания гормона пролактина в крови: для мужчин – до 20 нг/мл, для женщин – до 25 нг/мл.

Для получения ДНК использовался стандартный фенол хлороформный метод.

Генотипирование по выбранным генам проводилось с использованием генетического анализатора The MassARRAY® System by Agena Bioscience, а также ПЦР в реальном времени на QuantStudio 3 (Applied Biosystems) и Biorad CFX-96.

## Результаты

Анализ полиморфизмов генов системы цитохромов Р 450 (*CYP1A2\*1F*, *CYP2D6\*3*, *CYP2D6\*4*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*) и белка множественной устойчивости (*MDR1*) показал, что наблюдаемое распределение генотипов для всех изучаемых генов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

Генотипирование по гену *CYP1A2\*1F* между группами пациентов с гиперпролактинемией и без гиперпролактинемии не выявило статистически значимых ассоциаций по исследуемым полиморфным вариантам (rs206952:  $\chi^2 = 1,326$ ,  $p = 0,249$ ; rs762551:  $\chi^2 = 3,012$ ,  $p = 0,222$ ).

Последующий анализ частот генотипов пациентов с гиперпролактинемией и без неё по цитохромам *CYP2D6\*3* (rs35742686,  $\chi^2 = 0,263$ ,  $p = 0,608$ ), *CYP2D6\*4* (rs3892097,  $\chi^2 = 2,376$ ,  $p = 0,306$ ), *CYP2C19\*3* (rs4986893,  $\chi^2 = 0,482$ ,  $p = 0,487$ ), *CYP2C19\*17* (rs12248560,  $\chi^2 = 0,296$ ,  $p = 0,863$ ), *CYP2C19\*2* (rs4244285,  $\chi^2 = 0,023$ ,  $p = 0,988$ ) также не выявил никаких статистически значимых результатов в пользу гипотезы принадлежности этих полиморфных вариантов к развитию лекарственно-индуцированной гиперпролактинемии.

Заключительным этапом статистического анализа результатов было сравнение частот генотипов полиморфных вариантов rs9282564 гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* ( $\chi^2 = 0,585$ ,  $p = 0,747$ , rs2235015,  $\chi^2 = 2,894$ ,  $p = 0,235$ ), который также не выявил значимых отличий посредством статистического анализа.

## Заключение

Проведённое исследование показало отсутствие ассоциаций исследуемых полиморфизмов генов системы цитохромов с развитием гиперпролактинемии в русской популяции больных шизофренией региона Сибири. Несмотря на то, что пилотное исследование одного полиморфизма rs9282564 гена белка множественной лекарственной устойчивости *MDR1* не позволило получить данных, подтверждающих участие *MDR1* в патогенезе гиперпролактинемии у больных шизофренией, необходимо продолжение дальнейшего поиска ассоциаций других полиморфных вариантов этого потенциального гена-кандидата фармакологического ответа.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ 14-35-00023 «Лаборатория фармакогенетических исследований персонализированной терапии психических и нейродегенеративных расстройств» и РФФИ 17-29-06035 «Новые подходы к фармакогенетике антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии у больных шизофренией».*

## Литература

1. Kovacs L., Kovacs G. Endocrine side effects among psychiatric patients treated with antipsychotics. *Neuropsychopharmacol. Hung.*, 2006, vol. 8, no. 2: 61–66.
2. Bradley G., Ling V. P-glycoprotein, multidrug resistance and tumor progression. *Cancer and Metast. Reviews*, 1994; vol. 13: 223–233.
3. Schwab M., Eichelbaum M., Fromm M.F. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003, vol. 43: 285–307.
4. Nebert D.W., Gonzalez F.J. P450 Genes: Structure, Evolution, and Regulation. *Annual Review of Biochemistry*, 1987, vol. 56: 945–993.