

УДК 615.036.8

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА C939T ГЕНА DRD2 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАННИМ НАЧАЛОМ

<sup>1</sup>Колесниченко Е.В., <sup>1</sup>Барыльник Ю.Б., <sup>2</sup>Голимбет В.Е.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, Саратов, e-mail: elena7610@yandex.ru;

<sup>2</sup>Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Было проведено исследование эффективности различных вариантов шестинедельной антипсихотической терапии у больных шизофренией с ранним началом в зависимости от полиморфизма C939T гена рецептора дофамина D2 (DRD2 ген). Обследовано 142 больных параноидной шизофренией с ранним началом, которые были госпитализированы в психиатрические стационары г. Саратова и Саратовской области (Россия) по поводу обострения психоза. Влияния полиморфизма C939T гена рецептора дофамина D2 на эффективность различных вариантов шестинедельной антипсихотической терапии у больных шизофренией с ранним началом обнаружено не было. Сделан вывод о том, что полиморфизм C939T гена DRD2 не влияет на эффективность антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом, не задействован в патогенезе формирования резистентности к психофармакотерапии у данной категории пациентов и не может быть использован в качестве маркера терапевтического ответа.

**Ключевые слова:** шизофрения с ранним началом, ген DRD2, антипсихотические препараты

## RESEARCH OF INFLUENCE OF C939T POLYMORPHISM OF THE DRD2 GENE ON THE EFFICIENCY OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH EARLY ONSET

<sup>1</sup>Kolesnichenko E.V., <sup>1</sup>Barylnik Y.B., <sup>2</sup>Golimbet V.E.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University named V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: elena7610@yandex.ru;

<sup>2</sup>Mental Health Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

We investigated the efficacy of different variants of six-week antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset depending on C939T polymorphism of the dopamine receptor gene D2 (DRD2 gene). We examined 142 patients with paranoid schizophrenia with early onset who were admitted to psychiatric hospitals of Saratov and Saratov region (Russia) for the exacerbation of psychosis. We did not find influence of C939T polymorphism of DRD2 gene on effectiveness of different variants of six-week antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset. It is concluded that the C939T polymorphism of the dopamine receptor gene D2 is not linked to the effectiveness of antipsychotic treatment in patients with paranoid schizophrenia with early onset, C939T polymorphism of the dopamine receptor gene D2 is not involved in the pathogenesis of the development of resistance to pharmacotherapy in these patients and cannot be used as a marker of therapeutic response.

**Keywords:** schizophrenia with early-onset, the gene DRD2, antipsychotics

Антипсихотические препараты являются препаратами выбора при терапии шизофрении. Эффективность антипсихотических препаратов при лечении шизофрении не вызывает сомнений и подтверждается данными систематических обзоров и мета-анализов. Действие антипсихотиков направлено на снижение дофаминовой активности в мезолимбической системе, приводящей к развитию позитивных симптомов шизофрении. Большинство препаратов из группы антипсихотиков являются антагонистами дофаминовых рецепторов 2 типа (D2-рецепторов).

Несмотря на успехи современной психофармакологии и появление антипсихотиков второго поколения, в психиатрической клинике отсутствуют четкие представления, позволяющие клиницисту прогнозировать формирование ответа на терапию антипсихотиками в каждом отдельном случае. В этой связи трудно переоценить значимость

молекулярно-генетических исследований, являющихся достижением самого последнего времени.

С учетом выдающейся роли дофаминовой системы как мишени для действия антипсихотиков естественная логика исследований сфокусировала интересы научных групп, занятых обнаружением генетических маркеров эффективности этих препаратов, на молекулах-мишенях, представляющих компоненты дофаминовой нейротрансмиссии [2, 8].

Параноидная шизофрения с ранним возрастом начала представляет особый интерес с клинической и генетической точек зрения в связи с рядом клинко-патогенетических особенностей и недостаточной изученностью. В литературе имеют место единичные сообщения о клинко-генетических и фармакогенетических особенностях эндогенных психозов с ранним началом [3, 4, 5].

**Цель исследования:** определение эффективности терапии антипсихотическими препаратами больных параноидной шизофренией с ранним началом во взаимосвязи с полиморфизмом C939T гена рецептора дофамина 2 типа (DRD2).

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 142 пациента (средний возраст – 29,7 ± 0,8 лет), страдающих параноидной шизофренией (F 20.0 по критериям МКБ-10) с ранней манифестацией заболевания (средний возраст манифестации – 14,9 ± 0,25; длительность болезни – 14,5 ± 0,9 лет), проходивших лечение в психиатрических стационарах г. Саратова и Саратовской области. Из них 63 женщины, 79 мужчин. Были исключены пациенты с первым психотическим эпизодом, так как считается, что чувствительность к терапии у данной категории выше, чем у пациентов на отдалённых этапах болезни [7]. Все пациенты ранее получали различные варианты купирующей (активной) и поддерживающей психофармакотерапии.

Молекулярно-генетическая часть исследования проводилась в лаборатории генетики НЦПЗ РАМН. Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение ДНК из крови и манипуляции с ДНК (полимеразная цепная реакция, гидролиз рестриктазами, электрофорез в агарозном и полиакриламидном гелях). Был исследован маркер: полиморфизм C939T гена рецептора дофамина 2 типа (DRD2). Для снижения вероятности получения ложноположительных результатов в группе больных шизофренией, связанных с небольшим размером исследуемой выборки, было проведено объединение групп больных с выявленными генотипами. Подобное объединение генотипов считается корректным и ранее использовалось в ряде работ (Голибмет В.Е., 2003; Орлова В.А. 2000). Генотипы СТ и СС гена DRD2 объединили в группу, обозначенную С+, генотип ТТ, соответственно, получил обозначение С-.

На первом этапе исследования оценивалась эффективность краткосрочной купирующей (активной) шестинедельной терапии антипсихотиками. 73 паци-

ента получали традиционные нейролептики (галоперидол или зуклопентиксол в среднетерапевтических дозах в качестве монотерапии), 20 – терапию атипичными нейролептиками на примере рисперидона (в дозе от 4 до 8 мг в сутки), 49 обследованных пациентов получали сочетания традиционных и атипичных антипсихотических препаратов. Лечащими врачами назначались комбинации рисперидон + аминазин и галоперидол + клозапин. Клозапин и аминазин назначались лечащими врачами с учетом выраженного седативного эффекта на ночь (аминазин в дозе от 25 до 100 мг, клозапин в дозе 25 мг). Несмотря на существующее мнение о большей эффективности клозапина по сравнению с другими препаратами в случаях резистентности [6], в отечественной психиатрии устоялась традиция назначения клозапина (азалептин, лепонекс) с учётом его выраженного седативного эффекта, при этом, по мнению Г.Я. Авруцкого [1], клозапин уступает аминазину в непосредственном антипсихотическом эффекте. В этой связи указание на назначение пациентам клозапина не являлось критерием исключения.

Эффективность терапии оценивалась по выраженности психоза при рецидиве и результативности его купирования. Оценка данного параметра производилась по шкалам CGI-S (Clinical Global Impression) и CGI-C (Clinical Global Impression – Change). Клиническое улучшение соответствовало 2 или 3 баллам по шкале CGI-C, отсутствие улучшения или ухудшение – 4 или 5 баллам.

Достоверность различий процентного распределения пациентов между носителями альтернативных аллельных вариантов оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера ( $\phi^*_{эмп}$ ).

#### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе оценки общей эффективности шестинедельной антипсихотической терапии в стационаре достоверных различий частоты наблюдений с клиническим улучшением и без улучшения на фоне лечения в группах носителей альтернативных аллелей гена DRD2 выявлено не было (табл. 1).

**Таблица 1**

Показатели CGI-C через 6 недель антипсихотической терапии у больных шизофренией (n = 142) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм C939T)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
C+ n = 118	71 (60,2%)	47 (39,8%)
C- n = 24	12 (50%)	12 (50%)
$\phi^*_{эмп} = 0.915 (p > 0,05)$		

Примечание: \* – критерий углового преобразования Фишера для групп С+ и С-.

В группе пациентов, получавших терапию традиционными нейролептиками, каких-либо заметных различий распределения пациентов с наличием или отсутствием терапевтического эффекта между носителями

альтернативных аллельных вариантов гена BDNF также не было выявлено (табл. 2).

При исследовании шестинедельной терапии атипичными антипсихотиками на примере рисперидона в группе носителей

аллеля С гена DRD2 превалировали наблюдения с клиническим улучшением. В связи с малым количеством наблюдений в группе

с отсутствием аллеля С гена DRD2 провести анализ данных не представлялось возможным (табл. 3).

**Таблица 2**

Показатели CGI-C через 6 недель антипсихотической терапии традиционными нейролептиками у больных шизофренией (n = 73) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм С939Т)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
С+ n = 57	33 (57,9%)	24 (42,1%)
С- n = 16	7 (43,75%)	9 (56,25%)
$\varphi^*_{эмп} = 1 (p > 0,05)$		

Пр и м е ч а н и е : \* – критерий углового преобразования Фишера для групп С+ и С-.

**Таблица 3**

Показатели CGI-C через 6 недель терапии рисперидоном у больных шизофренией (n = 20) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм С939Т)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
С+ n = 18	13 (72,2%)	5 (27,8%)
С- n = 2	2 (100%)	0 (0%)

**Таблица 4**

Показатели CGI-C через 6 недель антипсихотической комбинированной терапии у больных шизофренией (n = 49) в зависимости от аллельного варианта гена DRD2 (полиморфизм С939Т)

Аллельный вариант	CGI-C	
	Клиническое улучшение (баллы 2,3)	Отсутствие улучшения или ухудшение (баллы 4,5)
С+ n = 43	25 (58,1%)	18 (41,9%)
С- n = 6	3 (50%)	3 (50%)
$\varphi^*_{эмп} = 0.374 (p > 0,05)$		

Пр и м е ч а н и е : \* – критерий углового преобразования Фишера для групп С+ и С-.

При назначении шестинедельной комбинированной терапии у носителей альтернативных аллелей гена DRD2 различий в эффективности антипсихотической терапии выявлено не было (табл. 4).

На втором этапе исследования среди обследованных пациентов в соответствии с критериями Кейна [4] была выделена группа терапевтически резистентных. В группе пациентов с терапевтической резистентностью частота встречаемости генотипа С+ для гена BDNF была несколько выше (различия считались достоверными,  $p < 0,05$ ) (табл. 5).

В ходе проведенного исследования нами не было обнаружено какой-либо взаимосвязи полиморфизма С939Т гена DRD2 с эффективностью антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом. Возможно, биологическим механизмом, объясняющим невовлечённость изучаемого полиморфизма гена дофаминового рецептора D2 в ответ на терапию антипсихотиками, является то, что полиморфизм С939Т гена DRD2 является синонимичным однонуклеотидным полиморфизмом и не обуславливает аминокислотную последовательность рецептора.

Таблица 5

Сравнение встречаемости аллельных вариантов гена DRD2 (полиморфизм С939Т) у больных шизофренией с учётом отсутствия или наличия резистентности к психофармакотерапии (по критериям Кейна)

Аллельный вариант	Группа резистентных (n = 58)	Группа без резистентности (n = 84)
C+	46 (79,3%)	72 (85,7%)
C-	12 (20,7%)	12 (14,3%)
$\varphi^*_{эмп} = 0,99$ ( $p > 0,05$ )		

Примечание: \* – критерий углового преобразования Фишера для частоты встречаемости аллельных вариантов гена DRD2 в двух группах.

### Вывод

На основании полученных результатов можно предположить, что полиморфизм С939Т гена DRD2 не влияет на эффективность антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом, не задействован в патогенезе формирования резистентности к психофармакотерапии у данной категории пациентов и не может быть использован в качестве маркера терапевтического ответа.

### Список литературы

1. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных: Руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 226 с.
2. Балашов А.М. Фармакогенетика в психофармакологии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – №1. – С. 89–96.
3. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. Эффективность краткосрочной купирующей терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом с учётом полиморфизма гена BDNF // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6; URL: www.science-education.ru/113-11406 (дата обращения: 13.08.2014).
4. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов / В.Е. Голимбет, В.Г. Каледа, М.В. Алфимова, Г.И. Коровайцева, О.М. Лаврушина, А.Н. Бархатова, С.В. Каспаров, Н.В. Иванова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 8. – С. 49–54.
5. Молекулярно-генетическое исследование шизофрении с ранним началом / С.А. Пахомова, Г.И. Коровайцева, М.Ю. Мончаковская, В.Б. Вильянов, Л.П. Фролова, С.В. Каспаров, Е.В. Колесниченко, В.Е. Голимбет // Журнал неврологии и психиатрии. – 2010. – Т. 110, № 2. – С. 66–69.
6. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapin for the treatment-resistant schizophrenics: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45. P. 789–796.
7. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review // CNS Drugs. 2009. Vol. 23. P. 837–855.
8. Schafer M., Rujescu D., Giegling I. et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a

polymorphism in the dopamine D2 receptor gene // Am. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 802–804.

### References

1. Avrutsky G.Y., Neduva A.A. Treatment of Mental Illness: A Guide for Physicians. – 2nd ed., Rev. and add. – M.: Medical, 1988. 226 p.
2. Balashov A.M. Pharmacogenetics in psychopharmacology // Social and Clinical Psychiatry. 2008. no. 1. pp. 89–96.
3. Kolesnichenko E.V., Barylnik Y.B., Golimbet V.E. Efficacy of brief acute treatment in patients with paranoid early-onset schizophrenia depending BDNF gene polymorphism // Modern problems of science and education. 2013. no. 6; URL: www.science-education.ru/113-11406 (date accessed: 13.08.2014).
4. Golimbet V.E., Khaleda V.G., Alfimova M.V. et al. Molecular genetics study of manifesting in adolescence attacks of endogenous psychoses. Journal of Neurology and Psychiatry. 2007, 107, no. 8, pp. 49–54.
5. Pakhomova S.A., Korovaytseva G.I., Monchakovskaya M.J. et al. Molecular-genetic study of early-onset schizophrenia. Journal of Neurology and Psychiatry. 2010, 110, no. 2, pp. 66–69.
6. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.Y. Clozapin for the treatment-resistant schizophrenics: a double-blind comparison with chlorpromazine // Arch. Gen. Psychiatry. 1988. Vol. 45. pp. 789–796.
7. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review // CNS Drugs. 2009. Vol. 23. pp. 837–855.
8. Schafer M., Rujescu D., Giegling I. et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. pp. 802–804.

### Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор, заведующий отделением эндогенных расстройств, ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Сибирского отделения РАМН, г. Томск;

Каледа В.Г., д.м.н., главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психозов и аффективных состояний, ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 20.08.2014.