

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА

# Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина *DRD2*, *DRD3* и *DRD4* ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом

Д.В. Иващенко<sup>1,2</sup>, Л.В. Федина<sup>1</sup>, Д.А. Юделевиц<sup>3</sup>, Н.И. Буромская<sup>4</sup>,  
П.В. Шиманов<sup>4</sup>, Р.В. Дейч<sup>4</sup>, И.В. Дорина<sup>4</sup>, К.А. Акмалова<sup>1</sup>, А.А. Качанова<sup>1</sup>,  
Е.А. Гришина<sup>1</sup>, Л.М. Савченко<sup>1</sup>, Ю.С. Шевченко<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва,

<sup>2</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО, Пенза, <sup>3</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, <sup>4</sup>Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва.

**Для корреспонденции:**  
Д.В. Иващенко.  
Москва 123995, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1. dvi1991@yandex.ru

**Для цитирования:**  
Иващенко Д.В., Федина Л.В., Юделевиц Д.А. и др. Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина *DRD2*, *DRD3* и *DRD4* ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. *Клиническая фармакология и терапия* 2021; 30(2):75-80. DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-75-80.

**Цель.** Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

**Материал и методы.** В проспективное обсервационное исследование был включен 101 подросток с острым полиморфным психотическим расстройством на момент поступления. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 14 дней. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Для оценки эффективности и безопасности терапии на 14-й день использовали шкалы CGAS, PANSS, CGI-S, CGI-I, UKU SERS, SAS и BARS. Полиморфные варианты генов *DRD2* (*rs1800497*, *C>T*), *DRD3* (*rs6280*, *C>T*), *DRD3* (*rs324026*, *C>T*), *DRD4* (*rs1800955*, *C>T*) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

**Результаты.** У носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* не было отмечено значимого изменения балла подшкалы PANSS “Негативная симптоматика” в течение периода лечения. Носительство *CT+TT* полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* ассоциировалось с более выраженным снижением балла подшкалы PANSS “Продуктивная симптоматика” на 14-й день наблюдения по сравнению с носителями генотипа *CC* ( $p=0,008$ ). У носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* интенсивность сновидений и субъективная выраженность побочных реакций были менее значительными, чем у носителей “дикой” аллели *C*. У носителей *CT+TT* полиморфного вари-

анта *DRD2 rs1800497* был выше средний балл по шкале SAS по сравнению с таковым у носителей *CC* ( $p=0,016$ ). При анализе полиморфных вариантов *DRD3 rs324026* и *rs6280* статистически значимых ассоциаций с эффективностью и безопасностью лечения не выявлено.

**Заключение.** Полиморфные варианты *DRD2 rs1800497* и *DRD3 rs6280* значимо ассоциировались с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

**Ключевые слова.** Фармакогенетика, антипсихотики, подростки, *DRD2*, *DRD3*.

**Ш**изофрения – тяжелое психическое расстройство, распространенность которого в популяции составляет около 0,3–0,7% [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценила это заболевание как ведущую причину инвалидности, находящуюся на 8-м месте в мире среди всех болезней в возрастной группе 15–44 лет [2]. Ранняя шизофрения, развивающаяся в возрасте до 18 лет, часто характеризуется тяжелым течением и приводит к значительным нарушениям в психологической, социальной, образовательной и профессиональной сферах, а также к сокращению продолжительности жизни [3]. Распространенность шизофрении среди детей составляет 1,6–1,9 на 100 000 человек, причем в подростковом возрасте этот показатель возрастает [3]. Антипсихотики являются препаратами первой линии при лечении расстройств шизо-

френического спектра у детей и подростков [4]. Они позволяют адекватно контролировать клинические симптомы шизофрении, но часто вызывают побочные эффекты [5]. Последние в целом аналогичны таковым у взрослых, однако дети более склонны к метаболическим нарушениям [6].

Повышение точности подбора препарата с помощью фармакогенетического тестирования может способствовать улучшению эффективности и безопасности антипсихотической терапии [7]. В последние годы были установлены гены-кандидаты, связанные с ответом на антипсихотики и нежелательными реакциями на лечение [8]. Полиморфизм генов, кодирующих мишени антипсихотических препаратов, может приводить к межличностной вариабельности ответа на эти препараты [8]. В фокусе внимания ученых в первую очередь находятся гены рецепторов дофамина (DRD), так как антагонизм к рецепторам дофамина второго типа является основным механизмом антипсихотического действия [9]. Соответственно, в клинических исследованиях изучалось влияние полиморфизма генов рецепторов дофамина *DRD2*, а также D2-подобных рецепторов, включая *DRD3* и *DRD4*, на эффективность терапии антипсихотиками [10–15]. По данным мета-анализа 7 таких исследований, три полиморфизма гена *DRD2* (*rs180498*, *rs2514218* и *rs1079597*) были значимо связаны с ответом на лечение [16]. В то же время ассоциация полиморфизма *DRD3 rs6280* (*Ser9Gly*) с эффективностью антипсихотиков не была убедительно доказана [17,18]. Проведенный Hwang и соавт. (2010 г.) мета-анализ показал незначительную тенденцию к снижению ответа на лечение у носителей полиморфного варианта *DRD3 rs6280* [10]. В других исследованиях, не сообщалось о значимом влиянии полиморфных вариантов *DRD3* (*rs6280*) и *DRD4* (*rs1800955*, *rs4646984*) на эффективность антипсихотиков [18,19].

Помимо ответа на антипсихотики, гены рецепторов дофамина могут изменять переносимость приема препаратов. В частности, в крупном исследовании была установлена значимая связь полиморфных вариантов *DRD2* с риском увеличения массы тела на фоне антипсихотической терапии у детей и пациентов с первым эпизодом шизофрении [20]. У молодых пациентов с шизофренией риск экстрапирамидных расстройств при приеме антипсихотиков значимо ассоциировался с носительством *DRD2 rs1800497* [21].

К сожалению, результаты исследований, в которых оценивали роль полиморфизма генов рецепторов дофамина как предикторов эффективности и безопасности антипсихотиков, оказались неоднородными [16]. Целью нашего исследования было изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина с показателями эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

## Материал и методы

*Дизайн исследования.* В проспективное обсервационное

исследование включали детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет с острым полиморфным психотическим расстройством (F23.0-9 согласно МКБ-10) в течение от 1 до 3 дней после госпитализации в Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой с 20.06.2018 по 20.03.2020 г. Каждый пациент или его законный представитель подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Персональные данные, которые позволяли идентифицировать пациента, не были внесены в базы данных. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами РМАНПО (Протокол №3 от 06.06.2018 г.) и ГБУЗ “Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой” (Протокол №2 от 14.06.2018 г.). Критериями невключения были (1) наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации; (2) положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, указывающий на экзогенный характер психотического расстройства; (3) противопоказания к приему антипсихотиков; (4) отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Пациентов наблюдали в течение 14 дней. Психическое состояние оценивали дважды: на момент включения и на момент окончания периода наблюдения. Безопасность психофармакотерапии оценивали на 14-й день наблюдения.

Для оценки тяжести психического состояния и эффективности психофармакотерапии применяли специальные шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS) [22], Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) [23], Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) [24]. Безопасность психофармакотерапии оценивали при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [25], Symptom-Angus Scale (SAS) [26] и Barnes Akathisia rating scale (BARS) [27]. Чем выше балл по этим шкалам, тем больше выраженность симптомов. UKU SERS также позволяет оценить наличие отдельных нежелательных реакций у пациента.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были учтены в исследовании. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Некоторым пациентам дополнительно назначали второй антипсихотик, антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат или транквилизатор. Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и учитывались при анализе. Для анализа использовали суточную дозу антипсихотика независимо от пути введения. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [28]. В анализ включались только те лекарственные средства, которые назначались пациенту по крайней мере на 3 дня.

*Лабораторные методы.* У каждого пациента брали соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью генотипирования. Биоматериал замораживали, транспортировали в лабораторию и в дальнейшем хранили при температуре  $-77^{\circ}\text{C}$ . Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ (Москва). Выделение ДНК и генотипирование образцов выполняли по мере их поступления в период с 25.04.2019 г. по 15.05.2020 г. ДНК из буккального эпителия выделяли сорбентным методом.

Полиморфные варианты генов *DRD2* (*rs1800497*,  $C>T$ ), *DRD3* (*rs6280*,  $C>T$ ), *DRD3* (*rs324026*,  $C>T$ ) и *DRD4* (*rs1800955*,  $C>T$ ) определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением

**ТАБЛИЦА 1. Фармакотерапия, применяемая в рамках настоящего исследования**

Препараты	n (%)
<i>Основной антипсихотик</i>	
Галоперидол	56 (55,4)
Трифлуоперазин	7 (6,9)
Рisperидон	14 (13,9)
Клозапин	7 (6,9)
Зуклопентиксол	4 (4,0)
Кветиапин	2 (2,0)
Оланзапин	9 (8,9)
Аминазин	1 (1,0)
Тизерцин	1 (1,0)
<i>Второй антипсихотик</i>	
Не применялся	49 (48,5)
Аминазин	15 (14,9)
Тизерцин	20 (19,8)
Галоперидол	3 (3,0)
Трифлуоперазин	4 (4,0)
Рisperидон	2 (2,0)
Клозапин	3 (3,0)
Зуклопентиксол	2 (2,0)
Оланзапин	2 (2,0)
Тиоридазин	1 (1,0)
<i>Антидепрессант</i>	
Не применялся	75 (74,3)
Сертралин	12 (11,9)
Амитриптилин	7 (6,9)
Кломипрамин	6 (5,9)
Флувоксамин	1 (1,0)
<i>Нормотимик</i>	
Не применялся	82 (81,2)
Вальпроат	8 (7,9)
Карбамазепин	5 (5,0)
Ламотриджин	5 (5,0)
Окскарбазепин	1 (1,0)

коммерческих наборов реактивов (ООО “Синтол”) и детектирующего амплификатора CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

**Статистический анализ.** Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшую размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса). Средние значения, ввиду малочисленной выборки, представлены в результатах как медиана и квартили – Me [Q1; Q3]. Частоту категориальных переменных сравнивали между собой при помощи Хи-квадрата Пирсона, для сравнений 2 × 2 использовали точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Расчет соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [29].

Носители разных аллелей полиморфных вариантов генов были разделены на две группы: гомозиготы “дикого” типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Например, для полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* были выделены две группы: *CC* и *CT+TT*. Гаплотипический анализ был выполнен при помощи программы SNPStats [30].

При анализе данных учитывали влияние демографических и клинических показателей пациентов на изучаемые исходы, в том числе влияние полипрагмазии. Это было сделано с целью установить значимость ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков.

## Результаты

**Клиническая характеристика пациентов.** В исследование был включен 101 подросток в возрасте в среднем  $15,2 \pm 1,7$  лет с острым полиморфным психотическим расстройством. Все пациенты идентифицировали себя этнически русскими. Соотношение мальчиков и девочек было примерно одинаковым (51,5% и 48,5%, соответственно). Индекс массы тела составил в среднем  $21,4 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Клинически пациенты при поступлении соответствовали критериям диагноза F23 по МКБ-10 “Острое полиморфное психотическое расстройство”. В процессе клинического наблюдения устанавливали уточненный диагноз. У 45 (44,6%) пациентов диагноз F23 остался без изменений, у 25 человек (24,8%) установлен диагноз параноидной шизофрении (F20 по МКБ-10), у 17 (16,8%) – шизоаффективного расстройства (F25 по МКБ-10). Также встречались диагнозы F22 (3%), F21 (8,9%) и F32 (2%) по МКБ-10. В 56,4% случаев острый психотический эпизод у пациента был первым в жизни. Чаще всего в качестве ведущего диагностировали галлюцинаторно-параноидный синдром (61,4%), реже – параноидный (14,9%), депрессивно-параноидный (11,9%), маниакально-параноидный (10,9%). Проводимая терапия представлена в табл. 1.

Частота генотипов исследованных полиморфных вариантов приведена в табл. 2 (имелись отличия от равновесия Харди-Вайнберга).

Была проведена оценка сопоставимости клинических и демографических параметров между носителями разных генотипов полиморфных вариантов исследованных генов. Носителям полиморфного варианта *DRD4 rs1800955 (C-521T)* значительно чаще назначали дополнительный препарат помимо основного антипсихотика (85,9% и 14,1%, соответственно;  $p=0,035$ ). Других значимых ассоциаций клинических и демографических характеристик, в том числе суточных дозировок антипсихотиков, с носительством полиморфных вариантов исследуемых генов не выявлено.

В табл. 3 в обобщенном виде представлены значения шкал оценки эффективности и безопасности фармако-

**ТАБЛИЦА 2. Частота генотипов изученных полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD3*, *DRD4* с оценкой соответствия закону Харди-Вайнберга**

Полиморфизм	Генотип n (%)	$\chi^2$	p	
<i>DRD2 rs1800497 (C2137T)</i>	CC	59 (58,4)	0,490	0,4837
	CT	38 (37,6)		
	TT	4 (4,0)		
<i>DRD3 rs6280 (A&gt;C)</i>	AA	6 (5,9)	22,057	<0,00001
	AC	72 (71,3)		
	CC	23 (22,8)		
<i>DRD3 rs324026 (A&gt;C)</i>	AA	5 (5,0)	9,812	0,001
	AC	60 (59,4)		
	CC	36 (35,6)		
<i>DRD4 rs1800955 (C-521T)</i>	CC	19 (18,8)	6,188	0,0128
	CT	63 (62,4)		
	TT	19 (18,8)		

**ТАБЛИЦА 3. Значения шкал оценки эффективности и безопасности фармакотерапии для всей выборки (n=101)**

Шкалы	Средний балл	
	День 1	День 14
<i>Эффективность фармакотерапии</i>		
CGAS	2,59±1,09	4,74±1,33
PANNS		
Продуктивная симптоматика	21,31±4,52	15,23±3,84
Негативная симптоматика	22,43±7,04	19,10±6,86
Общие симптомы	35,82±8,03	29,06±7,59
Общий балл	79,55±14,15	63,39±15,38
CGI-S	5,00±0,79	3,93±0,79
CGI-I	-	2,60±0,76
<i>Безопасность фармакотерапии</i>		
UKU		
Психические нарушения	-	4,02±3,13
Неврологические нарушения	-	1,36±2,10
Нарушения вегетативной нервной системы	-	2,96±2,71
Прочие нежелательные реакции	-	0,13±0,58
Общий балл	-	8,47±6,39
BARS		
Субъективно	-	0,64±1,37
Объективно	-	0,28±0,72
Общая оценка	-	1,50±0,93
SAS	-	2,03±2,68

терапии.

*Ассоциации полиморфных вариантов генов DRD с параметрами эффективности антипсихотиков.* Были установлены значимые различия исходных значений шкалы CGI-S и подшкалы PANSS “Продуктивная симптоматика” между носителями полиморфных вариантов *DRD3 rs324026* и *DRD4 rs1800955* на момент включения в исследование. Носительство *DRD3 rs324026* (генотип *TT*) ассоциировалось с большей выраженностью психоза согласно шкале CGI-S (5 [5; 6] vs. 5 [4; 5] баллов;  $p=0,013$ ). Носители аллели *T* полиморфного варианта *DRD4 rs1800955* отличались меньшей выраженностью продуктивной симптоматики согласно одноименной подшкале PANSS (15 [13; 17] vs. 15 [12; 19] баллов;  $p=0,021$ ).

У носителей гомозиготы *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* не было выявлено значимого изменения балла подшкалы PANSS “Негативная симптоматика” в течение периода лечения ( $p>0,05$ ), что может свидетельствовать о недостаточной эффективности терапии у носителей данного генотипа. Во всех остальных случаях снижение среднего балла шкалы PANSS и ее подшкал было статистически значимо.

У носителей *CT+TT* полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* балл подшкалы PANSS “Продуктивная симптоматика” на 14-й день наблюдения снизился в большей степени, чем у носителей генотипа *CC* (на 7 [-9; -6] и 6 [-8; -2], соответственно;  $p=0,008$ ).

*Ассоциации полиморфных вариантов генов DRD с параметрами безопасности антипсихотиков.* У носителя гомозиготы *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* нежелательная реакция “Увеличение интенсивности сновидений” отмечалась реже, чем у носителей “дикой” аллели *C* (18,2% vs. 44,3%;  $p=0,028$ ). Частота любых нежелательных реакций у носителей генотипа *TT DRD3*

*rs6280* также была значимо ниже, чем у носителей аллели *C* (45,5% vs. 74,2%;  $p=0,009$ ).

Баллы шкалы SAS, оценивающей экстрапирамидные побочные эффекты, на 14-й день значимо различались у носителей полиморфизма *DRD2 rs1800497*. У носителей генотипа *CT+TT* средний балл по шкале SAS был выше, чем у носителей генотипа *CC* (2 [1; 3] и 1 [0; 2], соответственно;  $p=0,016$ ).

Другие полиморфные варианты значимо не ассоциировались с нежелательными реакциями на прием антипсихотиков.

*Гаплотипический анализ полиморфных вариантов DRD3.* Проведенный гаплотипический анализ полиморфных вариантов *DRD3 rs324026* и *rs6280* (неравное сцепление  $LD=0,92$ ) включал как параметры ответа на антипсихотики, так и все выявленные нежелательные реакции. Но ввиду малочисленности выборки результаты гаплотипического анализа не продемонстрировали статистически значимых ассоциаций.

### Обсуждение

В результате проведенного нами исследования установлены значимые ассоциации полиморфных вариантов *DRD3 rs6280* и *DRD2 rs1800497* с эффективностью терапии острого психотического эпизода у подростков. Выявленные различия исходных значений шкалы PANSS у носителей *DRD4 rs1800955* не являются значимыми, так как в дальнейшем эффективность терапии не была связана с носительством полиморфного варианта.

Следует отметить, что выявленное несоответствие распространенности генотипов полиморфных вариантов генов *DRD3* и *DRD4* равновесию Харди-Вайнберга ограничивает практическую значимость результатов. Но полученные ассоциации, тем не менее, следует считать важными при сравнении с последующими исследованиями.

Полиморфный вариант *DRD2 rs1800497* ассоциировался с лучшим ответом на антипсихотики. Несколько исследований также подтверждают тот факт, что носительство данного полиморфизма облегчает редукцию продуктивной симптоматики у пациентов с шизофренией [31,32]. Однако, в мета-анализе Zhang Jian-Ping и соавт. (2010 г.) не выявлено значимых ассоциаций полиморфизма *DRD2 rs1800497* с ответом на антипсихотики у взрослых пациентов с шизофренией [33].

У носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* нами была отмечена устойчивость негативных симптомов к проводимому лечению. Известно, что рецепторы *DRD3* могут участвовать в механизмах формирования различных аффективных реакций за счет преимущественной локализации в лимбической системе [19]. Наши данные согласуются с данными мета-анализа Hwang и соавт. (2010 г.) [10], которые показали, что аллель *T* ассоциирована с худшим ответом на клозапин при шизофрении по сравнению с аллелью *C*. В работе Adams и соавт. (2008 г.) у носителей *CT+TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* ответ на оланзапин был менее значим, чем у носителей *CC* [34]. Следует отме-

титель, что в нашем исследовании у носителей *TT* исходно был выше балл шкалы CGI-S, что указывало на большую тяжесть психоза. Однако негативная симптоматика на этапе включения в исследование не отличалась между этими группами пациентов.

Значимые ассоциации с безопасностью приема антипсихотиков получены для полиморфных вариантов генов *DRD3 rs6280* и *DRD2 rs1800497*. Выявленная в нашем исследовании ассоциация *DRD2 rs1800497* с повышением балла по шкале SAS свидетельствует о большей выраженности экстрапирамидных симптомов на фоне антипсихотической терапии. Эта ассоциация выглядит логичной, так как существуют данные, что *DRD2 rs1800497* сопровождается снижением плотности дофаминовых рецепторов в области полосатого тела [35]. Снижение экспрессии рецепторов дофамина у носителей полиморфизма *DRD2 rs1800497* может приводить к избыточной блокаде nigrostriарного пути антипсихотиками и увеличивать риск развития экстрапирамидных симптомов.

В нашем исследовании у носителей *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* нежелательные реакции наблюдались реже. Однако полученный результат на данный момент не подтвержден в других исследованиях.

К сожалению, в настоящее время опубликовано мало количество фармакогенетических исследований у детей и подростков с шизофренией, поэтому сравнение с другими педиатрическими выборками не представляется возможным. Наше исследование демонстрирует, что фармакогенетика антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом нуждается в дальнейшем изучении.

### Заключение

Дофаминергическая система является основной точкой приложения действия антипсихотиков. Ожидаемо в нашем исследовании выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов дофамина с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. Полиморфный вариант *DRD2 rs1800497* значимо ассоциировался с лучшей редукцией продуктивной симптоматики при приеме антипсихотиков и более выраженными экстрапирамидными реакциями. Носительство *TT* полиморфного варианта *DRD3 rs6280* ассоциировалось с худшей редукцией негативной психотической симптоматики при приеме антипсихотиков и с меньшей выраженностью нежелательных реакций.

**Конфликт интересов:** Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 18-75-00046.

- van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374(9690):635-45.
- Levav I, Rutz W. The WHO World Health Report 2001 new understanding - new hope. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002;39(1):50-6.
- Harvey RC, James AC, Shields GE. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia. *CNS Drugs* 2016;30(1):27-39.

- Fraguas D, Correll CU, Merch3n-Naranjo J, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21(8):621-45.
- Kaguelidou F, Holstiege J, Schink T, et al. Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e117.
- Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D, et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56(3):191-202.
- Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci* 2016;18(3):323-37.
- Pouget JG, MЯller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia. *Methods Mol Biol* 2014;1175:557-87.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):360-9.
- Hwang R, Zai C, Tiwari A, et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics* J 2010;10(3):200-18.
- Blasi G, Selvaggi P, Fazio L, et al. Variation in dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptor genes is associated with working memory processing and response to treatment with antipsychotics. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(7):1600-8.
- Kang SG, Na KS, Lee HJ, et al. DRD2 genotypic and haplotype variation is associated with improvements in negative symptoms after 6 weeks' amisulpride treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35(2):158-62.
- Zhang JP, Robinson DG, Gallego JA, et al. Association of a schizophrenia risk variant at the DRD2 locus with antipsychotic treatment response in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2015; 41(6):1248-55.
- Huang E, Maciukiewicz M, Zai CC, et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response. *Pharmacogenomics* 2016;17(2):103-9.
- Kaur G, Gupta D, Chavan BS, et al. Identification of genetic correlates of response to Risperidone: Findings of a multicentric schizophrenia study from India. *Asian J Psychiatr* 2017;29:174-182.
- Yoshida K, MЯller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment: update and clinical implications. *Mol Neuropsychiatry* 2020; 5(Suppl 1):1-26.
- Zhang JP, Malhotra AK. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(1):9-37.
- Pai P, Arathil P, Kotambail A, et al. Association of GRIN1, ABCB1, and DRD4 genes and response to antipsychotic drug treatment in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2015;25(3):135-6.
- Terzi T, Kastelic M, Dolan V, Plesniar BK. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Danub* 2016;28(2):127-31.
- Zhang JP, Lencz T, Zhang RX, et al. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;42(6):1418-37.
- Koning JP, Vehof J, Burger H, et al; Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP) investigators. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219(3):727-36.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(11):1228-31.
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry* 1991;32(4):355-61.
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edmont)* 2007;4(7):28-37.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987;334:1-100.
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1970; 212:11-9.
- Barnes TR. The Barnes akathisia rating scale - revisited. *J Psychopharmacol* 2003;17(4):365-70.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167(6):686-93.
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol* 2009;169(4):505-14.
- SoLO X, GuinЧ E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics* 2006;22(15):1928-9.
- Shen YC, Chen SF, Chen CH, et al. Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 2009;43(6):600-6.
- Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1437-43.
- Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2010;167(7):763-72.
- Lannfelt L, Sokoloff P, Martres M-P, et al. Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatric Genetics* 1992;2(4), 249-56.
- Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116B:103-25.

### The polymorphic variants *DRD2*, *DRD3*, and *DRD4* are associated with early efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode

D.V. Ivaschenko<sup>1,2</sup>, L.V. Fedina<sup>1</sup>, D.A. Yudelievich<sup>1</sup>, N.I. Buromskaya<sup>4</sup>, P.V. Shimanov<sup>1</sup>, R.V. Deitsch<sup>1</sup>, I.V. Dorina<sup>1</sup>, K.A. Akmalova<sup>1</sup>, A.A. Kachanova<sup>1</sup>, E.A. Grishina<sup>1</sup>, L.M. Savchenko<sup>1</sup>, Y.S. Shevchenko<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Penza Institute for Continuing Medical Education - Affiliate of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Penza, Russia; <sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Sukhareva Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow, Russia.

**Aim.** To study associations of polymorphic variants of dopamine receptor genes with efficacy and safety parameters of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

**Material and methods.** The prospective observational study included 101 adolescents diagnosed with acute polymorphic psychotic disorder at the time of admission. Patients were followed up for 14 days. All patients received an antipsychotic as their main therapy. The following scales were used to assess the efficacy and safety of therapy on day 14: CGAS, PANSS, CGI-S, CGI-I, UKU SERS, SAS, BARS. The determination of polymorphic variants of *DRD2* (*rs1800497*, C>T), *DRD3* (*rs6280*, C>T), *DRD3* (*rs324026*, C>T), and *DRD4* (*rs1800955*, C>T) genes was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR).

**Results.** Carriers of the *TT* homozygote of the *DRD3*

*rs6280* polymorphic variant had no significant change in the PANSS "Negative Symptoms" subscale score during treatment. Carriage of *DRD2 rs1800497 CT+TT* was associated with a more pronounced reduction in the PANSS subscale score "productive symptomatology" on day 14 compared with carriers of the *CC* genotype (-7.00 [-9; -5.75] vs. -6.00 [-8; -2]; *p*=0.008). Carriers of the *TT DRD3 rs6280* homozygote had less intense dreams and subjective severity of adverse drug effects compared to carriers of the "wild" allele C. Carriers of the *CT+TT DRD2 rs1800497* genotype had a higher mean SAS score relative to the *CC* genotype (2.00 [1; 3.25] vs. 1.00 [0; 2]; *p*=0.016). Haplotype analysis of the *DRD3* polymorphic variants *rs324026* and *rs6280* showed no statistically significant associations with the efficacy and safety of treatment.

**Conclusion.** The *DRD2 rs1800497* and *DRD3 rs6280* polymorphic variants were significantly associated with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

**Keywords.** *Pharmacogenetics, antipsychotics, adolescents, DRD2, DRD3.*

**Conflict of interest:** none.

**Correspondence to:** D.V. Ivaschenko. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russian Federation, 123995. dvi1991@yandex.ru.

**To cite:** Ivaschenko DV, Fedina LV, Yudelievich DA, et al. The polymorphic variants *DRD2*, *DRD3*, and *DRD4* are associated with early efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(2):75-80 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-2-75-80.