

УДК 616.89:575.191

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ В РАЗВИТИИ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ

Бойко А.С.*ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН, Томск, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru*

Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотические препараты, которые наряду с клиническими эффектами могут вызывать широкий спектр побочных расстройств. Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) наблюдается у 20–30% пациентов, длительно принимающих типичные нейролептики. В представленном обзоре рассмотрены различные гипотезы развития дискинезии, в том числе современные взгляды зарубежных и отечественных ученых на роль окислительного стресса и глутаматергической эксайтотоксичности в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств. Усиление процессов окислительного стресса и нарушения глутаматергической нейротрансмиссии могут быть следствием применения антипсихотических средств. Индивидуальные генетические различия в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, могут отражаться на восприимчивости пациента к повреждающему действию окислительного стресса и, соответственно, на возникновении и степени тяжести побочных эффектов психотропной терапии. Поиск биомаркеров и выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития тардивной дискинезии у больных шизофренией будет способствовать развитию технологий персонализированной терапии.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, окислительный стресс, эксайтотоксичность, шизофрения, антипсихотическая терапия

OXIDATIVE STRESS AND GLUTAMATERGIC EXCITOTOXICITY IN THE DEVELOPMENT OF DRUG-INDUCED TARDIVE DYSKINESIA

Boyko A.S.*Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru*

The main group of psychopharmacological agents that used for the treatment of schizophrenia is antipsychotic medications, which, except for the clinical effects, have a wide spectrum of side effects. Tardive dyskinesia (TD) is observed in 20–30% of patients which receive typical neuroleptics a long time. Different hypotheses of dyskinesia are presented in the review, including modern views of foreign and domestic scientists about the role of oxidative stress and glutamatergic excitotoxicity in the pathogenesis of drug-induced movement disorders. Stimulation of oxidation and disturbances of glutamatergic neurotransmission can probably be the result of antipsychotic treatment. Individual genetic variation in the genes that encode antioxidant enzymes can affect the susceptibility to the damaging effects of oxidative stress, respectively, on the severity and the occurrence of side effects of psychotropic therapy. The search for biomarkers and the identification of the association of gene polymorphisms with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia will contribute to the development of technologies for personalized therapy.

Keywords: tardive dyskinesia, oxidative stress, excitotoxicity, schizophrenia, antipsychotic treatment

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, которое выражается в нарушении психических функций, связана со структурными и поведенческими отклонениями и имеет неблагоприятный исход вне зависимости от применяемых методов лечения [7, 10, 11, 43, 21]. Основной группой психофармакологических средств, применяемых для лечения шизофрении, являются антипсихотические препараты (нейролептики), которые наряду с клиническими эффектами зачастую обладают широким спектром побочных эффектов [9]. Экстрапирамидные расстройства (паркинсонизм, дистония, тремор и т.д.) существенно снижают качество жизни больного. Среди них можно выделить такой вид гиперкинеза, как поздняя или тардивная дискинезия (ТД), возникающая у 20–30% больных при длительном применении препаратов [8, 6]. Проявления дискинезии мо-

гут включать непреднамеренные движения орально-лицевой области, хореоатетоз конечностей (комбинация быстрых порывистых и медленных судорожных движений) и стереотипные ритмичные движения туловища [31]. Наиболее распространенным видом ТД является орофациальная дискинезия, которая наблюдается примерно в 80% случаев гиперкинезов [23]. Большая часть дискинезий вызывается антипсихотиками первого поколения, но встречаются случаи, спровоцированные атипичными нейролептиками [24]. Несмотря на то, что в последние годы широко применяются атипичные антипсихотики для лечения шизофрении, классические нейролептики по-прежнему востребованы и распространены, так как у некоторых препаратов второго поколения наряду с аналогичным антипсихотическим эффектом имеются побочные проявления, не менее тяжелые, чем при применении

традиционных нейролептиков [34]. Кроме того, фармакоэкономическая предпочтительность является немаловажным фактором в связи с более низкой стоимостью типичных антипсихотиков по сравнению с препаратами второго поколения [23].

Патогенез тардивной дискинезии до настоящего времени до конца не ясен [17, 35, 46]. Наследственный характер ТД предполагает сильную генетическую основу, в то же время такие факторы, как возраст, женский пол, диагноз сопутствующего аффективного расстройства и органическая дисфункция головного мозга, были также определены в качестве факторов риска [36]. Наиболее распространенными гипотезами возникновения тардивной дискинезии являются гипотезы гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, серотонинергической дисфункции, ГАМКергической недостаточности и активации окислительного стресса [18]. Появление гиперкинеза при применении антипсихотиков, блокирующих D2-рецепторы, позволяет говорить об угнетении дофаминергической передачи. Помимо того, в ответ на блокаду рецепторов компенсаторно усиливается синтез и высвобождение дофамина, который активирует незаблокированные D1- или гиперчувствительные D2-рецепторы.

В связи с развитием дисбаланса в нейротрансмиттерной системе при шизофрении активируются процессы окислительного стресса [44, 33, 12, 47, 28]. Антипсихотики, благодаря своей липофильности, способны встраиваться в клеточные мембраны и нарушать метаболизм нейронов. В последние годы показано, что окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты способствуют гибели нейронов [33] и могут быть ассоциированы с развитием поздней дискинезии [13, 1]. У больных с тардивной дискинезией показано достоверное снижение количества восстановленного глутатиона в сыворотке крови и индекса отношения количества восстановленного глутатиона к окисленному глутатиону, что может быть использовано в качестве дополнительных параклинических критериев для прогноза риска развития побочных двигательных расстройств [3, 14].

Теория нейротоксичности предлагает объяснение многим клиническим особенностям ТД. Окислительный стресс со временем усиливает процессы деструкции, что выдвигает потенциальное объяснение того факта, что риск возникновения поздней дискинезии увеличивается с возрастом [44].

Важная роль в патогенезе тардивной дискинезии принадлежит глутаматергической системе [29]. Блокада дофаминовых

рецепторов, регулирующих активность глутаматергических кортикостриарных терминалей, усиливает высвобождение глутамата, который оказывает эксайтотоксическое действие на ГАМК-ергические нейроны. Пресинаптические D2 рецепторы ингибируют высвобождение глутамата из нейронов головного мозга [29]. Таким образом, нейролептическая блокада этих рецепторов увеличивает синаптическое высвобождение аспартата и глутамата в стриатуме [18]. Как известно, стойкая активация ионотропных глутаматергических рецепторов является причиной нейрональной дегенерации. Окислительное повреждение опосредуется замедленной дегенерацией нейронов вследствие активации глутаматных NMDA- и не NMDA-рецепторов. Свободные радикалы могут повреждать клеточные белки, мембраны и ДНК, в зависимости от их происхождения, что в итоге приводит к гибели клеток [44]. Важным аспектом взаимосвязи замедленной глутамат-индуцированной дегенерации и окислительного стресса является то, что он обеспечивает механизм, посредством которого длительная медленная активация глутаматного рецептора может привести к кумуляции повреждающего эффекта, в конечном счете заканчивающегося дегенерацией нейронов (рисунок).

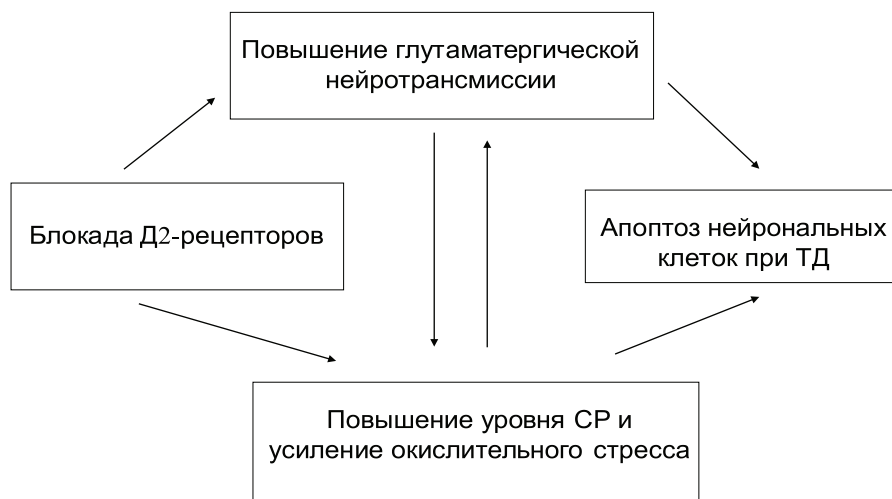
Эта форма нейродегенерации демонстрирует многие характеристики, свойственные апоптозу. Mitchell et al. [38] отмечают, что элиминация дофаминергических афферентов стриатума приводит к апоптозу нейронов полосатого тела. Кроме того, высокий уровень свободных радикалов может ингибировать пресинаптическое поглощение глутамата, инактивировать антиоксидантные ферменты и нарушить перенос электронов в митохондриальной дыхательной цепи. Свободные радикалы стимулируют образование NO-синтазы и, взаимодействуя с супероксидом, образуют высокореакционный радикал пероксинитрит [45], что приводит к повышенной генерации активных форм кислорода и внутринейронных возбуждающих аминокислот. Эти вторичные взаимодействия могут создавать замкнутый круг, активируя глутамат, опосредующий окислительное повреждение в стриатуме (рисунок).

Непосредственно сами антипсихотические препараты также могут обладать нейротоксическим действием: например, галоперидол в эксперименте *in vitro* вызывает шестикратное увеличение продукции активных форм кислорода в митохондриях [18]. Некоторые промежуточные продукты метаболизма антипсихотиков первого поколения обладают цитостатическим эффектом

и потенциально связаны с лекарственно-индуцированными экстрапирамидными расстройствами.

В эксперименте на крысах было обнаружено, что длительное применение галоперидола уменьшает активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы в мозге животного с соответствующим увеличением продуктов пере-

кисного окисления липидов [40]. Эти исследования показывают, что галоперидол вызывает усиление окислительного стресса. Также было показано, что антиоксиданты (такие как мелатонин, кверцетин и AD4) уменьшают выраженность непреднамеренных движений жевательных мышц крыс на модели искусственно вызванной галоперидолом тардивной дискинезии [41].



Гипотетическая модель нейрореплетик-индуцированного окислительного стресса и глутаматергической нейротрансмиссии при тардивной дискинезии

Сильным окислителем является оксид азота, который в случае избыточного синтеза приводит к повреждению нервной ткани. В случае искусственно вызванной ТД на моделях животных было обнаружено, что ингибитор NO-синтазы снижает выраженность непреднамеренных движений жевательных мышц у крыс. L-аргинин, являясь предшественником оксида азота, обращает этот эффект, что указывает на причастность NO к развитию нейрореплетик-индуцированной тардивной дискинезии [41]. Наблюдалось уменьшение экстрапирамидной симптоматики, вызванной хроническим введением галоперидола, при понижении уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в стриатуме, так же, как и концентрации оксида азота в сыворотке крови. NO является медиатором в случае NMDA-индуцированной нейротоксичности, которая может иметь значение в патофизиологии тардивной дискинезии. Оксид азота играет значительную роль и в регулировании концентрации дофамина, посредством как постсинаптических, так и пресинаптических механизмов [41]. Это примечательно в связи со значимостью теории нейротоксичности в развитии ТД, основу которой

составляет гиперчувствительность дофаминергических рецепторов.

Возможные механизмы проокислительного/антиоксидантного дисбаланса в ЦНС включают в себя нарушения неферментативного и ферментативного метаболизма дофамина, нарушения в митохондриальной цепи переноса электронов и последствия применения антипсихотической терапии [20].

Известно, что генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных реакций организма человека на лекарственные соединения. Не все пациенты, получающие длительную антипсихотическую терапию, проявляют признаки экстрапирамидных расстройств, только у трети больных диагностируют дискинезию, что свидетельствует о наличии индивидуальных особенностей в развитии ТД [23]. Литературные данные убедительно демонстрируют ассоциацию ТД с генетическими факторами [36]. Ряд исследований предполагает возникновение индивидуальной вариации для развития дискинезии вследствие взаимодействия генов как друг с другом, так и с окружающей средой. Основными направлениями фармакогенетических исследований лекарственно-инду-

цированной тардивной дискинезии являются: выявление ассоциаций полиморфизмов генов системы метаболизма ксенобиотиков (гены первой и второй фаз метаболизма антипсихотиков), генов нейромедиаторных рецепторов и генов окислительного стресса [15, 16, 2, 42, 29].

Достаточно большое количество фармакогенетических исследований направлено на поиск ассоциаций полиморфизмов генов, кодирующих основные ферменты антиоксидантной защиты. Нарушения синтеза антиоксидантов или активности антиоксидантных ферментов, вследствие носительства определенного генотипа, могут увеличить восприимчивость к окислительному стрессу, что может привести к нарушению функций нейромедиаторов в головном мозге [21, 45], как центрального, так и периферического происхождения. Имеющиеся литературные данные подтверждают, что периферические показатели нейромедиаторов отражают их состояние в ЦНС [22]. Тяжесть реализации экстрапирамидной симптоматики может быть потенциально связана с биомаркерами окислительного стресса [45, 48].

Убедительно продемонстрированы ассоциации полиморфизмов гена, кодирующего марганецзависимую супероксиддисмутазу (*MnSOD*), митохондриального энзима, вовлеченного в оксидативный метаболизм [19, 46]. Замена аланина на валин (Ala9Val) приводит к снижению функциональной активности MnSOD в митохондриях. Как сообщается, функциональный однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (Ala-9Val) в гене MnSOD связан с развитием тардивной дискинезии в японской, польской и африканской популяции [26] и российской популяции [15]. Zhang et al. [48] обнаружил достоверную положительную корреляцию между показателями шкалы непреднамеренных двигательных расстройств AIMS, по которой оценивается тяжесть ТД, и активностью MnSOD.

С точки зрения фармакогенетики важное значение также имеют полиморфизмы генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации лекарственных средств, например, глутатион-S-трансфераза (GST), которая выполняет детоксикационную и антиоксидантную функции [3, 15]. GST осуществляет конъюгацию сульфгидрильной (SH) группы глутатиона с ксенобиотиками или их метаболитами, образовавшимися в первой фазе биотрансформации. Данная реакция играет ведущую роль в защите клеток от свободных радикалов [32]. Синтез глутатионтрансфераз контролируется различными генами,

в которых выявлены однонуклеотидные замены, оказывающие существенное влияние на их функции. Одним из важнейших свойств системы метаболизма является индукция – активация транскрипции гена в присутствии субстрата. Тканеспецифичная экспрессия различных изоформ метаболизма ксенобиотиков определяет ее адаптацию к структурно-функциональной организации той или иной системы организма. При изучении аллельных вариантов гена *GSTP1* (rs1695) было выявлено, что генотип AG и аллель G гена глутатион-S-трансферазы (313A > G) имеют протективное значение, снижая риск развития тардивной дискинезии у больных шизофренией, получающих антипсихотики [2]. Эти знания о полиморфизме генов ферментов метаболизма антипсихотиков позволяют лучше понять процессы биотрансформации ксенобиотиков и, как следствие, могут внести определенный вклад в изучение их побочных эффектов, в том числе и тардивной дискинезии.

Таким образом, патофизиология и патогенез экстрапирамидных расстройств, возникающих на фоне приема нейролептических препаратов, окончательно не выяснены. Тардивная дискинезия является мультифакториальным расстройством, в развитии которого важную роль играют как процессы окислительного стресса, так и полиморфизмы генов антиоксидантных ферментов. Дальнейшие биохимические и фармакогенетические исследования в отношении механизмов развития тардивной дискинезии имеют перспективу в рамках концепции персонализированной терапии и будут направлены на разработку молекулярно-диагностических маркеров для прогнозирования риска развития тардивной дискинезии, что позволит применять индивидуальную терапевтическую тактику.

Обзор написан в рамках выполнения грантов РФФИ № 14-04-31876 «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией» и № 12-04-33072 «Патогенез двигательных нарушений у больных эндогенными психическими расстройствами на фоне антипсихотической терапии: роль фармакогенетических факторов».

Список литературы

1. Бойко А.С. Биомаркеры деструктивных процессов у больных шизофренией с тардивной дискинезией на фоне длительной антипсихотической терапии // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т.12. – № 3. – С. 40–42.
2. Иванова С.А. Полиморфизм гена фермента глутатион-S-трансферазы и двигательные нарушения у больных шизофренией / С.А. Иванова, А.С. Бойко,

- О.Ю. Федоренко, Ю.Г. Щигорева, Е.В. Рудиков, Ю.Н. Бородюк, А.В. Семке, Н.А. Бохан // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 650–654.
3. Иванова С.А., Смирнова Л.П., Семке А.В., Кротенко Н.М., Рудиков Е.В., Иванова А.С., Корнетова Е.Г. Способ прогнозирования риска развития поздней дискинезии при нейролептической терапии больных шизофренией / патент на изобретение RUS 2447832 20.04.2012.
4. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Семке А.В. Фармакогенетика поздней дискинезии // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 3. – С. 5–9.
5. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 1. – С. 12–16.
6. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. – Томск: Изд-во ООО «Интегральный переплет», 2014. – 106 с.
7. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство. – М.: ИД Медпрактика, 2007. – 260 с.
8. Лунен А., Иванова С.А., Семке А.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении: пособие для врачей. – Томск-Барнаул, 2009. – 45 с.
9. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т.12, № 10. – С. 646–652.
10. Семке А.В. Биологические и клиничко-социальные механизмы развития эндогенных психических заболеваний / А.В. Семке, Т.П. Веллугина, С.А. Иванова, Л.Д. Рахмазова, Е.Г. Корнетова, О.Ю. Федоренко, О.А. Лобачева // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2011. – № 4. – С. 19–23.
11. Семке А.В. Клинические и биологические факторы формирования адаптации больных шизофренией / А.В. Семке, Л.Д. Рахмазова, О.А. Лобачева, С.А. Иванова, Е.В. Гуткевич // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2006. – № 3. – С. 17–21.
12. Смирнова Л.П. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах больных психическими и неврологическими расстройствами / Л.П. Смирнова, Н.В. Кротенко, Н.М. Кротенко, В.Н. Логинов, М.В. Духан, С.А. Иванова, Ю.Л. Мальцева // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2008. – № 1. – С. 133–135.
13. Щигорева Ю.Г. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с тардивной дискинезией / Ю.Г. Щигорева, Л.П. Смирнова, Н.М. Кротенко, А.С. Бойко, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 5. – С. 341.
14. Щигорева Ю.Г. Глутатион как критерий прогноза риска лекарственной поздней дискинезии у больных шизофренией / Ю.Г. Щигорева, А.С. Бойко, Н.М. Кротенко, Л.П. Смирнова, Е.Г. Корнетова, А.В. Семке, С.А. Иванова // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2012. – № 6. – С. 75–78.
15. Al Hadithy A.F.Y. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, AND GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Al Hadithy, B. Wilffert, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kor-netova, L. Ryadovaya, P. Pechlivanoglou // *Human Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 25, No 1. – P. 84–91.
16. Al Hadithy A. F. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kometova, L. Ryadovaya, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, R. Bruggeman, A.J.M. Loonen // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 475–481.
17. Andreasen N.C. Brave new brain: conquering mental illness in the era of the genome. – Oxford: Oxford University Press, 2001. – 368 p.
18. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? // *Progress in Neurobiology*. – 2000. – Vol.61. – P. 525–541.
19. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // *Molecular psychiatry*. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 544–556.
20. Boskovic M. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF Genetic Polymorphisms with Oxidative Stress, Neurochemistry, Psychopathology and Extrapyramidal Symptoms in Schizophrenia / M. Boskovic, T. Vovk, M. Saje, K. Gorican, V. Dolzan, B. K. Plesnicar, I. Grabnar // *Neurochem Res*. – 2013. – Vol. 38. – P. 433–442.
21. Boskovic M., Vovk T., Plesnicar B.K., Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia // *Current Neuropharmacology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 301–312.
22. Cai H.L. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment / H.L. Cai, P.F. Fang, H.D. Li, X.H. Zhang, L. Hu, W. Yang, H.S.Ye // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 188, № 2. – P. 197–202.
23. Cho C.-H., Lee H.-J. Oxidative stress and tardive dyskinesia: Pharmacogenetic evidence // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 46. – P. 207–213.
24. Correll C.U., Schenk E.M. Tardive dyskinesia and new antipsychotics // *Curr Opin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 21. – P. 151–156.
25. Fisone G., Bezard E. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia // *Int Rev Neurobiol*. – 2011. – Vol. 98. – P. 95–122.
26. Hitzeroth A. Association between the MnSOD Ala-9Val polymorphism and development of schizophrenia and abnormal involuntary movements in the Xhosa population / A. Hitzeroth, D.J. Niehaus, L. Koen, W. C. Botes, J.F. Deleuze, L. Warnich // *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Human Psychiatry*. – 2007. – Vol. 31, No 3. – P. 664–672.
27. Ivanova S.A. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia / S.A. Ivanova, A.V. Semke, N.M. Vyalova, E.V. Rudikov, O.Y. Fedorenko, N.A. Bokhan, L.M. Geers, A.F.Y. Al Hadithy, P. Pechlivanoglou, B. Wilffert, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2014. – Vol. 50. – P. 172–177.
28. Ivanova S.A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patient under pharmacotherapy with traditional antipsychotics / S.A. Ivanova, L.P. Smirnova, Y.G. Shchigoreva, A.S. Boiko, A.V. Semke, N.A. Bokhan, M.G. Uzbekov // *Neurochemical Journal*. – 2014. – Т. 8. № 1. – P. 66–70.
29. Ivanova S.A. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia / S.A. Ivanova, E.V. Rudikov, O.Y. Fedorenko, A.V. Semke, A.J.M. Loonen, P. Pechlivanoglou, A.F.Y. Al Hadithy, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, M.B. Freidin, I.A. Zhukova, V.M. Alifirova, N.V. Govorin, V.A. Sorokina // *Translational Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2. – P. e67.
30. Ivanova S.A. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia / S.A. Ivanova, A.F.Y. Al Hadithy, N. Brazovskaya, A. Semke, B. Wilffert, O. Fedorenko, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*. – 2012. – Vol. 27. – P. 334–337.
31. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // *Clin. Neuropharmacol*. – 1995. – Vol. 18, № 3. – P. 197–214.
32. Kang S.-G. Association study between glutathione-S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and

tardive dyskinesia / S.-G. Kang, H.-J. Lee, J.-E. Choi, H. An, M. K. Rhee, L. Kim // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* – 2009. – Vol. 24. – P. 55–60.

33. Kropp S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics / S. Kropp, V. Kern, K. Lange, D. Degner, G. Hajak, J. Kornhuber, E. Rther, H.M. Emrich, U. Schneider, S. Bleich // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol. 17. – P. 227–231.

34. Lieberman J. A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. e04.

35. Loonen A.J., Ivanova S.A. The mechanism of drug-induced dyskinesia // *CNS Spectrums.* – 2013. – Vol. 18, № 01. – P. 15–20.

36. Muller D.J., Shinkai T., De Luca V., Kennedy J.L. Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia // *Pharmacogenomics J.* – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 77–87.

37. Mercuri N.B., Bernardi G. The ‘magic’ of L-DOPA: why is it the gold standard Parkinson’s disease therapy? // *Trends Pharmacol Sci.* – 2005. – Vol. 26. – P. 341–344.

38. Mitchell I.J. Glutamate-induced apoptosis results in a loss of striatal neurons in the parkinsonian rat / I.J. Mitchell, S. Lawson, B. Moser, S.M. Laidlaw, A.J. Cooper, G. Walkinshaw, C.M. Waters // *Neuroscience.* – 1994. – Vol. 63. – P. 1–5.

39. Ozdemir V. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines / V. Ozdemir, E. Aklillu, S. Mee, L. Bertilsson, L. J. Albers, J.E. Graham et al. // *Expert Opin Pharmacother.* – 2006. – Vol. 7. – P. 119–133.

40. Pillai A., Parikh V., Terry Jr. A.V., Mahadik S.P. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain // *J Psychiatr Res.* – 2007. – Vol. 41. – P. 372–386.

41. Sadan O. A novel braintargeted antioxidant (AD4) attenuates haloperidol-induced abnormal movement in rats: implications for tardive dyskinesia / O. Sadan, M. Bahat-Stromza, Y. Gilgun-Sherki, D. Atlas, E. Melamed, D. Offen // *Clin Neuropharmacol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 285–288.

42. Shinkai T. Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia / T. Shinkai, O. Ohmori, C. Matsumoto, H. Hori, J. L. Kennedy, J. Nakamura // *NeuroMolecular Medicine.* – 2004. – Vol. 5. – P. 163–169.

43. Tandon R., Keshavan M., Nasrallah H. Schizophrenia, «Just the Facts» What we know in 2008. Part 1: Overview // *Schizophr. Res.* – 2008. – № 100. – P. 4–192.

44. Tsai G. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia / G. Tsai, D.C. Goff, R.W. Chang, J. Flood, L. Baer, J.T. Coyle // *Am J Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155, № 9. – P. 1207–1213.

45. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology of schizophrenia: an integrative view // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15. – P. 2011–2035.

46. Zai C.C. Oxidative stress in tardive dyskinesia: Genetic association study and meta-analysis of NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes / C.C. Zai, A.K. Tiwari, V. Basile, V. de Luca, D.J. Muller, A.N. Voineskos, G. Remington, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, S.G. Potkin, J.L. Kennedy // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 2010. – Vol. 34. – P. 50–56.

47. Zhang X.Y., Yao J.K. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 2013. – Vol. 46. – P. 197–199.

48. Zhang Z. The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism / Z. Zhang, X. Zhang, G. Hou, W. Sha, G. P. Reynolds // *J. Psychiatr. Res.* – 2002. – Vol. 36. – P. 317–324.

References

1. Boiko A.S. Biomarkery destruktivnyh processov u bol'nyh shizofreniej s tardivnoj diskineziej na fone dlitel'noj an-

tipsihoticheskoj terapii // *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* 2012. T.12. no. 3. pp. 40–42.

2. Ivanova S.A. Polimorfizm gena fermenta glutation-S-transferazy i dvigatel'nye narushenija u bol'nyh shizofreniej / S.A. Ivanova, A.S. Boiko, O.Ju. Fedorenko, Ju.G. Shhigoreva, E.V. Rudikov, Ju.N. Borodjuk, A.V. Semke, N.A. Bohan // *Fundamental'nye issledovanija.* 2013. no. 9. pp. 650–654.

3. Ivanova S.A., Smirnova L.P., Semke A.V., Krotenko N.M., Rudikov E.V., Ivanova A.S., Kornetova E.G. Sposob prognozirovanija riska razvitiya pozdnej diskinezii pri neyrolepticheskoj terapii bol'nyh shizofreniej / patent na izobrenenie RUS 2447832 20.04.2012.

4. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Rudikov E.V., Semke A.V. Farmakogenetika pozdnej diskinezii // *Sibirskij vestnik psihatrii i narkologii.* 2013. no. 3. pp. 5–9.

5. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogeneticheskikh podhodov k personalizirovannoj terapii bol'nyh shizofreniej // *Sibirskij vestnik psihatrii i narkologii.* 2013. no. 1. pp. 12–16.

6. Kornetova E.G., Boiko A.S., Borodjuk Ju. N., Semke A.V. Tardivnaja diskinezija u bol'nyh shizofreniej: klinika i faktory riska. Tomsk: Izd-vo OOO «Integral'nyj perepleb», 2014. 106 p.

7. Krasnov V. N., Gurovich I. Ja., Mosolov S. N., Shmukler A.B. Psihiatricheskaja pomoshh' bol'nym shizofreniej: Klinicheskoe rukovodstvo / M.: ID Medpraktika, 2007. 260 p.

8. Lunen A., Ivanova S.A., Semke A.V. Lekarstvenno-inducirovannye dvigatel'nye rasstrojstva pri shizofrenii: Posobie dlja vrachej. Tomsk-Barnaul, 2009. 45 s.

9. Mosolov S.N. Sovremennaja antipsihoticheskaja farmakoterapija shizofrenii // *Russkij medicinskij zhurnal.* 2004. T.12, no. 10. pp. 646–652.

10. Semke A.V. Biologicheskie i kliniko-social'nye mehanizmy razvitiya jendogennyh psihicheskikh zabojevanij / A.V. Semke, T.P. Vetlugina, S.A. Ivanova, L.D. Rahmazova, E.G. Kornetova, O.Ju. Fedorenko, O.A. Lobacheva // *Sibirskij vestnik psihatrii i narkologii.* 2011. no. 4. pp. 19–23.

11. Semke A.V. Klinicheskie i biologicheskie faktory formirovanija adaptacii bol'nyh shizofreniej / A.V. Semke, L.D. Rahmazova, O.A. Lobacheva, S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich // *Sibirskij vestnik psihatrii i narkologii.* 2006. no. 3. pp. 17–21.

12. Smirnova L.P. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov v jeritrocitah bol'nyh psihicheskimi i nevrologicheskimi rasstrojstvami / L.P. Smirnova, N.V. Krotenko, N.M. Krotenko, V.N. Loginov, M.V. Duhan, S.A. Ivanova, Ju.L. Mal'ceva // *Sibirskij vestnik psihatrii i narkologii.* 2008. no. 1. pp. 133–135.

13. Shhigoreva Ju.G. Aktivnost' antioksidantnyh fermentov v jeritrocitah perifericheskoj krovi u bol'nyh shizofreniej s tardivnoj diskineziej / Ju.G. Shhigoreva, L.P. Smirnova, N.M. Krotenko, A.S. Boiko, E.G. Kornetova, A.V. Semke // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2013. no. 5. pp. 341.

14. Shhigoreva Ju.G. Glutacion kak kriterij prognoza riska lekarstvennoj pozdnej diskinezii u bol'nyh shizofreniej / Ju. G. Shhigoreva, A.S. Boiko, N.M. Krotenko, L.P. Smirnova, E.G. Kornetova, A.V. Semke, S.A. Ivanova // *Sibirskij vestnik psihatrii i narkologii.* 2012. no. 6. pp. 75–78.

15. Al Hadithy A.F.Y. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, AND GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Al Hadithy, B. Wilffert, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen, S.A. Ivanova, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, P. Pechlivanoglou // *Human Psychopharmacology.* 2010. Vol. 25, no 1. pp. 84–91.

16. Al Hadithy A.F. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F. Al Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou, A. Semke, O. Fedorenko, E. Kornetova, L. Ryadovaya, J. R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, R. Bruggeman, A.J.M. Loonen // *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry.* 2009. Vol.33, no 3. pp. 475–481.

17. Andreasen N.C. Brave new brain: conquering mental illness in the era of the genome. Oxford: Oxford University Press, 2001. 368 p.

18. Andreassen O.A., Jorgensen H.A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? // *Progress in Neurobiology*. 2000. Vol. 61. pp. 525–541.
19. Bakker P. R., van Harten P. N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions // *Molecular psychiatry*. 2008. Vol. 13, no. 5. pp. 544–556.
20. Boskovic M. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF Genetic Polymorphisms with Oxidative Stress, Neurochemistry, Psychopathology and Extrapyramidal Symptoms in Schizophrenia / M. Boskovic, T. Vovk, M. Saje, K. Gorican, V. Dolzan, B. K. Plesnicar, I. Grabnar // *Neurochem Res*. 2013. Vol. 38. pp. 433–442.
21. Boskovic M., Vovk T., Plesnicar B.K., Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia // *Current Neuropharmacology*. 2011. Vol. 9. pp. 301–312.
22. Cai H.L. Abnormal plasma monoamine metabolism in schizophrenia and its correlation with clinical responses to risperidone treatment / H.L. Cai, P.F. Fang, H.D. Li, X.H. Zhang, L. Hu, W. Yang, H.S. Ye // *Psychiatry Res*. 2011. Vol. 188, no. 2. pp. 197–202.
23. Cho C.-H., Lee H.-J. Oxidative stress and tardive dyskinesia: Pharmacogenetic evidence // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 46. pp. 207–213.
24. Correll C.U., Schenk E.M. Tardive dyskinesia and new antipsychotics // *Curr Opin Psychiatry*. 2008. Vol. 21. pp. 151–156.
25. Fisone G, Bezard E. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia // *Int Rev Neurobiol*. 2011. Vol. 98. pp. 95–122.
26. Hitzeroth A. Association between the MnSOD Ala-9Val polymorphism and development of schizophrenia and abnormal involuntary movements in the Xhosa population / A. Hitzeroth, D.J. Niehaus, L. Koen, W.C. Botes, J.F. Deleuze, L. Warnich // *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Human Psychiatry*. 2007. Vol. 31, no 3. pp. 664–672.
27. Ivanova S.A. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia / S.A. Ivanova, A.V. Semke, N.M. Vyalova, E.V. Rudikov, O.Y. Fedorenko, N.A. Bokhan, L.M. Geers, A.F.Y. Al Hadithy, P. Pechlivanoglou, B. Wilffert, J.R.B.J. Brouwers, A.J. M. Loonen // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. Vol. 50. pp. 172–177.
28. Ivanova S. A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patient under pharmacotherapy with traditional antipsychotics / S.A. Ivanova, L.P.Smirnova, Y.G. Shchigoreva, A.S. Boiko, A.V. Semke, N.A. Bokhan, M.G. Uzbekov // *Neurochemical Journal*. 2014. T. 8, no. 1. pp. 66–70.
29. Ivanova S.A. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia / S.A. Ivanova, E.V. Rudikov, O.Y. Fedorenko, A.V. Semke, A.J.M. Loonen, P. Pechlivanoglou, A.F.Y. Al Hadithy, J.R.B.J. Brouwers, B. Wilffert, M.B. Freidin, I.A. Zhukova, V.M. Alifirova, N.V. Govorin, V.A. Sorokina // *Translational Psychiatry*. 2012. Vol. 2. pp. e67.
30. Ivanova S.A. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia / S.A. Ivanova, A.F.Y. Al Hadithy, N. Brazovskaya, A. Semke, B. Wilffert, O. Fedorenko, J.R.B.J. Brouwers, A.J.M. Loonen // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*. 2012. Vol. 27. pp. 334–337.
31. Jankovic J. Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // *Clin. Neuropharmacol*. 1995. Vol. 18, no 3. pp. 197–214.
32. Kang S.-G. Association study between glutathione-S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia / S.-G. Kang, H.-J. Lee, J.-E. Choi, H. An, M. K. Rhee, L. Kim // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*. 2009. Vol. 24. pp. 55–60.
33. Kropp S. Oxidative stress during treatment with first- and second-generation antipsychotics / S. Kropp, V. Kern, K. Lange, D. Degner, G. Hajak, J. Kornhuber, E. Rther, H. M. Emrich, U. Schneider, S. Bleich // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2005. Vol. 17. pp. 227–231.
34. Lieberman J. A. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials // *J Clin Psychiatry*. 2007. Vol. 68. pp. e04.
35. Loonen A.J., Ivanova S.A. The mechanism of drug-induced dyskinesia // *CNS Spectrums*. 2013. Vol.18, no. 01. pp. 15–20.
36. Muller D.J., Shinkai T., De Luca V., Kennedy J.L. Clinical implications of pharmacogenomics for tardive dyskinesia // *Pharmacogenomics J*. 2004. Vol.4, no.2. pp. 77–87.
37. Mercuri N. B., Bernardi G. The ‘magic’ of L-DOPA: why is it the gold standard Parkinson’s disease therapy? // *Trends Pharmacol Sci*. 2005. Vol. 26. pp. 341–344.
38. Mitchell I.J. Glutamate-induced apoptosis results in a loss of striatal neurons in the parkinsonian rat / I.J. Mitchell, S. Lawson, B. Moser, S.M. Laidlaw, A.J. Cooper, G. Walkinshaw, C.M. Waters // *Neuroscience*. 1994. Vol. 63. pp. 1–5.
39. Ozdemir V. Pharmacogenetics for off-patent antipsychotics: reframing the risk for tardive dyskinesia and access to essential medicines / V. Ozdemir, E. Aklillu, S. Mee, L. Bertilsson, L.J. Albers, J.E. Graham et al. // *Expert Opin Pharmacother*. 2006. Vol. 7. pp. 119–133.
40. Pillai A., Parikh V., Terry Jr.A.V., Mahadik S.P. Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain // *J Psychiatr Res*. 2007. Vol. 41. pp. 372–386.
41. Sadan O. A novel braintargeted antioxidant (AD4) attenuates haloperidol-induced abnormal movement in rats: implications for tardive dyskinesia / O. Sadan, M. Bahat-Stromza, Y. Gilgun-Sherki, D. Atlas, E. Melamed, D. Offen // *Clin Neuropharmacol*. 2005. Vol. 28. pp. 285–288.
42. Shinkai T. Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia / T. Shinkai, O. Ohmori, C. Matsumoto, H. Hori, J.L. Kennedy, J. Nakamura // *NeuroMolecular Medicine*. 2004. Vol. 5. pp. 163–169.
43. Tandon R., Keshavan M., Nasrallah H. Schizophrenia, «Just the Facts» What we know in 2008. Part 1: Overview // *Schizophr. Res*. 2008. no. 100. pp. 4–192.
44. Tsai G. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia / G. Tsai, D.C. Goff, R.W. Chang, J. Flood, L. Baer, J.T. Coyle // *Am J Psychiatry*. 1998. Vol. 155, no. 9. pp. 1207–1213.
45. Yao J.K., Keshavan M.S. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology of schizophrenia: an integrative view // *Antioxid Redox Signal*. 2011. Vol. 15. pp. 2011–2035.
46. Zai C.C. Oxidative stress in tardive dyskinesia: Genetic association study and meta-analysis of NADPH quinone oxidoreductase 1 (NQO1) and Superoxide dismutase 2 (SOD2, MnSOD) genes / C.C. Zai, A.K. Tiwari, V. Basile, V. de Luca, D.J. Muller, A.N. Voineskos, G. Remington, H.Y. Meltzer, J.A. Lieberman, S.G. Potkin, J.L. Kennedy // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 34. pp. 50–56.
47. Zhang X.Y., Yao J.K. Oxidative stress and therapeutic implications in psychiatric disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 46. pp. 197–199.
48. Zhang Z. The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism / Z. Zhang, X. Zhang, G. Hou, W. Sha, G.P. Reynolds // *J. Psychiatry Res*. 2002. Vol. 36. pp. 317–324.

Рецензенты:

Семке А.В., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск;

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 02.12.2014.