УДК 616.89:575.191

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА NMDA-РЕЦЕПТОРА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ

¹Бойко А.С., ^{1,2}Пожидаев И.В., ³Черевко Н.А., ^{1,4}Иванова С.А.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья»,
Томск, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск;

³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Томск;

⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск

Основным методом лечения шизофрении является применение антипсихотической терапии. Антипсихотические препараты кроме основного клинического эффекта обладают спектром побочных действий. Тардивная дискинезия развивается у 20–30% пациентов, длительно принимающих традиционные нейролептики. Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизмов гена NMDA-рецептора (*GRIN2A*) у больных шизофренией с тардивной дискинезией. Обследовано 156 больных шизофренией и 140 психически и соматически здоровых лиц. Выявлено достоверное снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа GG гена субъединицы NMDA-рецептора (rs1969060) у пациентов с лекарственно индуцированными побочными эффектами, что свидетельствует о протективной роли этого генотипа. Полученные результаты в перспективе возможно использовать для прогнозирования риска развития побочных эффектов.

Ключевые слова: тардивная дискинезия, шизофрения, антипсихотическая терапия, полиморфизм генов, NMDA-рецепторы

GENE POLYMORPHISMS OF NMDA-RECEPTOR IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS WITH TARDIVE DYSKINESIA

¹Boyko A.S., ^{1,2}Pozhidaev I.V., ³Cherevko N.A., ^{1,4}Ivanova S.A.

¹Mental Health Research Institute, Tomsk, e-mail: anastasya-iv@yandex.ru;

²National Research Tomsk State University, Tomsk;

³Siberian State Medical University, Tomsk;

⁴National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

Antipsychotic therapy is the main treatment for patients with schizophrenia. In addition, antipsychotic drugs have some side effects. One of them is tardive dyskinesia. It is develops on 20–30 percents patients, who receiving long-term traditional neuroleptics. The purpose of this study was to explore the polymorphic variants of gene of NMDA-receptor (*GRIN2A*) in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. It was observed 156 with schizophrenia and 140 normal psychotic healthy people for control. There was a significant decrease in the frequency of occurrence of homozygous genotype GG gene subunit of the NMDA receptor (rs1969060) in patients with drug induced side effects. It indicates a protective role of these genotypes. These results can be use in the future researches to predict the risk of developing side effects.

Keywords: tardive dyskinesia, schizophrenia, antipsychotic treatment, polymorphism of gene, NMDA-receptor

Психические расстройства занимают важное место среди заболеваний, снижающих качество жизни больных. Одним из наиболее распространенных эндогенных психических расстройств является шизофрения [6]. Медикаментозная терапия заболевания характеризуется длительным применением антипсихотиков [4]. Нейролептические препараты наряду с основным антипсихотическим воздействием обладают широким спектром побочных эффектов [13]. Среди них можно выделить экстрапирамидные расстройства, и особый интерес вызывает поздняя или тардивная дискинезия (ТД), возникающая в случае длительного применения (более 3 месяцев) антипси-

хотических препаратов, преимущественно классического ряда [12].

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать психофармакотерапию, является одной из важнейших задач клинической фармакологии и биологической психиатрии на современном этапе [1, 2]. Патогенез тардивной дискинезии до настоящего времени до конца не ясен [1, 2, 7, 9, 13, 15]. 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 [3].

Важная роль в патогенезе tardивной дискинезии принадлежит глутаматергической системе [1, 2]. 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 [1, 2]. Таким образом, нейролептическая блокада этих рецепторов увеличивает синаптическое высвобождение аспартата и глутамата в стриатуме [8]. 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. 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 заканчивающаяся дегенерацией нейронов [14].

Целью работы является изучение полиморфизмов генов NMDA-рецепторов (*GRIN2A*) у больных шизофренией с tardивной дискинезией и без нее по сравнению со здоровыми лицами.

Материалы и методы исследования

Группу обследованных составили 156 больных шизофренией, проходивших курс лечения в психиатрическом стационаре и длительно, не менее 6 месяцев, получающих терапию антипсихотическими препаратами. В зависимости от наличия побочных двигательных расстройств, оцениваемых по шкале непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS), больные были разделены на две группы:

63 пациента с tardивной дискинезией и 93 пациента без экстрапирамидных нарушений. Контрольная группа представлена 140 психически и соматически практически здоровыми лицами, идентичными по полу и возрасту обследуемым пациентам.

Для генотипирования использовалась ДНК, выделенная из венозной крови, которую брали у всех обследуемых лиц (натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА).

Определение аллельных вариантов гена *GRIN2A* (rs2650427, rs1969060) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени со специфическими праймерами.

Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемого гена равновесному распределению Харди – Вайнберга использовался модифицированный критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе распределения генотипов полиморфизма гена *GRIN2A* (rs2650427) не было обнаружено статистически значимых различий. Во всех группах преобладает гетерозиготный генотип ТТ (табл. 1).

В ходе изучения распределения генотипов гена *GRIN2A* (rs1969060) было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты встречаемости генотипа GG у больных шизофренией с двигательными расстройствами по сравнению с группой контроля и больными без tardивной дискинезии (табл. 2).

Выявлено значимое снижение частоты встречаемости гомозиготного генотипа GG гена субъединицы NMDA-рецептора у больных с tardивной дискинезией по сравнению с группой контроля. У пациентов с двигательными расстройствами этот генотип встречается намного реже, чем у здоровых лиц и больных без ТД, так что можно предположить, что снижение частоты встречаемости увеличивает риск развития экстрапирамидных расстройств в связи с протективным действием этих генотипов у здоровых лиц.

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей гена *GRIN2A* (rs2650427) у больных шизофренией и здоровых лиц (частота, %)

	<i>GRIN2A</i> (rs2650427)				
	Генотипы			Аллели	
	CC	CT	TT	C	T
Контроль	29 35,8%	40 49,4%	12 14,8%	69 85,18%	52 64,19%
Больные шизофренией (общая группа)	38 31,67%	57 47,5%	25 20,83%	119 99,16%	108 90%
Больные с ТД	21 35,5%	27 45,8%	11 18,8%	41 69,49%	40 67,79%
Больные без ТД	23 29,5%	40 51,3%	15 19,2%	78 100%	68 87,17%

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена *GRIN2A* (rs1969060) у больных шизофренией и здоровых лиц (частота, %)

	<i>GRIN2A</i> (rs1969060)				
	Генотипы			Аллели	
	GG	AG	AA	G	A
Контроль	4 5,4%	25 33,8%	45 60,8%	29 39,18%	70 94,59%
Больные шизофренией (общая группа)	5 3,94%	49 38,58%	73 57,48%	61 48,03%	121 95,27%
Больные с ТД	1 1,8%*	20 35,1%	36 63,2%	21 36,84%	56 98,84%
Больные без ТД	4 4,4%	36 39,6%	51 56%	40 43,95%	87 95,6%

Примечание. * $p < 0,05$ – уровень статистической значимости при сравнении распределения генотипа GG у больных с группой контроля.

Согласно теории эксайтотоксичности, при шизофрении происходит избыточный выброс в постсинаптическую щель возбуждающих нейромедиаторов (в том числе глутамата), что приводит к гиперактивации постсинаптических глутаматных рецепторов и, как следствие, к нарушению проницаемости ионных каналов. Избыточное накопление внутриклеточного кальция запускает каскад реакций с активацией протеолитических ферментов и разрушением клеточных структур. Это приводит к увеличению синтеза оксида азота, возрастанию перекисного окисления липидов с последующим развитием окислительного стресса и нарушением синтеза нейротрофических, а также к апоптозу нейронов [5].

Нарушение глутаматергической трансмиссии считается одним из ключевых компонентов патогенеза шизофрении, в особенности при развитии тардивной дискинезии, так как более выраженные изменения наблюдаются именно у этих пациентов. Функционирование глутаматных нейронов взаимосвязано с работой других нейронов в ЦНС, чья роль в патофизиологии шизофрении имеет значение. В их числе ГАМК-ергические интернейроны, а также дофаминовые нейроны, которые являются мишенью для антипсихотических препаратов, блокада и повреждение которых может вызвать ТД.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-31876 мол_а (2014-2015) «Эксайтотоксичность и деструктивные процессы в патогенезе лекарственно-индуцированных двигательных расстройств у больных шизофренией».

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н., Шмуклер А.Б. Психиатрическая помощь больным шизофренией: Клиническое руководство. – М.: ИД Медпрактика, 2007. – 260 с.
5. Курбат М.Н. L-глутамат: современный взгляд на известную аминокислоту // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 3. – С. 202–207.
6. 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.
7. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // Human Psychopharmacology – 2010. – Т. 25. – № 1. – P. 84–91.
8. 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.
9. Andreasen N.C. Brave new brain: conquering mental illness in the era of the genome. – Oxford: Oxford University Press, 2001. – 368 p.
10. 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.

11. Ivanova S.A., Geers L.M., Hadithy A.F. Al, Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J.M. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia // *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2014. – Jan 3.-50. – C. 172–177.
12. Klawans, H. L. Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // *J. Clin. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 46, № 4. – P. 3–7.
13. Loonen, A. J., Ivanova, S. A. The mechanism of drug-induced dyskinesia // *CNS Spectrums*. – 2013. – Vol. 18, № 01. – P. 15–20.
14. 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.
15. 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.
8. 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.
9. Andreasen N.C. Brave new brain: conquering mental illness in the era of the genome. – Oxford: Oxford University Press, 2001. – 368 p.
10. 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.
11. Ivanova S.A., Geers L.M., Hadithy A.F. Al, Pechlivanoglou P., Semke A.V., Vyalova N.M., Rudikov E.V., Fedorenko O.Y., Wilffert B., Bokhan N.A., Brouwers J.R., Loonen A.J.M. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia // *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2014. – Jan 3.-50. – C. 172–177.
12. Klawans, H. L. Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // *J. Clin. Psychiatry*. – 1985. – Vol. 46, № 4. – P. 3–7.
13. Loonen, A. J., Ivanova, S. A. The mechanism of drug-induced dyskinesia // *CNS Spectrums*. – 2013. – Vol. 18, № 01. – P. 15–20.
14. 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.
15. 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.

References

1. Ivanova S.A., Fedorenko O.Ju., Rudikov E.V., Semke A.V. Farmakogenetika pozdnej diskinezii // *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2013. no. 3. pp. 5–9.
2. 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 psihiatrii i narkologii*. 2013. no. 1. pp. 12–16.
3. 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 pereplet», 2014. 106 p.
4. 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.
5. Kurbat M.N. L-glutamat: sovremennij vzgljad na izvestnuju aminokislotu // *Nejrohimiya*. 2009. T.26, no. 3. pp. 202–207.
6. Semke A.V. Klinicheskie i biologicheskie faktory formirovaniya adaptacii bol'nyh shizofreniej / A.V. Semke, L.D. Rahmazova, O.A. Lobacheva, S.A. Ivanova, E.V. Gutkevich // *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii*. 2006. no. 3. pp. 17–21.
7. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P. et al. Missense polymorphisms in three oxidative-stress enzymes (GSTP1, SOD2, and GPX1) and dyskinesias in Russian psychiatric inpatients from Siberia // *Human Psychopharmacology* – 2010. – T. 25. – № 1. – P. 84–91.

Рецензенты:

Аксенов М.М., д.м.н., профессор кафедры психологии развития личности, Томский государственный педагогический университет, 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 02.03.2015.