

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОТРАНСМИССИИ НА РАЗВИТИЕ СМЕШАННОГО ТИПА ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ¹

INFLUENCE OF NEUROTRANSMISSION RECEPTOR GENE POLYMORPHISM ON THE DEVELOPMENT OF MIXED TYPE OF TARDIVE DYSKINESIA IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**I. Pozhidaev
E. Kornetova
S. Ivanova**

Summary. Tardive dyskinesia (TD) is a severe and potentially irreversible movement disorder that can develop as a side effect of long-term use of antipsychotic medications. The study studied the polymorphism of neurotransmitter genes (serotonin, muscarinic and adrenergic) receptors, which hypothetically may play a role in the development of antipsychotic-induced TD and its phenotypically different subtypes in patients with schizophrenia. It has been shown that the rs2036108 allelic variant of the *ADRA1A* gene is involved in the formation of the genetic component of the development of the mixed subtype of drug-induced TD in patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, mixed subtype of tardive dyskinesia, neurotransmitter receptors, gene polymorphism.

Пожидаев Иван Вячеславович

Научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии НИИ психического здоровья Томского НИМЦ
craig1408@yandex.ru

Корнетова Елена Георгиевна

Доктор медицинских наук, Заведующий отделением эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья Томского НИМЦ
ekornetova@outlook.com

Иванова Светлана Александровна

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярной генетики и биохимии, зам. директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ
ivanovaniipz@gmail.com

Аннотация. Тардивная дискинезия (ТД) — это тяжелое и потенциально необратимое двигательное расстройство, которое может развиваться как побочный эффект длительного приема антипсихотических лекарств. В исследовании проведено изучение полиморфизма генов нейромедиаторных (серотониновых, мускариновых и адренергических) рецепторов, которые гипотетически могут играть роль в развитии антипсихотик-индуцированной ТД и её фенотипически различных подтипов у больных шизофренией. Показано, что аллельный вариант rs2036108 гена *ADRA1A* участвует в формировании генетической компоненты развития смешанного подтипа лекарственно-индуцированной ТД у больных шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, смешанный подтип тардивной дискинезии, нейромедиаторные рецепторы, полиморфизм генов.

Введение

Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) — это нежелательный эффект длительной антипсихотической терапии, характеризующийся произвольными движениями, которые могут быть необратимыми даже после отмены препарата [1]. Согласно результатам одного из зарубежных мета-анализов, проведенном на основании 41 исследования и включающее более 11 тысяч пациентов, получающих антипсихотическую терапию, средняя частота встречаемости ТД составляет 25,3 % [2]. Двигательные побочные эффекты, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных, когнитивных и аффективных

расстройств, приводят к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшают качество жизни пациента и являются причиной отказа от терапии [3].

Дальнейший прогресс в области прогноза и терапии тардивной дискинезии, согласно мнению зарубежных и отечественных исследователей, будет связан с пониманием механизмов, лежащих в основе развития данного расстройства и разработкой подходов к персонализации терапии [4, 5, 6]. Несмотря на активно обсуждающиеся гипотезы возникновения побочных эффектов, патофизиологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии ещё недостаточно изучены [7]. В возникнове-

¹ Исследование проведено в рамках выполнения комплексной темы НИР «Биопсихосоциальные механизмы патогенеза и клинического полиморфизма, адаптационный потенциал и предикторы эффективности терапии у больных с психическими и поведенческими расстройствами в регионе Сибири», регистрационный номер 122020200054-8»

нии тардивной дискинезии важная роль принадлежит генетическим факторам, и в первую очередь генам нейромедиаторных рецепторов, являющихся «мишенями» действия антипсихотических препаратов [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. В зависимости от преобладания двигательных расстройств в различных частях тела ТД подразделяется на различные подтипы, при этом, наиболее общепринятой является подразделение на орофациолингвальную и лимботранкальную дискинезии [5, 16]. Выдвигается гипотеза, что фенотипически разные подтипы дискинезий могут иметь и различные генетические особенности [8].

Целью исследования является изучение ассоциаций и возможного генетического регуляторного потенциала генов нейромедиаторных рецепторов у больных шизофренией со смешанным подтипом тардивной дискинезии.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами ведения исследований человека согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. В исследовании включена выборка из 449 пациентов, страдающих шизофренией и проходивших стационарное лечение. Критерии включения в выборку: подтвержденный диагноз шизофрении в соответствии с Международной классификацией болезней 10-й ревизии (МКБ-10), длительное применение антипсихотических препаратов (не менее шести месяцев), возраст пациентов от 18 до 65 лет и принадлежность к славянскому этносу.

Обследование пациентов проводилось с использованием стандартизированной международной шкалы патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS), позволяющей диагностировать наличие дискинезии и степень ее выраженности. Для постановки диагноза тардивной дискинезии использовали критерий Schooler and Kane [16], в соответствии с которым необходимо наличие 3 баллов по одному из пунктов шкалы, либо по 2 балла по двум пунктам шкалы.

Для получения ДНК забор венозной крови у пациентов осуществлялся в вакуум-содержащие пробирки с антикоагулянтом ЭДТА (Vacuette EDTA). Геномную ДНК выделяли с использованием стандартного фенол-хлороформного протокола из лейкоцитов периферической крови. Последующее хранение образцов выделенной ДНК производилось в *mQ*-воде при -20°C . Качество и количество полученной ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop8000. Генотипирование 54 однонуклеотидных полиморфных вариантов 12 генов серотониновых, мускариновых и адренергических рецепторов проводилось посредством масс-спектрометрии

(MALDI-TOF) на генетическом анализаторе Sequenom MASS-Array Analyzer 4 наборами iPLEX Gold 384.

Статистическая обработка полученных результатов генотипирования была проведена в несколько этапов. Первоначально результаты для однонуклеотидных полиморфизмов были проверены по таким критериям как процент успешно прогенотипированных образцов для каждого SNP, частота минорного аллеля, а также на соответствие распределению частот генотипов ожидаемому при условии соблюдения равновесия Харди-Вайнберга. Последующий статистический анализ выполнен в программной среде R 3.6.2 с использованием базовых функций. Ассоциативный анализ был выполнен с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера (менее пяти наблюдений в любой ячейке). Анализ соответствия частот генотипов, ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга выполнен с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. В случаях, когда в какой-либо из ячеек было менее пяти наблюдений, использовали точный критерий Фишера.

Результаты и обсуждения

Тардивная дискинезия, в соответствии с критериями была диагностирована у 121 пациента; не имели ТД 328 пациентов. В данном исследовании нами применён синдромальный подход к объединению групп в зависимости от преобладания симптомокомплексов по AIMS, что позволило выделить смешанный тип ТД — тип, когда одновременно присутствуют проявления орофациолингвального и лимботранкального типов ТД. Пациенты с тардивной дискинезией подразделялись следующим образом: пациенты с орофациолингвальным типом ТД — 52 человека, с лимботранкальным типом ТД — 8 человек, смешанный тип ТД был выявлен у 61 пациента.

Половозрастные и клинические характеристики пациентов с шизофренией представлены в таблице 1. Средний возраст больных с тардивной дискинезией и длительность заболевания была достоверно выше чем у пациентов без ТД ($p < 0,001$).

В таблице 2 представлены характеристики для группы пациентов с шизофренией с тардивной дискинезией смешанного типа в сравнении с группой шизофрении без ТД. Возраст пациентов и возраст манифестации значимо не отличались в группах, однако длительность заболевания имеет статистически значимые различия.

Все исследуемые полиморфные варианты (*CHRM1* (rs2075748, rs544978, rs2067477, rs2067479, rs2186410, rs542269), *CHRM2* (rs2061174, rs324650, rs2350780, rs1824024, rs7810473, rs2350786, rs324640, rs1378650), *CHRM4* (rs2067482, rs72910092, rs35646260, rs7107481, rs16938505, rs16938502, rs2229163, rs11823766), *ADRβ1* (rs1801253), *ADRA1A* (rs2036108, rs472865), *HTR1A*

(rs10042486, rs749099, rs1364043, rs1800042, rs6295), *HTR1B* (rs6298, rs6296, rs130058), *HTR2A* (rs6314, rs6313, rs1928040, rs6311, rs6312, rs7997012, rs9316233, rs2224721), *HTR2C* (rs3813929, rs569959, rs5946189, rs4911871, rs6318, rs12858300, rs17326429, rs1801412), *HTR3A* (rs1176713, rs33940208, rs1062613), *HTR3B* (rs1176744), *HTR6* (rs1805054) были выбраны на основе литературных данных и результатов собственных предыдущих фармакогенетических исследований.

Таблица 1.

Половозрастные и клинические характеристики пациентов с шизофренией с ТД и без ТД

Характеристики		Пациенты без ТД (n=328)	Пациенты с ТД (n=121)	p
Пол	Мужчины, n (%)	152 (46.3 %)	71 (58.7 %)	0.027
	Женщины, n (%)	176 (53.7 %)	50 (41.3 %)	
Возраст, годы		37 [31; 48]	48 [37.5; 58]	<0.001
Возраст манифестации, годы		24 [20; 30]	25 [20; 32]	0.974
Длительность заболевания, годы		11 [5; 18]	20 [12; 29.5]	<0.001

Примечание: сравнение между группами по разным показателям было выполнено с помощью t-критерия Стьюдента

Таблица 2.

Половозрастные и клинические характеристики пациентов с шизофренией с ТД смешанного типа и без ТД

Характеристики		Пациенты без ТД (n=328)	Пациенты с ТДмикс (n=61)	p
Пол	Мужчины, n (%)	152 (46.3 %)	36 (57.4 %)	0.046
	Женщины, n (%)	176 (53.7 %)	25 (42.6 %)	
Возраст, годы		37 [31; 48]	50 [38.50; 58]	0.758
Возраст манифестации, годы		24 [20; 30]	24 [20; 32]	0.068
Длительность заболевания, годы		11 [5; 18]	19 [10; 30]	<0.004

Примечание: сравнение между группами по разным показателям было выполнено с помощью t-критерия Стьюдента

Характеристики частот из данных проекта «1000 геномов» и проведенного в данном исследовании генотипирования, для большей части полиморфизмов частоты минорного аллеля совпадают или же находятся в небольшом отклонении в пределах допустимых величин, показанных для европеоидных популяций.

Результаты, которые не удовлетворяют условию нормального распределения частот в соответствии с законом Харди-Вайнберга, были исключены из дальнейшего ассоциативного анализа.

Проведение статистического анализа проводилось между группами пациентов с шизофренией без тардивной дискинезии и пациентов с шизофренией с тардивной дискинезией смешанного типа. С учётом того, что ген *HTR2C* располагается на X-хромосоме, для него было проведено дополнительное разбиение групп на мужчин и женщин соответственно.

Для аллельных вариантов адренергических рецепторов была найдена ассоциация для варианта rs2036108 гена *ADRA1A* как для генотипов, так и для аллелей ($\chi^2 = 9.599$, $p = 0.008$; $\chi^2 = 8.358$, $p = 0.004$ соответственно) (табл. 3). Полученные результаты позволяют заключить, что носительство генотипа AA и аллеля A повышают риск развития смешанного типа ТД у пациентов с шизофренией (OR = 7.48, 95 %CI = [1.77–31.55]; OR = 1.92, 95 %CI = [1.23–3.00] соответственно). Для остальных исследуемых полиморфных вариантов генов нейромедиаторных рецепторов не было найдено статистически значимых результатов в отношении смешанного типа ТД у пациентов с шизофренией.

В основном в литературе ранее были представлены ассоциации для орофациолингвальной и лимботранкальной дискинезий, в патогенезе которых существенная роль принадлежит полиморфным вариантам дофаминовых и серотониновых рецепторов и генов системы цитохромов, участвующих в метаболизме антипсихотиков [17, 18, 19, 20].

Таблица 3.

Результат сравнения частот объединённых генотипов для rs2036108 гена *ADRA1A*

Аллельный вариант. Ген	Генотипы/ аллели	Пациенты с шизофренией, n (%)	Пациенты с ТД микс, n (%)	OR	95% CI	χ^2	p
rs2036108. ADRA1A	GG	217 (66.4%)	29 (49.2%)	0.49	[0.28–0.86]	9.599	0.008
	AG	106 (32.4%)	26 (44.1%)	1.84	[1.03–3.27]		
	AA	4 (1.2%)	4 (6.8%)	7.48	[1.77–31.5]		
	G	0.826	0.712	0.52	[0.33–0.82]	8.358	0.004
	A	0.174	0.288	1.92	[1.23–3.00]		

Примечание: ТДмикс — смешанный тип тардивной дискинезии; OR — отношение шансов, 95 %CI — 95 % доверительный интервал [нижняя и верхняя границы]

Ген *ADRA1A* (adrenoceptor alpha 1A), кодирует альфа-1-адренергические рецепторы (альфа-1-AR), которые являются членами суперсемейства G-связанных рецепторов. Адренергические рецепторы альфа-1A (α1A) являются важными мишенями для атипичных антипсихотических препаратов и могут влиять на клинический исход антипсихотического лечения, включая побочные реакции. Прямой антагонизм рецепторов α1A способствует подавлению положительной симптоматики и опосредует активацию дофаминовых нейронов, уменьшая чувствительность мезолимбических нейронов к различным проблемам, таким образом связывая эти рецепторы с антипсихотической активностью и связанными с ними экстрапирамидными расстройствами [21].

Ряд исследований подтверждают принадлежность полиморфных вариантов гена *ADRA1A* к патогенетическим процессам шизофрении и лекарственным осложнениям нейролептической терапии. Cheng C. с соавт. при изучении четырех полиморфизмов данного гена адренорецептора выявили ассоциации определенных полиморфизмов с тяжёлым течением антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений [22]. Исследования полиморфизма гена в отношении tardивной дискинезии являются единичными и противоречивыми: наши предыдущие исследования продемонстрировали значимую ассоциацию полиморфного варианта rs2036108 гена *ADRA1A* с ТД [23], в то время как Saiz PA et al. выявили значимые ассоциации нескольких полиморфных вариантов гена, которые нивелировались по-

сле их коррекции на множественные сравнения [24].

Для оценки возможного генетического регуляторного потенциала был проведен поиск по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>), продемонстрировавший, что полиморфный вариант rs2036108 гена *ADRA1A* не является eQTL-локусом. Однако, в соответствии с данными портала атласа экспрессии (<https://www.ebi.ac.uk/gxa/home>) в отношении экспрессии гена *ADRA1A* показано, что наблюдается определенная экспрессия в различных отделах головного мозга, что вместе с литературными ассоциативными исследованиями позволяют говорить о роли адренергического рецептора и полиморфизма кодирующего рецептор гена *ADRA1A* в развитии побочных эффектов применения антипсихотических средств.

Выводы

В представленном исследовании впервые проведен ассоциативный анализ широкого спектра полиморфизмов нейромедиаторных (серотониновых, мускариновых и адренергических) рецепторов для смешанного подтипа ТД и выявлены ассоциации для полиморфизма rs2036108 гена *ADRA1*. Необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований, направленных на оценку генетических факторов развития побочных эффектов и разработку персонализированных подходов к терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Correll C.U., Kane J.M., Citrome L.L. Epidemiology, Prevention, and Assessment of Tardive Dyskinesia and Advances in Treatment. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):1136–1147. doi: 10.4088/JCP.tv17016ah4c.
- Carbon M., Hsieh C.H., Kane J.M., Correll C.U. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017 Mar;78(3):e264–e278. doi: 10.4088/JCP.16r1083
- Rekhi G., Tay J., Lee J. Impact of drug-induced Parkinsonism and tardive dyskinesia on health-related quality of life in schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2022 Feb;36(2):183–190. doi: 10.1177/02698811211055812.
- Takeuchi H., Mori Y., Tsutsumi Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Oct 21;12:20451253221117313. doi: 10.1177/20451253221117313.
- Loonen A.J. M., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug induced dyskinesia//*CNS Spectrums* — 2013 — Volume 18 — Issue 01 — pp 15–20
- Корнетова Е.Г., Семке А.В., Дмитриева Е.Г., Бородюк Ю.Н., Бойко А.С. Клинические и социальные факторы риска tardивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(1):32–39. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-1-32-39>
- Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Патологические механизмы, лежащие в основе антипсихотик-индуцированной tardивной дискинезии // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 169–184. — DOI 10.20538/1682-0363-2019-4-169-184).37.
- Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бокхан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика tardивной дискинезии. — Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015. — 120 с.
- Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Curr Opin Psychiatry*. 2013 Mar;26(2):144–50. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835dc9da.
- Boiko A.S., Ivanova S.A., Pozhidaev I.V., Freidin M.B., Osmanova D.Z., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Bokhan N.A., Wilffert B., Loonen A.J.M. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia in schizophrenia: The role of CHRM1 and CHRM2 muscarinic receptors // *World J Biol Psychiatry*. 2019 Jan 9:1–6. doi: 10.1080/15622975.2018.1548780
- Levchenko A., Kanapin A., Samsonova A., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Nurgaliev T., Mazo G.E., Semke A.V., Kibitov A.O., Bokhan N.A., Gainetdinov R.R., Ivanova S.A. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110134. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110134.

12. Lanning R.K., Zai C.C., Müller D.J. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: an updated review of the literature. *Pharmacogenomics*. 2016 Aug;17(12):1339-51. doi: 10.2217/pgs.16.26.
13. Loonen A.J.M., Wilffert B., Ivanova S.A. Putative role of pharmacogenetics to elucidate the mechanism of tardive dyskinesia in schizophrenia *Pharmacogenomics* 2019 Nov;20(17):1199–1223. doi: 10.2217/pgs-2019-0100.
14. Шнайдер Н.А., Вайман Е.Э., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных расстройств — Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство ДЕАН», 2022. — 288 с.
15. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2023. Т.1. №118. С5–13. doi:10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13
16. Schooler N.R., Kane J.M. Research diagnoses for tardive dyskinesia // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1982. — Vol.39, Issue 4. — P.486–487.
17. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Apr 30;33(3):475–81. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.01.010
18. Ivanova S.A., Toshchakova V.A., Filipenko M.L., Fedorenko O.Y., Boyarko E.G., Boiko A.S., Semke A.V., Bokhan N.A., Aftanas L.I., Loonen A.J. Cytochrome P450 1A2 co-determines neuroleptic load and may diminish tardive dyskinesia by increased inducibility. *World J Biol Psychiatry*. 2015 Apr;16(3):200-5. doi: 10.3109/15622975.2014.995222
19. Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Semke A.V., Loonen A.J.M., Bokhan N.A., Wilffert B., Ivanova S.A. 5-Hydroxytryptamine Receptors and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*. 2020 Apr 24;13:63. doi: 10.3389/fnmol.2020.00063.
20. Loonen A.J.M., Ivanova S.A. Role of 5-HT2C receptors in dyskinesia// *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* — 2016 — Vol 8, Issue 1, — P. 5–10
21. Svensson T.H. Alpha–adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 27, № 7. — P. 1145–1158.
22. Cheng C., Chiu H.J., Loh el-W., Chan C.H., Hwu T.M., Liu Y.R., Lan T.H. Association of the ADRA1A gene and the severity of metabolic abnormalities in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Jan 10;36(1):205-10. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.10.011.
23. Пожидаев И.В., Падерина Д.З., Федоренко О.Ю., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Ассоциативные исследования полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов и tardивной дискинезии при шизофрении // *Медицинская генетика*. 2021. Т. 20. № 3 (224). С. 36–40.
24. Saiz P.A., Susce M.T., Clark D.A., Kerwin R.W., Molero P., Arranz M.J., de Leon J. An investigation of the alpha1A-adrenergic receptor gene and antipsychotic-induced side-effects. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Mar;23(2):107–14. doi: 10.1002/hup.903.

© Пожидаев Иван Вячеславович (craig1408@yandex.ru); Корнетова Елена Георгиевна (ekornetova@outlook.com);
 Иванова Светлана Александровна (ivanovaniipz@gmail.com)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»