Полиморфизмы генов нейромедиаторных рецепторов и транспортеров у больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией

Бойко А.С.

НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

Введение

У больных шизофренией, длительно получающих антипсихотическую терапию, кроме основного нейролептического эффекта часто наблюдаются побочные действия препаратов [1]. Поздняя или тардивная дискинезия (ТД) особо выделяется среди экстрапирамидных расстройств и возникает у 20–30 % пациентов при длительном применении конвенциональных антипсихотиков [2]. Вероятность развития побочных эффектов зависит от фармакологических свойств нейролептика, его дозы и схемы приёма, индивидуальной чувствительности и генетического профиля больного [3, 4]. Патогенез двигательных нейролептических осложнений до настоящего времени не ясен [5]. Известно, что определённая роль принадлежит генетическим факторам, которые могут быть основой чувствительности к развитию тардивной дискинезии у многих пациентов [3, 4].

Цель

Цель работы – изучение ассоциаций полиморфизмов генов рецепторов (дофаминовых, серотониновых, глутаматергических) и транспортеров нейромедиаторных систем с антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезией у больных шизофренией.

Материалы и методы

Было проведено комплексное клинико-биологическое обследование 464 больных шизофренией русской популяции Сибирского региона, находившихся на лечении в психиатрическом стационаре и длительно получающих антипсихотическую терапию. В зависимости от наличия дискинезии, оцениваемого по шкале непреднамеренных двигательных расстройств (AIMS) больные были разделены на две группы: 123 пациента с тардивной дискинезией (основная группа) и 341 больных без ТД (группа сравнения).

Генотипирование по генам дофаминовых рецепторов *DRD3*, *DRD4*, серотонинового рецептора *HTR2C*, глутаматергических рецепторов *GRIN2A*, *GRIN2B*, дофаминового транспортёра *SLC6A*3, переносчика норадреналина *SLC6A2*, везикулярного транспортёра моноаминов *SLC18A2* и транспортера глутамата *SLC1A2* проводили с помощью TheMassARRAY® Analyzer 4 by Agena Bioscience™, набором SEQUENOM Consumablesi PLEXGold 384 и методом ПЦР в режиме реального времени на приборе StepOnePlus. Было исследовано 10 полиморфных вариантов гена дофаминовых рецепторов *DRD3* (rs11721264, rs167770, rs3773678, rs963468, rs7633291, rs2134655, rs9817063, rs324035, rs1800828, rs167771), *DRD4* (rs3758653), 8 полиморфизмов серотонинового рецептора *HTR2C* (rs6318, rs5946189, rs569959, rs17326429, rs4911871, rs3813929, rs1801412, rs12858300), 2 полиморфизма *GRIN2A* (rs2650427, rs1969060), 3 полиморфизма *GRIN2B* (rs10845838, rs1805481, rs2192970), 12 полиморфных вариантов дофаминового транспортёра *SLC6A3* (rs3756450, rs2550956, rs6347, rs2617605, rs3863145, rs250686, rs464049, rs4975646, rs1048953, rs11133767, rs27048, rs40184), 9 полиморфизмов переносчика норадреналина *SLC6A2* (rs1805066, rs933556, rs9940195, rs2242446, rs36024, rs1532701, rs40434, rs13333066, rs187714) один полиморфный вариант гена везикулярного транспортёра моноаминов *SLC18A2* и один полиморфизм гена переносчика глутамата *SLC1A2* (rs4354668).

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием пакета SPSS 20.0 для Windows. Различия считали достоверными при $p \leq 0{,}05$. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемых генов равновесному распределению Харди–Вайнберга использовался модифицированный критерий «хи-квадрат». Сравнение частот генотипов и аллелей двух анализируемых групп проводили с помощью критерия Фишера.

Результаты

Выявлена ассоциация генотипов и аллелей полиморфного варианта rs167770 гена дофаминового рецептора DRD3 у больных шизофренией с ТД ($\chi^2 = 8{,}359$, $p = 0{,}015$). Сравнение частот генотипов выявило существенное повышение частоты встречаемости генотипа GG у больных шизофренией без ТД (3,9 %) по сравнению с больными шизофренией с ТД (0,8 %).

При анализе генотипов полиморфизма rs1969060 гена *GRIN2A* обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости генотипа GG у больных с ТД по сравнению с показателями пациентов без двигательных расстройств (1,8 и 13,2 % соответственно; $\chi^2 = 5{,}72$, $p = 0{,}046$). У пациентов с дискинезией выявлено снижение частоты встречаемости генотипа GG и отсутствие генотипа AA полиморфизма rs2192970 гена *GRIN2B* по сравнению с группой сравнения ($\chi^2 = 6{,}9$, $p = 0{,}03$) и преобладание аллеля G этого же полиморфизма у пациентов без гиперкинеза ($\chi^2 = 4{,}06$, $p = 0{,}04$). Относительно полиморфизма rs10845838 у пациентов без ТД выявлено повышение частоты встречаемости генотипа AA по сравнению с распределением пациентов с дискинезией ($\chi^2 = 5{,}9$, $p = 0{,}048$). У пациентов с тардивной дискинезией выявлено снижение частоты встречаемости генотипа TT гена SLC1A2 по сравнению с больными без ТД (22,5 и 44 % соответственно, $\chi^2 = 5{,}89$, $p = 0{,}05$).

Анализ полученных результатов выявил ассоциацию генотипа AA rs11133767 гена SLC6A3 с развитием тардивной дискинезии (OR = 1,66, $p = 0{,}032$). Одновременно с этим генотип GG этого полиморфного варианта несёт протективный эффект в отношении данного побочного эффекта (OR = 0,49, $p = 0{,}032$). Аллель T полиморфного варианта rs2550956 обладает предиспонирующим свойством (OR=1,45, p=0,03), а аллель C обладает протективным эффектом (OR = 0,69, $p = 0{,}03$) в отношении развития ТД у пациентов с шизофренией. Аллель G полиморфного варианта rs11133767 является протективным (OR = 0,61, $p = 0{,}004$), аллель A обладает предиспонирующим свойством (OR = 1,64, $p = 0{,}004$). Также была выявлена достоверная ассоциация полиморфизма rs36024 гена *SLC6A2* с развитием тардивной дискинезии у больных шизофренией.

При сравнении частот генотипов генов *DRD4*, *HTR2C* и *SLC18A2* у групп пациентов с ТД и больных без неё значимых различий выявлено не было.

Заключение

Проведённый анализ демонстрирует, что полиморфные особенности генов нейромедиаторных систем являются звеном патогенеза двигательных побочных эффектов, наблюдаемых на фоне нейролептической терапии у больных шизофренией.

Работа частично выполнена при поддержке гранта РНФ 17-75-10055 «Фармакогенетика тардивной дискинезии при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов

Литература

1. *Семке А.В., Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Рахмазова Л.Д., Гуткевич Е.В., Лобачева О.А., Корнетова Е.Г.* Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2009, 5: 15–20.

2. *Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В.* Тардивная дискинезия у больных шизофренией: клиника и факторы риска. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2014: 106.

3. *Lee H.J., Kang S.G.* Genetics of tardive dyskinesia. Int. Rev. Neurobiol. 2011, 98: 231–264.

4. *Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А.* Фармакогенетика тардивной дискинезии. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015: 120.

5. *Loonen A.J., Ivanova S.A.* New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. CNS Spectrums 2013, 18(1):15–20.