

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.895.8:616.858:575.174.015.3

Для цитирования: Бойко А.С., Миронова Ю.С., Османова Д.З. Полиморфизмы генов глутаматергической системы при лекарственно-индуцированных дискинезиях у больных шизофренией и болезнью Паркинсона. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 1 (98): 5–10. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-5-10)

Полиморфизмы генов глутаматергической системы при лекарственно-индуцированных дискинезиях у больных шизофренией и болезнью Паркинсона

Бойко А.С.¹, Миронова Ю.С.², Османова Д.З.^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ психического здоровья Томский НИМЦ) Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ) Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет (НИ ТГУ) Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

РЕЗЮМЕ

Патогенез развития лекарственно-индуцированных расстройств на фоне приема антипсихотических и антипаркинсонических средств изучен недостаточно. В настоящее время широкую распространенность в литературе получили исследования глутаматергической системы и её роли в развитии дискинезий. **Целью** работы является изучение полиморфных вариантов генов NMDA-рецептора и транспортера глутамата SLC1A2 при лекарственно-индуцированных дискинезиях у больных шизофренией и болезнью Паркинсона. Было проведено комплексное клиничко-биологическое обследование 180 больных шизофренией и 187 пациентов с болезнью Паркинсона. Выявлены ассоциации полиморфизма гена *SLC1A2* с развитием tardivной дискинезии у больных шизофренией и полиморфизма rs 2650427 гена *GRIN2A* с развитием леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона. В отношении полиморфизма rs 1969060 гена *GRIN2A* наблюдается снижение частоты встречаемости генотипа GG у больных шизофренией с tardivной дискинезией по сравнению с показателями пациентов без двигательных расстройств, в то время как при болезни Паркинсона выявлено повышение частоты встречаемости генотипа GG, что может свидетельствовать о различных фармакогенетических особенностях развития двигательных расстройств при данных патологиях. Полученные результаты исследований показывают, что полиморфные особенности генов глутаматергической системы являются важным звеном патогенеза двигательных побочных эффектов, наблюдаемых на фоне антипсихотической терапии у больных шизофренией и при применении препаратов, содержащих леводопу, при болезни Паркинсона.

Ключевые слова: шизофрения, болезнь Паркинсона, tardivная дискинезия, леводопа-индуцированная дискинезия, глутаматергическая система, полиморфизмы генов.

ВВЕДЕНИЕ

Психические и нейродегенеративные расстройства представляют собой серьезную медико-социальную проблему во всех странах мира в связи с высокой распространённостью, хроническим течением и высоким процентом инвалидизации пациентов [1, 2]. Основными средствами лечения шизофрении и болезни Паркинсона (БП) являются, соответственно, антипсихотические [3] и противопаркинсонические средства [4], которые улучшают долгосрочный прогноз заболевания и способствуют его переходу в состояние ремиссии. Кроме основного клинического действия препараты данных групп обладают широким спектром побочных эффектов, которые, в свою очередь, осложняют течение основного заболевания, усиливая выраженность негативных и когнитивных расстройств, приводя к дополнительной социальной стигматизации больных, ухудшая качество жизни и являясь причиной отказа пациентов от терапии [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Патогенез развития лекарственно-индуцированных расстройств на фоне приема антипсихотических и антипаркинсонических средств изучен недостаточно. В настоящее время широкую распространенность в отечественной и зарубежной литературе получили исследования глутаматергической системы и её роли в развитии дискинезий [11, 12]. Существует предположение, что дискинезии связаны с повышенной чувствительностью к эксайтотоксичности срединных шиповатых нейронов стриатума, которая вызывается усилением процессов окислительного стресса [13, 14]. Повреждающее действие оказывает и избыточная активность глутаматергических субгаламических нейронов, которая является причиной нейрональной дегенерации. Нарушения регуляции глутаматергической системы могут быть вызваны воздействием как внешних факторов, так и быть генетически детерминированы.

Выяснение роли полиморфных вариантов генов нейромедиаторных систем в патогенезе развития

лекарственно-индуцированных дискинезий (ЛИД) у больных шизофренией и болезнью Паркинсона представляется важной задачей для оптимизации генотипически-специфического подхода к оценке риска развития побочных эффектов фармакотерапии и разработки подходов к персонализированной терапии этих заболеваний [15, 16].

Цель – изучение полиморфных вариантов генов NMDA-рецептора и транспортера глутамата SLC1A2 при лекарственно-индуцированных дискинезиях у больных шизофренией и болезнью Паркинсона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). У всех обследуемых лиц получено информированное согласие на проведение исследования.

Было проведено комплексное клинико-биологическое обследование 180 больных шизофренией и 187 пациентов с болезнью Паркинсона.

Критериями включения больных в исследуемую группу являлись: установленный диагноз шизофрении (F20) и болезни Паркинсона (G20), длительное применение медикаментозной терапии (антипсихотические средства и препараты, содержащие леводопу), возраст старше 18 лет. Критериями исключения из исследования являлись: наличие коморбидных неврологических и соматических заболеваний, затрудняющих объективную оценку клинического состояния, вызванного основным заболеванием; отказ больного от участия в исследовании. Проводилась стандартизация группы по полу, возрасту, стадии и длительности заболевания, тяжести актуального состояния и коморбидной патологии.

Для исследования дискинезий у пациентов клиническое обследование проводилось по стандартной международной шкале патологических непреднамеренных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS), позволяющих диагностировать наличие дискинезии и степень ее выраженности.

В исследование были включены больные шизофренией, находившиеся на лечении в психиатрическом стационаре и длительно (более 6 месяцев) получающие терапию традиционными антипсихотиками. В исследуемую группу вошли 128 мужчин (71,1%) и 52 женщины (28,9%). Средний возраст пациентов составил $39,2 \pm 12,1$ года (возрастной диапазон – от 18 до 65 лет).

В зависимости от наличия антипсихотически-индуцированной тардивной дискинезии (ТД) больные были разделены на две группы: 71 пациент с тардивной дискинезией и 109 пациентов без двигательных расстройств.

Вторая группа лиц, включенных в исследование, состояла из 187 пациентов с болезнью Паркинсона, находившихся на стационарном лечении в неврологической клинике СибГМУ. Из них 111 женщин (59,4%) и 76 мужчин (40,6%) в возрасте от 40 до 89

лет. Средний возраст пациентов составил $68,4 \pm 9,2$ года. По наличию осложнения противопаркинсонической терапии больные с болезнью Паркинсона были разделены на 2 группы: с леводопой-индуцированной дискинезией (40 пациентов) и без двигательных расстройств (147 пациентов).

В качестве материала для исследования была использована венозная кровь. Кровь брали из локтевой вены, утром, натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Определение полиморфных вариантов генов *GRIN2A* (rs1969060 и rs2650427) и *SLC1A2* (rs4354668) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) с использованием наборов TaqMan® SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems, США). Амплификация и анализ результатов были осуществлены с помощью прибора StepOnePlus (Applied Biosystems, США).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SPSS 23.0. Распределение частот генотипов по исследованным полиморфным вариантам генов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Сравнение частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили по критерию χ^2 . Критичный уровень статистической значимости различий составил 0,05. Проводили расчет отношения шансов и 95% доверительного интервала (OR, 95% CI).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения возможной роли генов глутаматергической системы в развитии лекарственно-индуцированных побочных двигательных расстройств проведено генотипирование полиморфизмов гена глутаматного транспортера второго типа SLC1A2 и гена NMDA-рецептора (субъединица GRIN2A) и статистический анализ распределения частот генотипов и аллелей.

Анализ частот полиморфизмов генов *GRIN2A* и *SLC1A2* показал, что наблюдаемое распределение генотипов соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга в группе пациентов с шизофренией и болезнью Паркинсона, за исключением распределения частот генотипов для одного полиморфного варианта rs1969060 гена *GRIN2A* при БП.

В результате деления пациентов с шизофренией на группы в зависимости от наличия двигательных расстройств не было выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфизма rs2650427 гена *GRIN2A*. Статистически значимые результаты были получены для полиморфного варианта rs1969060 гена *GRIN2A* ($\chi^2=5,72$; $p=0,05$) (рис. 1). Гомозиготный генотип GG полиморфного варианта rs1969060 чаще встречается в группе пациентов без тардивной дискинезии (4,4% при сравнении с 1,8% в группе пациентов с ТД). Так же можно говорить о тенденции к снижению частоты встречаемости аллеля G у этих же больных ($p=0,07$).

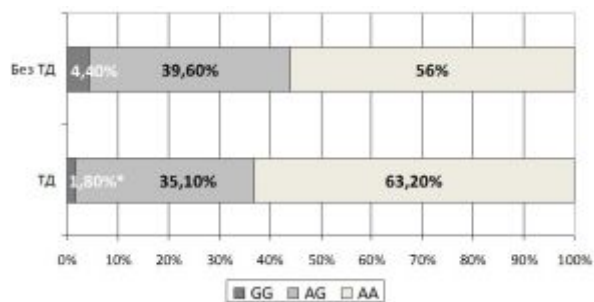


Рисунок 1. Распределение генотипов полиморфизма rs1969060 гена GRIN2A у больных шизофренией с tardивной дискинезией и без двигательных расстройств

Примечание. * – Уровень статистически значимых различий при сравнении групп между собой (p=0,05).

Носительство генотипов и аллелей полиморфизма rs2650427 гена GRIN2A не обладает статистически значимым влиянием на риск развития tardивной дискинезии у больных шизофренией. При вычислении OR для второго полиморфизма этого же гена получено низкое значение для генотипа GG (OR=0,012, 95% CI: 0,01–0,93), что свидетельствует о вероятном протективном эффекте этого генотипа относительно больных без двигательных расстройств.

У пациентов с ТД выявлены более низкая частота встречаемости генотипа TT и более частое носи-

тельство гетерозиготного генотипа гена переносчика глутамата SLC1A2 по сравнению с больными без гиперкинеза ($\chi^2=5,89$; p=0,05) (рис. 2).

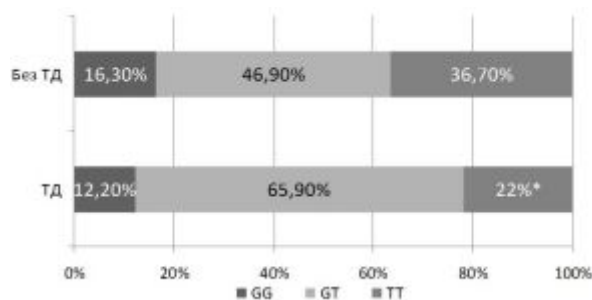


Рисунок 2. Распределение генотипов полиморфизма rs4354668 гена SLC1A2 у больных шизофренией с tardивной дискинезией и без двигательных расстройств

Примечание. * – Уровень статистически значимых различий при сравнении групп между собой (p=0,05).

Исходя из рассчитанных отношений шансов, можно сделать вывод, что генотипы TT и GT полиморфизма гена SLC1A2 обладают predisponирующим (OR=2,79, 95% CI: 1,18–6,59) и протективным (OR=0,37, 95% CI: 0,15–0,94) эффектами соответственно.

Таблица 1

Распределение генотипов и аллелей полиморфизмов генов GRIN2A и SLC1A2 у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от наличия леводопа-индуцированной дискинезии (частота, %)						
Ген	Полиморфизм	Генотип Аллель	Пациенты без ЛИД (n, %)	Пациенты с ЛИД (n, %)	χ^2	p
GRIN2A	rs1969060	GG	5 (3,7)	4 (11,1)	6,12	0,05*
		AG	19 (14,0)	1 (2,8)		
		AA	112 (82,4)	31 (86,1)		
	rs2650427	G	29 (10,7)	9 (12,5)	0,20	0,66
		A	243 (89,3)	63 (87,5)		
		C	44 (33,8)	8 (22,9)		
SLC1A2	rs4354668	CT	60 (46,2)	24 (68,6)	1,09	0,58
		TT	26 (20,0)	3 (8,6)		
		C	148 (56,9)	40 (57,1)		
		T	112 (43,1)	30 (42,9)		
SLC1A2	rs4354668	GG	27 (19,0)	8 (22,2)	0,06	0,80
		GT	69 (48,6)	14 (38,9)		
		TT	46 (32,4)	14 (38,9)		
		G	123 (43,3)	30 (41,7)		
		T	161 (56,7)	42 (58,3)		

Примечание. p – Уровень статистически значимых различий при сравнении групп между собой; ЛИД – леводопа-индуцированная дискинезия.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов гена GRIN2A у пациентов с болезнью Паркинсона были выявлены статистически значимые различия (табл. 1). В случае полиморфизма rs1969060 у исследуемых с ЛИД наблюдается более высокая частота встречаемости генотипа GG (11,1%) и низкая – генотипа AG (2,8%) по сравнению с распределением в выборке без двигательных расстройств (3,7% и 14,0% соответственно) ($\chi^2=6,12$, p=0,05). Так же в группе пациентов с леводопа-индуцированными дискинезиями наблюдаются низкая частота встречаемости генотипа TT (8,6%) и высокая частота генотипа CT (68,6%) полимор-

физма rs2650427 при сравнении с показателями пациентов без нее (20,0% и 46,2% соответственно) ($\chi^2=5,83$, p=0,05). В результате анализа распределения частот генотипов и аллелей между группами по полиморфизму rs4354668 гена SLC1A2 не было получено статистически значимых различий. Для всех генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов было рассчитано значение «отношение шансов». Выявлено, что генотип CT полиморфизма rs2650427 гена глутаматергического рецептора обладает predisponирующим эффектом в отношении развития леводопа-индуцированной дискинезии у пациентов с болезнью Паркинсона (OR=2,55, 95% CI: 1,15–

5,62).

Ген *SLC1A2* регулирует активность белка EAAT2 (excitatory amino acid transporter), ответственного за транспорт глутамата в астроциты для превращения в глутамин и тем самым за осуществление энергетического обмена в мозге. Наиболее изученный полиморфный сайт промоторного региона гена *SLC1A2* расположен в позиции (-181) с заменой Т→G. Показано, что аллель G приводит к более низкой активности транспортера. Некоторыми исследователями было обнаружено, что наличие аллеля G ассоциируется у пациентов с шизофренией с неблагоприятным воздействием на основные когнитивные функции [17].

Согласно литературным данным, при исследовании tardive dyskinesia у больных шизофренией были выявлены ассоциации полиморфизмов rs7192557 и rs8057394 гена *GRIN2A* с развитием dyskinesia у пациентов с болезнью Паркинсона, которые входили в группу сравнения [18]. В других исследованиях обнаружили ассоциации полиморфизмов rs1969060 (ген *GRIN2A*), rs1806201 и rs890 (ген *GRIN2B*) с возрастом начала болезни Гентингтона [19]. В последующих исследованиях авторы обнаружили, что два других полиморфизма (rs8057394, rs2650427) гена *GRIN2A* имеют более выраженную ассоциацию [20]. Не вызывает сомнения тот факт, что генетические особенности различны в разных этнических популяциях. Согласно литературным данным, при проведении аналогичного исследования в венесуэльской выборке были получены другие результаты. Не было выявлено ассоциаций полиморфизмов гена *GRIN2B*, однако была обнаружена слабовыраженная зависимость относительно *GRIN2A* (rs1969060) [21].

Длительная фармакотерапия нейролептиками у больных шизофренией и препаратами, содержащими леводопу, при болезни Паркинсона приводит к повышению концентрации глутамата в структурах мозга и в периферической крови [22, 23]. В высоких концентрациях глутамат приобретает свойства эксайтотоксина в результате чего поражаются нейроны базальных ганглиев, в частности ГАМК-ергические стриарные нейроны, что, в свою очередь, может привести к развитию экстрапирамидных нарушений [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследований показывают, что полиморфные особенности генов глутаматергической системы являются важным звеном патогенеза двигательных побочных эффектов (дискинезий), наблюдаемых на фоне антипсихотической терапии у больных шизофренией и применения препаратов, содержащих леводопу, у пациентов с болезнью Паркинсона.

Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства обладают широкой вариабельностью и разнообразием клинических проявлений. Дискинезии влияют на качество жизни пациентов, уровень их адаптации и зачастую являются причиной отказа от препаратов, что усугубляет процессы социальной

стигматизации. В связи с этим представляются необходимыми дальнейшие исследования генетических особенностей, ассоциированных с развитием dyskinesia. В перспективе это позволит прогнозировать риск развития побочных эффектов терапевтической интервенции и корректировать назначаемое лечение, что поможет улучшить качество оказания специализированной помощи и применять тактику персонализированной терапии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ №17-75-10055 «Фармакогенетика tardive dyskinesia при шизофрении: роль полиморфизмов генов мускариновых, адренергических и глутаматных рецепторов».

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Работа соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации ВМА (Протокол заседания этического комитета НИИ психического здоровья № 80 от 22 июня 2015 г. и протокол заседания этического комитета СибГМУ № 4318 от 02 ноября 2015 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Hasselt F.M. Improving the physical health of people with severe mental illness: the need for tailor made care and uniform evaluation of interventions [dissertation]. [Groningen, NL]: University of Groningen; 2013: 195.
2. Meyer J.M. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr.* 2016; 21(S1): 13-24. doi:10.1017/S1092852916000730
3. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine.* 2005; 353(12): 1209-1223. doi: 10.1056/nejmoa051688
4. Yoo H.S., Chung S.J., Chung S.J., Moon H., Oh J.S., Kim J.S., Hong J.Y., Ye B.S., Sohn Y.H., Lee P.H. Presynaptic dopamine depletion determines the timing of levodopa-induced dyskinesia onset in Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2018; 45(3): 423-431. doi: 10.1007/s00259-017-3844-8
5. Семке А.В., Велтугина 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 (56): 15-20.
6. Macaluso M., Flynn A., Preskorn S.H. Tardive Dyskinesia: A Historical Perspective. *Journal of Psychiatric Practice.* 2017; 23(2): 121-129. doi: 10.1097/PRA.0000000000000224
7. Pechevis M., Clarke C., Vieregge P., Khoshnood B., Deschaseaux Voinet C., Berdeaux G., Ziegler M. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *European Journal of Neurology.* 2005; 12(12): 956-963. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01096.x
8. Корнетова Е.Г., Бойко А.С., Бородюк Ю.Н., Семке А.В. Тardive dyskinesia у больных шизофренией: клиника и факторы риска. Томск: Изд-во ООО «Новые печатные технологии». 2014: 106.
9. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифинова В.М., Гашилова Ф.Ф. Когнитивные расстройства и качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Бюллетень сибирской медицины.* 2008; 5 (1): 145-150.
10. Левин О.С. Леводопа-индуцированные dyskinesia при болезни Паркинсона: возможности предупреждения и терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии.* 2015;

- 3: 15–25.
11. Ivanova S., Loonen A., Pechlivanoglou P., Freidin M., Al Hadithy A., Rudikov E., Zhukova I., Govorin N., Sorokina V., Fedorenko O.Y. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Translational Psychiatry*. 2012; 2(1): e67–e67. doi: 10.1038/tp.2011.66
 12. Morin N., Morissette M., Grégoire L., Di Paolo T. mGlu5, dopamine D2 and adenosine A2A receptors in L-DOPA-induced Dyskinesias. *Current Neuropharmacology*. 2016; 14(5): 481–493. doi: 10.2174/1570159x14666151201185652
 13. Ivanova, S.A., Loonen A.J. Levodopa-Induced Dyskinesia Is Related to Indirect Pathway Medium Spiny Neuron Excitotoxicity: A Hypothesis Based on an Unexpected Finding. *Parkinson's Disease*. 2016; 2016: 1–5. doi: 10.1155/2016/6461907
 14. Tsai G., Goff D.C., Chang R.W., Flood J., Baer L., Coyle J.T. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(9): 1207–1213. doi: 10.1176/ajp.155.9.1207
 15. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Лунен А. Фармакогенетика тардивной дискинезии. Томск: Изд-во «Новые печатные технологии», 2015: 120.
 16. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Тардивная дискинезия: успехи современной фармакогенетики. *Современная терапия психических расстройств*. 2017; 1: 22–28.
 17. Spangaro M., Bosia M., Zanoletti A., Bechi M., Cocchi F., Pirovano A., Lorenzi C., Bramanti P., Benedetti F., Smeraldi E., Cavallaro R. Cognitive dysfunction and glutamate reuptake: effect of EAAT2 polymorphism in schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 2012; 522(2): 151–155. doi: 10.1016/j.neulet.2012.06.030
 18. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums*. 2012; 18(01): 15–20. doi: 10.1017/s1092852912000752
 19. Arning L., Kraus P.H., Valentin S., Saft C., Andrich J., Epplen J.T. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics*. 2004; 6(1): 25–28. doi: 10.1007/s10048-004-0198-8
 20. Arning L., Saft C., Wiczorek S., Andrich J., Kraus P.H., Epplen J.T. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease in a sex-specific manner. *Human Genetics*. 2007; 122(2): 175–182. doi: 10.1007/s00439-007-0393-4
 21. Andresen J.M., Gayán J., Cherny S.S., Brocklebank D., Alkorta Aranburu G., Addis E.A., Group T.U.C.R., Cardon L.R., Housman D.E., Wexler N.S. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 44–50. doi: 10.1136/jmg.2006.045153
 22. Ivanova S.A., Boyko A.S., Fedorenko O.Yu., Krotenko N.M., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutamate Concentration in the Serum of Patients with Schizophrenia. *Procedia Chemistry*. 2014; 10: 80–85. doi: 10.1016/j.proche.2014.10.015
 23. Бойко А.С. Окислительный стресс и глутаматергическая эксайтотоксичность в развитии лекарственно-индуцированной тардивной дискинезии. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10(6): 1220–1226.
 24. Blandini F., Armentero MT. New pharmacological avenues for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: targeting glutamate and adenosine receptors. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2012; 21(2): 153–68. doi: 10.1517/13543784.2012.651457

Поступила в редакцию 25.11.2017

Утверждена к печати 5.02.2018

Бойко Анастасия Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Миронова Юлия Сергеевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, врач-невролог неврологической клиники.

Османова Диана Закировна, аспирант НИ ТГУ; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики и биохимии.



Бойко Анастасия Сергеевна, anastasya-iv@yandex.ru

УДК 616.895.8:616.858:575.174.015.3

For citation: Boiko A.S., Mironova Yu.S., Osmanova D.Z. Gene polymorphisms of glutamatergic system in drug-induced dyskinesias in patients with schizophrenia and Parkinson's disease. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018; 1 (98): 5–10. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1\(98\)-5-10](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2018-1(98)-5-10)

Gene polymorphisms of glutamatergic system in drug-induced dyskinesias in patients with schizophrenia and Parkinson's disease

Boiko A.S.¹, Mironova Yu.S.², Osmanova D.Z.^{1,3}

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University
Lenin Avenue 36, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Pathogenesis of the development of drug-induced disorders against the background of the use of antipsychotics and antiparkinsonian agents is not sufficiently studied. At present, studies of glutamatergic system and its role in the development of dyskinesias are widely prevalent in the literature. Objective of the work is to study polymorphic variants of genes of NMDA-receptor and glutamate transporter SLC1A2 in drug-induced dyskinesias in patients with schizophrenia and Parkinson's disease. A complex clinical biological examination of 180 patients with schizophrenia and 187 patients with Parkinson's disease is carried out. Associations of polymorphism of gene *SLC1A2* with the development of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia and polymorphism rs2650427 of the gene *GRIN2A* with the development of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease are revealed. Regarding polymorphism rs1969060 of the gene *GRIN2A*, a decrease in the incidence rate of the genotype GG in schizophrenic patients with tardive dyskinesia in comparison with the indices of patients without tardive dyskinesia is observed whereas in patients with levodopa-induced dyskinesia increase in the incidence rate of the genotype GG is revealed that can give evidence of different pharmacogenetic features of the development of dyskinesias in different pathologies. Findings of research show that polymorphic features of genes of glutamatergic system are an important link of the pathogenesis of extrapyramidal side effects observed against the background of antipsychotic ther-

apy in patients with schizophrenia and use of levodopa in Parkinson's disease patients.

Keywords: schizophrenia, Parkinson disease, tardive dyskinesia, levodopa-induced dyskinesia, glutamatergic system, genetic polymorphisms.

REFERENCES

1. Van Hasselt F.M. Improving the physical health of people with severe mental illness: the need for tailor made care and uniform evaluation of interventions [dissertation]. [Groningen, NL]: University of Groningen; 2013: 195.
2. Meyer J.M. Forgotten but not gone: new developments in the understanding and treatment of tardive dyskinesia. *CNS Spectr.* 2016; 21(S1): 13-24. doi:10.1017/S1092852916000730
3. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine.* 2005; 353(12): 1209–1223. doi: 10.1056/nejmoa051688
4. Yoo H.S., Chung S.J., Chung S.J., Moon H., Oh J.S., Kim J.S., Hong J.Y., Ye B.S., Sohn Y.H., Lee P.H. Presynaptic dopamine depletion determines the timing of levodopa-induced dyskinesia onset in Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2018; 45(3): 423–431. doi: 10.1007/s00259-017-3844-8
5. Semke A.V., Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Rakhmazova L.D., Gutkevich E.V., Lobacheva O.A., Kornetova E.G. Biopsihosotsial'nye osnovy i adaptacionno-kompensatornye mehanizmy shizofrenii v regione Sibiri [Biopsychosocial bases and adaptive-compensator mechanisms of schizophrenia in region of Siberia] *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii – Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2009; 5: 15–20 (in Russian).
6. Macaluso M., Flynn A., Preskorn S.H. Tardive Dyskinesia: A Historical Perspective. *Journal of Psychiatric Practice.* 2017; 23(2): 121–129. doi: 10.1097/PRA.0000000000000224
7. Pechevis M., Clarke C., Vieregge P., Khoshnood B., Deschaseaux Voinet C., Berdeaux G., Ziegler M. Effects of dyskinesias in Parkinson's disease on quality of life and health-related costs: a prospective European study. *European Journal of Neurology.* 2005; 12(12): 956–963. doi: 10.1111/j.1468-1331.2005.01096.x
8. Kornetova E.G., Boiko A.S., Borodyuk Ju.N., Semke A.V. Tardivnaja diskinezija u bol'nyh shizofreniej: klinika i faktory riska. Tomsk: Izd-vo OOO "Novye pechatnye tehnologii". 2014: 106 (in Russian).
9. Zhukova I.A., Zhukova N.G., Alifirova V.M., Gashilova F.F. Kognitivnye rasstrojstva i kachestvo zhizni pacientov s bolezn'ju Parkinsona [Cognitive disorders and life quality of parkinsonism patients]. *Bulleten' sibirskoj mediciny – Bulletin of Siberian Medicine.* 2008; 5 (1): 145–150. (in Russian).
10. Levin O.S. Levodopa-inducirovannye diskinezii pri bolezn'i Parkinsona: vozmozhnosti preduprezhdenija i terapii [Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: prevention and therapy]. *Sovremennaja terapija v psikiatrii i nevrologii – Modern Therapy in Psychiatry and Neurology.* 2015; 3: 15–25 (in Russian).
11. Ivanova S., Loonen A., Pechlivanoglou P., Freidin M., Al Hadithy A., Rudikov E., Zhukova I., Govorin N., Sorokina V., Fedorenko O.Y. NMDA receptor genotypes associated with the vulnerability to develop dyskinesia. *Translational Psychiatry.* 2012; 2(1): e67–e67. doi: 10.1038/tp.2011.66
12. Morin N., Morissette M., Grégoire L., Di Paolo T. mGlu5, dopamine D2 and adenosine A2A receptors in L-DOPA-induced Dyskinesias. *Current Neuropharmacology.* 2016; 14(5): 481–493. doi: 10.2174/1570159x14666151201185652
13. Ivanova, S.A., Loonen A.J. Levodopa-Induced Dyskinesia Is Related to Indirect Pathway Medium Spiny Neuron Excitotoxicity: A Hypothesis Based on an Unexpected Finding. *Parkinson's Disease.* 2016; 2016: 1–5. doi: 10.1155/2016/6461907
14. Tsai G., Goff D.C., Chang R.W., Flood J., Baer L., Coyle J.T. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *American Journal of Psychiatry.* 1998; 155(9): 1207–1213. doi: 10.1176/ajp.155.9.1207
15. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Bokhan N.A., Loonen A. Farmakogenetika tardivnoj diskinezii. Tomsk: Izd-vo «Novye pechatnye tehnologii», 2015: 120 (in Russian).
16. Fedorenko O.Yu., Ivanova S.A., Semke A.V., Bokhan N.A. Tardivnaja diskinezija: uspehi sovremennoj farmakogenetiki [Tardive dyskinesia: advances of modern pharmacogenetics]. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv – Modern Therapy of Mental Disorders.* 2017; 1: 22–28 (in Russian).
17. Spangaro M., Bosia M., Zanoletti A., Bechi M., Cocchi F., Pirovano A., Lorenzi C., Bramanti P., Benedetti F., Smeraldi E., Cavallaro R. Cognitive dysfunction and glutamate reuptake: effect of EAAT2 polymorphism in schizophrenia. *Neuroscience Letters.* 2012; 522(2): 151–155. doi: 10.1016/j.neulet.2012.06.030
18. Loonen A.J., Ivanova S.A. New insights into the mechanism of drug-induced dyskinesia. *CNS Spectrums.* 2012; 18(01): 15–20. doi: 10.1017/s1092852912000752
19. Arning L., Kraus P.H., Valentin S., Saft C., Andrich J., Epplen J.T. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease. *Neurogenetics.* 2004; 6(1): 25–28. doi: 10.1007/s10048-004-0198-8
20. Arning L., Saft C., Wiczorek S., Andrich J., Kraus P.H., Epplen J.T. NR2A and NR2B receptor gene variations modify age at onset in Huntington disease in a sex-specific manner. *Human Genetics.* 2007; 122(2): 175–182. doi: 10.1007/s00439-007-0393-4
21. Andresen J.M., Gayán J., Cherny S.S., Brocklebank D., Alkorta Aranburu G., Addis E.A., Group T.U.C.R., Cardon L.R., Housman D.E., Wexler N.S. Replication of twelve association studies for Huntington's disease residual age of onset in large Venezuelan kindreds. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 44–50. doi: 10.1136/jmg.2006.045153
22. Ivanova S.A., Boyko A.S., Fedorenko O.Yu., Krotenko N.M., Semke A.V., Bokhan N.A. Glutamate Concentration in the Serum of Patients with Schizophrenia. *Procedia Chemistry.* 2014; 10: 80-85. doi: 10.1016/j.proche.2014.10.015
23. Boiko A.S. Okislitel'nyj stress i glutamatergicheskaja jeksajtotoksichnost' v razvitii lekarstvenno-inducirovannoj tardivnoj diskinezii [Oxidative stress and glutamatergic excitotoxicity in the development of medication-induced tardive dyskinesia]. *Fundamental'nye issledovaniya – Basic Research.* 2014; 10(6): 1220–1226 (in Russian).
24. Blandini F., Armentero MT. New pharmacological avenues for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: targeting glutamate and adenosine receptors. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2012; 21(2): 153–68. doi: 10.1517/13543784.2012.651457

Received November 25.2017

Accepted February 5.2017

Boiko Anastasia S., PhD, researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

Mironova Yulia S., postgraduate student of Neurology and Neurosurgery Department, neurologist of neurological clinics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Osmanova Diana Z., postgraduate student of National Research Tomsk State University; laboratory assistant-researcher of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

✉ Boiko Anastasia S., anastasya-iv@yandex.ru

