

УДК 616.89 (76.29.52)

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С ТАРДИВНОЙ ДИСКИНЕЗИЕЙ

Щигорева Ю.Г.¹, Смирнова Л.П.¹, Кротенко Н.М.², Бойко А.С.¹, Корнетова Е.Г.¹, Семке А.В.¹

¹ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН, Томск (634014, Томск, ул. Алеутская,4), e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия (634050, Томск, Московский тракт,2)

Основным методом лечения шизофрении является антипсихотическая терапия. Лекарственно индуцированные двигательные расстройства у больных шизофренией снижают качество жизни пациентов, что диктует необходимость поиска маркеров для прогнозирования их риска развития. Целью настоящего исследования явилось изучение активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных параноидной шизофренией с поздней дискинезией. Обследовано 26 пациентов, получающих длительную антипсихотическую терапию. У больных с поздней дискинезией выявлено достоверное снижение активности глутатионзависимых антиоксидантных ферментов, таких как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатион-S-трансферазы. Окислительный стресс и снижение антиоксидантной защиты играет важную роль в патогенезе поздней дискинезии. Выявленные особенности в активности антиоксидантных ферментов эритроцитов периферической крови могут служить основой для разработки способа прогнозирования риска развития поздней дискинезии при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, поздняя дискинезия, антиоксидантные ферменты, антипсихотики

ACTIVITY OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN ERYTHROCYTES OF PERIPHERAL BLOOD AT PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH TARDIVE DYSKINESIA

Shigoreva J.G.¹, Smirnova L.P.¹, Krotenko N.M.², Bojko A.S.¹, Kornetova E.G.¹, Semke A.V.¹

¹ Mental Health Research Institute SB RAMSci, Tomsk, Russia (634014, Tomsk, Aleutskaya Street, 4), e-mail: Svetlana@mail.tomsknet.ru

² Siberian State Medical University of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2)

The main method of treatment of schizophrenia is antipsychotic therapy. Drug-induced movement disorders in patients with schizophrenia reduce the quality of life of patients, which dictates the need to find markers for the prediction of risk. The purpose of this study was to investigate the activity of antioxidant enzymes in red blood cells of patients with paranoid schizophrenia with tardive dyskinesia. A total of 26 patients receiving long-term antipsychotic therapy were investigated. Patients with tardive dyskinesia showed a significant decrease in activity glutathione antioxidant enzymes such as glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione-S-transferase. Oxidative stress and decreased antioxidant defense play an important role in the pathogenesis of tardive dyskinesia. These features in the activity of antioxidant enzymes of red blood cells of peripheral blood can be used as a basis for developing a method for predicting the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, tardive dyskinesia, antioxidant enzymes, antipsychotics

Введение. Основным методом лечения шизофрении является антипсихотическая терапия, которая наряду с основным клиническим антипсихотическим действием может вызывать различные побочные эффекты [8]. Традиционные (типичные) нейролептики обладают общим механизмом действия, снижая передачу нервных импульсов в тех или иных системах мозга, где передатчиком нервных импульсов является дофамин. При этом снижение передачи нервных импульсов в дофаминовых системах мезолимбической области

мозга является необходимым условием антипсихотического действия, в то время как снижение передачи нервных импульсов в экстрапирамидной и тубероинфундибулярной системе гипоталамус-гипофиз является нежелательным эффектом, ответственным за экстрапирамидные побочные явления [8].

Среди экстрапирамидных двигательных расстройств, вызываемых типичными антипсихотическими препаратами, отдельно выделяют позднюю или тардивную дискинезию (ПД), возникающую в их случае длительного применения. Под поздней дискинезией понимают любой гиперкинез, если он удовлетворяет двум основным критериям: во-первых, возникает вследствие длительного приема антипсихотика, во-вторых, стойко сохраняется после отмены препарата [8]. Позднюю дискинезию вызывают традиционные антипсихотики, блокирующие D2-рецепторы (галоперидол, хлорпротиксен, хлорпромазин и др.) и некоторые из атипичных нейролептиков, обладающих сродством к этим рецепторам (рисперидон). Непреднамеренные двигательные расстройства существенно снижают качество жизни больного, зачастую являясь причиной для отказа от приема антипсихотиков, что диктует необходимость поиска биомаркеров для прогноза возникновения риска развития [2].

Вследствие развития дисбаланса в нейротрансмиттерной системе при шизофрении активируются процессы окислительного стресса [2,3,4]. Традиционные антипсихотики могут также индуцировать свободнорадикальное окисление [9]. Снижение антиоксидантной защиты и окислительный стресс способствуют гибели нейронов и развитию тардивной дискинезии [7,10]. Использование клеток периферической крови представляется удобной моделью для оценки различных процессов, протекающих в организме пациентов [1].

Целью исследования явилось изучение активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах крови больных шизофренией с поздней дискинезией.

Материалы и методы исследования. Было проведено комплексное клинко-биологическое обследование 26 больных шизофренией, проходивших курс лечения в клиниках ФГБУ НИИПЗ СО РАМН и длительно получающих терапию антипсихотическими препаратами. Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИПЗ СО РАМН и в соответствии с Хельсинской Декларацией для экспериментов, включающих людей. Психопатологическая симптоматика описывалась согласно руководству «Оценочный перечень симптомов и глоссарий для психических расстройств» для МКБ–10. В группу обследуемых лиц были включены пациенты с диагнозами: параноидная шизофрения - F20.0 и простая шизофрения – F20.6. В качестве психотропной терапии пациенты получали препараты в виде монотерапии или их комбинаций: традиционные антипсихотики (галоперидол, хлорпротиксен и т.д.), либо атипичный нейролептик (рисперидон). Выраженность побочных двигательных расстройств

на фоне проводимой фармакотерапии оценивалась по шкале AIMS (оценка патологических непреднамеренных движений). Больные были разделены на две группы: с поздней дискинезией (10 пациентов) и пациенты без двигательных расстройств (16 больных). В группе пациентов с поздней дискинезией средний возраст составлял $32,6 \pm 5,75$ года от 25 до 50 лет, средняя продолжительность заболевания $5,78 \pm 3,72$ лет. Средний возраст больных без ПД составлял $30,9 \pm 3,78$ лет от 20 до 47 лет, средняя продолжительность заболевания $5,19 \pm 2,88$ лет.

Определение активности ферментов проводили в эритроцитах периферической венозной крови пациентов согласно стандартным биохимическим методам. Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови определяли по окислению НАДФ-Н в сопряженной глутатионредуктазной реакции восстановления гидроперекиси третичного бутила. Активность глутатионредуктазы определяли по окислению НАДФ-Н в реакции восстановления окисленного глутатиона. Активность глутатион-S-трансферазы определяли по образованию хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом. Содержание белка в исследуемых образцах определяли по методу Лоури. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows.

Результаты исследования и обсуждение. Внутриклеточная глутатионзависимая антиоксидантная система периферической крови является чувствительным индикатором окислительного стресса в организме. У больных с поздней дискинезией выявлено достоверное снижение активности глутатионпероксидазы в эритроцитах крови по сравнению с группой больных шизофренией без побочных эффектов терапии ($p < 0,05$) (рис.1).

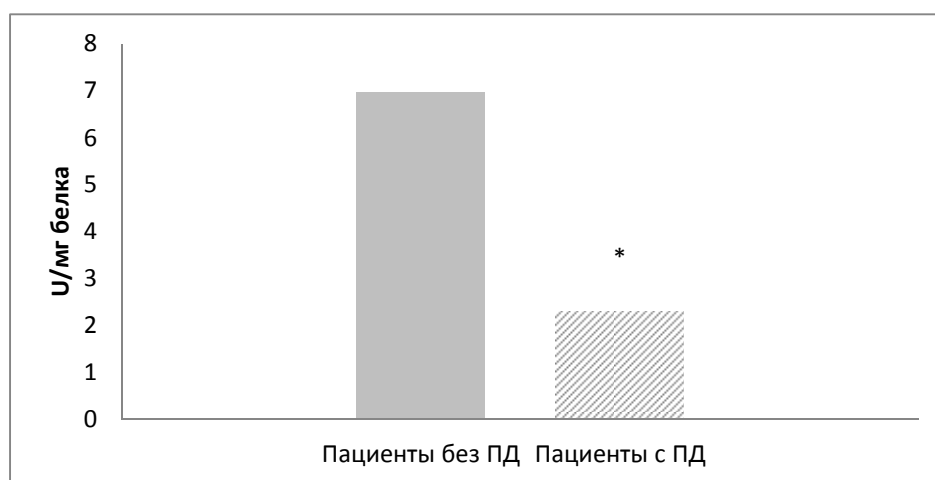


Рис. 1. Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах больных шизофренией с поздней дискинезией и без поздней дискинезии.

Примечание: U = мкмоль НАДФН/мин; * - достоверные различия между группами ($p < 0,05$)

Активность фермента глутатионредуктазы в группе пациентов с ПД снижена практически в два раза по сравнению с пациентами без двигательных расстройств и составляет $0,53 \pm 0,08$ U/мг белка (у пациентов без ПД - $0,99 \pm 0,1$ U/мг белка, $p < 0,05$) (Рис.2).

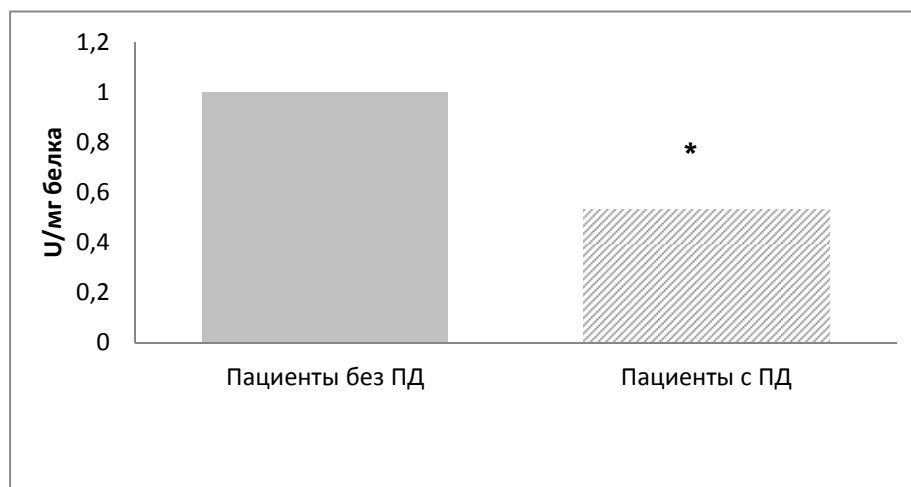


Рис.2. Активность глутатионредуктазы в эритроцитах больных шизофренией с поздней дискинезией и без поздней дискинезии.

Примечание: U = мкмоль НАДФН/мин; * - достоверные различия между группами ($p < 0,05$)

Аналогичная динамика у пациентов выявлена и при анализе активности фермента глутатионтрансферазы: $1,56 \pm 0,21$ U/мг белка – в группе пациентов без ПД; $0,49 \pm 0,08$ U/мг белка - в группе пациентов с ПД ($p < 0,05$) (рис.3).

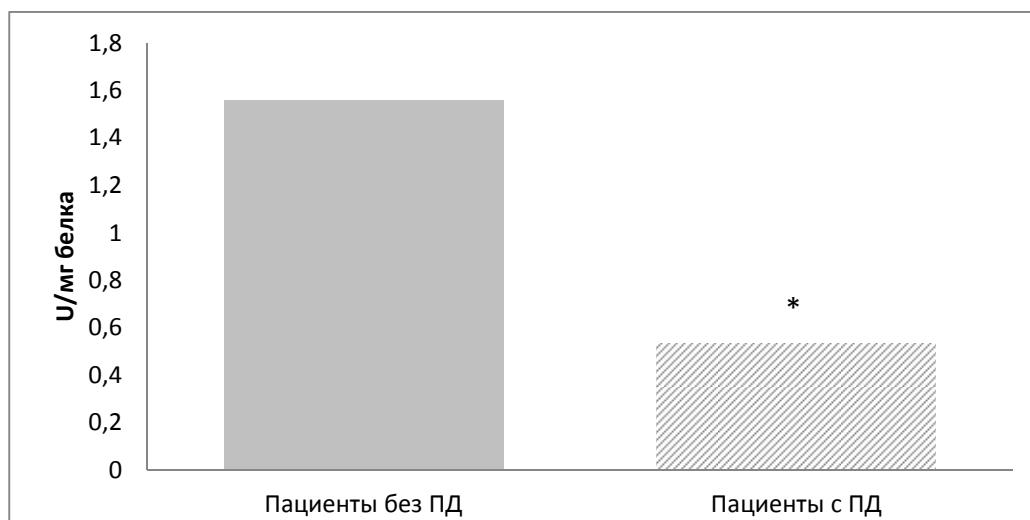


Рис.3. Активность глутатион-S-трансферазы в эритроцитах больных шизофренией с поздней дискинезией и без поздней дискинезии.

Примечание: U = мкмоль ХДНБ-GSH/мин; * - достоверные различия между группами (p<0,05)

В результате проведенного исследования выявлено, что на фоне выраженных двигательных побочных расстройств у больных шизофренией наблюдается снижение активности глутатионзависимых антиоксидантных ферментов: ведущего фермента антиоксидантной защиты глутатионпероксидазы, активности глутатионредуктазы, непосредственно отвечающей за синтез восстановленного глутатиона и глутатионтрансферазы, фермента, выполняющего как антиоксидантную функцию, так и детоксикационную, участвуя в метаболизме ксенобиотиков. Глутатионтрансфераза 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.

В целом, полученные результаты согласуются с литературными данными, демонстрирующими, что высокий уровень ПОЛ и снижение антиоксидантных ферментов чаще всего наблюдается при применении типичных нейролептиков [9]. Различия в действии антипсихотиков первого и второго поколения на про- и антиоксидантный баланс по мнению некоторых авторов могут являться причиной развития двигательных побочных эффектов, вызываемых типичными антипсихотиками [5,9]. В патогенез тардивной дискинезии может быть вовлечена высокая липидная пероксидация, лежащая в основе нейротоксичности и связанные с этим нарушение активности антиоксидантных ферментов [10]. Кроме того, определенную роль в дисрегуляцию активности ферментов могут привносить и генетические факторы, связанные с нарушением функциональной активности ферментов у пациентов, носителей определенных полиморфных вариантов генов этих энзимов [7].

Возможно, что нарушения активности ферментов может быть связано непосредственно с антипсихотическим действием традиционных антипсихотиков, которые связывают преимущественно с блокадой D2-дофаминовых рецепторов и изменением дофаминергической нейротрансмиссии [6, 8]. Гиперпродукция дофамина в некоторых структурах мозга приводит к образованию высокотоксичных свободных радикалов, способных вызвать повреждение нейронов. Непосредственно сами препараты могут обладать нейротоксическим действием, например галоперидол в эксперименте вызывает шестикратное увеличение продукции активных форм кислорода в митохондриях, некоторые промежуточные продукты метаболизма антипсихотиков первого поколения обладают цитостатическим эффектом и потенциально связаны с лекарственно-индуцированными экстрапирамидными расстройствами [5].

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование показало снижение активности ферментов в эритроцитах периферической крови у больных шизофренией с двигательными нарушениями, развившимися на фоне длительной антипсихотической терапии. Выявленные особенности в активности антиоксидантных ферментов могут служить основой для разработки способа прогнозирования риска развития поздней дискинезии при шизофрении. Актуальность дальнейших исследований в области изучения механизмов нежелательных лекарственных реакций не вызывает сомнения, поскольку полученные результаты позволяют не только приблизиться к их пониманию молекулярно-биологических основ, но и в дальнейшем открывают перспективы прогнозирования и профилактики развития лекарственных осложнений.

Список литературы

1. Ветлугина Т.П. Фармакологическая модель анализа взаимодействия нервной и иммунной систем / Т.П. Ветлугина, С.А. Иванова, В.Я. Семке, Н.А. Корнетов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2000. – Т.129. – Прил.1. – С.47-50.
2. Иванова С.А. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией / С.А. Иванова, О.Ю. Федоренко, Л.П. Смирнова, А.В. Семке // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2013. - № 1. – С.12-16.
3. 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
4. Щигорева Ю. Г. Глутатион как критерий прогноза риска лекарственно-индуцированной 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
5. Andreassen O. A. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? / O.A. Andreassen, H.A. Jorgensen // Progress in Neurobiology – 2000. – N61. – P. 525–541
6. Hadithy A.F.Y. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia / A.F.Y. Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou et al. // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2009. – N 33. – P. 475-481
7. 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. Hadithy, S.A. Ivanova, P. Pechlivanoglou et al. // *Human Psychopharmacology* – 2010. – Т.25. – №1. – P.84-91.
8. Khot V. Neuroleptics and classic tardive dyskinesia / In: A.E. Lang, W.J.Weiner (Eds). *Drug-induced movement disorders* / V. Khot, M.F. Egan, T.M. Hyde, R.J. Wyatt // Mt. Kisco: Futura. – 1992. – P.121-166.
9. Kropp S. Oxidative stress during treatment with first- and secondgeneration antipsychotics/ S. Kropp, V. Kern, K. Lange, D. Degner, G. Hajak, J. Kornhuber, E. Ruther, H.M. Emrich, U. Schneider, S. Bleich // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 17 - 2005, P. 227–231
10. Zhang X.Y. Disrupted antioxidant enzyme activity and elevated lipid peroxidation products in schizophrenic patients with tardive dyskinesia / X.Y. Zhang, Y.L. Tan, D.F. Zhou et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, N 5. – P. 754-760

Рецензенты:

Аксенов М.М., д.м.н., профессор кафедры психологии развития личности ФГБОУ ВПО «Томский государственный педагогический университет» Министерства образования и науки РФ, г. Томск.

Невидимова Т.И., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск.