

Генетические маркеры нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении*

Жиляева Т.В.^{1,4*}, Пятайкина А.С.², Благодравова А.С.¹, Мазо Г.Э.^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

²ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 г.Н.Новгорода», г. Нижний Новгород

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

Резюме. В работе представлены результаты обзора литературы и собственных исследований авторов ассоциации ряда однонуклеотидных генетических полиморфизмов (далее SNP), влияющих на одноуглеродный обмен, с риском развития шизофрении и тяжестью отдельных кластеров ее симптомов. Определены направления для дальнейшего изучения роли ряда SNP ферментов цикла обмена фолатов и смежных биохимических процессов при шизофрении, в частности, их влияния на эффект персонализированной коррекции нарушений одноуглеродного метаболизма (далее ОУМ) при шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, генетический полиморфизм, нарушения одноуглеродного метаболизма, тетрагидриобиптерин, окислительный стресс.

Genetic markers of One-Carbon Metabolism Disorders in Schizophrenia¹

Zhilyaeva T.V.^{1*}, Piatokina A.S.², Blagonravova A.S.¹, Mazo G.E.³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

²Clical psychiatric Hospital №1, Nizhny Novgorod, Russia

³V.M. Bekhterev' National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. The paper presents the results of the literature review and the authors' own studies of the association of several several single-nucleotide genetic polymorphisms (SNP), which affect one-carbon metabolism, with a risk of schizophrenia and the severity of some clusters of its symptoms. Directions for further study of the role of a number of SNP of enzymes in the folate metabolism cycle and related biochemical processes in schizophrenia (in particular, their influence on the effect of personalized correction of one-carbon metabolism disorders) are determined.

Keywords: schizophrenia, genetic polymorphism, one-carbon metabolism disorders, tetrahydrobiopterin, oxidative stress.

Одна из биохимических гипотез этиопатогенеза шизофрении — нарушения одноуглеродного метаболизма (далее ОУМ), которые активно изучаются в настоящее время. У пациентов с шизофренией были обнаружены разные аспекты нарушений ОУМ, а к настоящему времени в обширных доказательных исследованиях подтверждена их каузальная связь с развитием шизофрении.

ОУМ представляет собой несколько связанных между собой биохимических циклов, основной задачей которых является перенос метильных групп с одних веществ на другие, благодаря чему происходит синтез нуклеиновых кислот, отдельных аминокислот, фосфолипидов и других важных соединений.

К настоящему времени существуют масштабные мета-анализы, доказывающие более частое носительство минорного аллеля Т SNP ^{ключевого} фермента фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (далее МТНFR) 677C>T (rs1801133) у

больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами (10 069 пациентов с шизофренией и 13 372 субъектов контрольной группы) [17]. МТНFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, необходимый для трансформации гомоцистеина в метионин. Носительство минорного аллеля Т приводит к термолабильности фермента и снижению его активности. В результате происходит накопление гомоцистеина, который участвует в окислительном стрессе и воспалительных процессах. Кроме того, из-за дефицита метионина нарушаются процессы метилирования, в том числе синтез ряда биологически активных соединений. Согласно ряду исследований, носительство Т-аллеля МТНFR677C>T ассоциировано с тяжестью негативной и когнитивной симптоматики при шизофрении [1, 11, 12, 16, 18].

В нескольких исследованиях получены предварительные данные о положительной ассоциации носительства минорных аллелей В12-зависимых ферментов фолатного цикла метионинсинтазы (МТР2756A>G) и метионинсинтазы редуктазы (МТRR66A>G) с риском шизофрении [8, 9], тяжестью негативных симптомов [12] и терапевти-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-015-00420

** Адресат для корреспонденции: e-mail: bizet@inbox.ru

ческим ответом на аугментацию L-метилфолатом антипсихотической терапии шизофрении [3, 14].

В единственном исследовании Roffman J.L. et al. (2011) показана роль комплексного вклада в риск развития негативных симптомов при шизофрении минорных аллелей полиморфизмов нескольких генов ферментов одноуглеродного метаболизма: MTHFR 677 C>T, MTR 2756 A>G, COMT 675G>A и FOLC1484T>C, роль двух других SNP ферментов ОУМ в этом исследовании была либо на уровне «тренда» (MTHFR 1298A>C), либо не подтвердилась (RFC 80A>G, ген фолатного транспортера RFC-1, отвечающего за синтез клеточных рецепторов фолатов, участвующих в трансмембранном переносе их внутрь клетки) [12]. При этом выборка исследования составляла всего 219 пациентов. Небольшой объем выборки при положительном результате говорит об актуальности дальнейшего изучения данной темы, о чем заключает сам автор проведенной работы.

Опубликовано единственное исследование влияния SNP FOLH1 484T>C (фермент фолатгидролаза-1, или глутамат карбоксипептидаза-II, расположенный в кишечных ворсинках и отщепляющий от натуральных фолатов полиглутаматный остаток для возможности их дальнейшей абсорбции [6]) на результаты аугментации фолатами антипсихотической терапии шизофрении: у носителей низкофункционального аллеля С наблюдался менее выраженный и отставленный ответ в плане влияния на негативную симптоматику [13].

Еще два генетических полиморфизма были изучены с позиции влияния минорных аллелей на аугментацию L-метилфолатом терапии шизофре-

нии — DHFR (rs2618372), GCH1 (rs8007267) — командой Roffman et al. (n=55, 2018), не было выявлено значимого эффекта на терапевтический ответ (редукции различных кластеров симптомов шизофрении) [14].

В недавнем исследовании обнаружено, что у больных шизофренией чаще, чем в общей популяции выявляется SNP ключевого фермента синтеза тетрагидробиоптерина (далее ВН4) — ГТФ-циклогидролазы-1 (rs10137071), носительство А аллеля которого приводит к снижению экспрессии гена и соответственно уровня ВН4 [5]. Восстановление окисленного ВН4 тесно связано с циклом обмена фолатов, кроме того, дефицит ВН4 может являться одним из ключевых механизмов влияния нарушений ОУМ на симптомы шизофрении [2].

В полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) были обнаружены новые многочисленные SNP, оказывающие влияние на ОУМ, что предоставляет возможности для дальнейшего широкого изучения данной группы генетических факторов в качестве биомаркеров риска, прогноза, терапевтического ответа и персонализированной коррекции биохимических нарушений при шизофрении [4, 7, 15, 19].

Таким образом, хорошо изученным при шизофрении в настоящее время можно считать единственный SNP MTHFR677C>T, при этом есть целый ряд других SNP, изучение которых является весьма актуальным с точки зрения персонализации коррекции нарушений одноуглеродного обмена у пациентов с шизофренией.

Литература / References

1. Жилыева Т.В., Сергеева А.В., Благодрава А.С., Касимова Л.Н. Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов MTHFR677C>T. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(11):5-11. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagodarova AS, Kasimova LN. Psychopathological characteristics and social functioning of the schizophrenic patients with the T allele of the MTHFR677C>T polymorphism. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2016;116(11):5-11. (In Russ.).] doi:10.17116/jnevro20161161115-11
2. Жилыева Т.В., Ларионова В.И., Мазо Г.Э. Птерины как потенциальные средства преодоления терапевтической резистентности при шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2018;1:2-11. [Zhilyaeva TV, Larionova VI, Mazo GE. Pterins as potential treatment to overcome therapeutic resistance in schizophrenia. Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstrojstv. 2018;1:2-11. (In Russ.).]
3. Жилыева Т.В., Македонская О.Г., Чумаков М.Э. и соавт. Ассоциация генетических полиморфизмов В12-зависимых ферментов фолатного цикла с шизофренией и ее симптомами в Нижегородском регионе России. Социальная и клиническая психиатрия. 2019;29(2):14-21. [Zhilyaeva TV, Makedonskaya OG, Chumakov ME. Et al. Association between genetic polymorphisms of B12-dependent folate recycling enzymes and schizophrenia and its symptoms in the Nizhny Novgorod District of Russia. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. 2019;29(2):14-21. (In Russ.).]
4. Жилыева Т.В., Сергеева А.В., Благодрава А.С. и соавт. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты. Нейрохимия. 2019;36(2):91-100. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagodarova AS et al. One-Carbon Metabolism Disorders in Schizophrenia: Genetic and Therapeutic Aspect. Neirokimiya. 2019;36(2):91-100. (In Russ.).] doi: 10.1134/S1027813319020158
5. Clelland J.D., Read L.L., Smeed J., Clelland C.L. Regulation of cortical and peripheral GCH1 expression and biopterin levels in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry Research. 2018;262:229-236. doi:10.1016/j.psychres.2018.02.020
6. Cummings D., Dowling K., Silverstein N. et al. A Cross-Sectional Study of Dietary and Genetic Predictors of Blood Folate Levels in Healthy Young

- Adults . *Nutrients*. 2017; 9(9): 994. doi: 10.3390/nu9090994.
7. Grarup N., Sulem P., Sandholt C.H. et al. Genetic Architecture of Vitamin B12 and Folate Levels Uncovered Applying Deeply Sequenced Large Datasets. *PLoS Genetics*. 2013;9(6):e1003530. doi: 10.1371/journal.pgen.1003530.
 8. Kempisty B., Sikora J., Lianeri M. et al. MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatric Genetics*. 2007;17(3):177–181.
 9. Lajin B., Alhaj Sakur A., Michati R., Alachkar A. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort. *Asian Journal of Psychiatry*. 2012;5(2):144–149. doi: 10.1016/j.ajp.2012.03.002.
 10. Lin X., Lu D., Gao Y. et al. Genome-wide association study identifies novel loci associated with serum level of vitamin B12 in Chinese men. *Human Molecular Genetics*. 2012;21(11):2610–2617.
 11. Roffman J.L., Brohawn D.G., Friedman J.S. et al. MTHFR 677C>T effects on anterior cingulate structure and function during response monitoring in schizophrenia: a preliminary study. *Brain Imaging and Behavior*. 2011;5(1):65–75.
 12. Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z. et al. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2011;39(2): 330–338. doi: 10.1093/schbul/sbr150.
 13. Roffman J.L., Lamberti J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B12 Supplementation in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5): 481. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.900.
 14. Roffman J.L., Petruzzi L.J., Tanner A.S. et al. Biochemical, physiological and clinical effects of l-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry*. 2017;23(2): 316–322. doi: 10.1038/mp.2017.41.
 15. Surendran S., Adaikalakoteswari A., Saravanan P. et al. An update on vitamin B12-related gene polymorphisms and B12 status. *Genes & Nutrition*. 2018;13(1): 2. doi: 10.1186/s12263-018-0591-9.
 16. Wang W., Fan W., Shi B. et al. Effect of MTHFR gene on the schizophrenia and its cognitive function. *Chinese journal of medical genetics*. 2017;34(6):905–908. doi: 10.3760/cma.j.isn.1003-9406.2017.06.028.
 17. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian journal of psychiatry*. 2016;20: 41–51.
 18. Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism 677C>T with schizophrenia in hospitalized patients in population of European Russia. *Asian Journal of Psychiatry*. 2018;32:29–33.
 19. Zinck J.W., de Groh M., MacFarlane A.J. Genetic modifiers of folate, vitamin B-12, and homocysteine status in a cross-sectional study of the Canadian population . *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101(6):1295–1304.

Сведения об авторах

Жилиева Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bizet@inbox.ru,

Пятойкина Анна Сергеевна — врач-психиатр ГБУЗ НО «КПБ №1 Г.Н.Новгорода». E-mail: annapiatoikina@yandex.ru

Благонравова Анна Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, директор НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.blagonravova@mail.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург. E-mail: galina-mazo@yandex.ru