

Дефицит тетрагидробиоптерина при шизофрении — новая мишень для персонафицированной терапии

Семенов И.В.¹, Загряжская Я.С.², Пятойкина А.С.², Жилиева Т.В.¹, Манакова Э.А.³, Благодравова А.С.¹,
Вербицкая Е.В.⁴, Мазо Г.Э.⁵

¹ ФБГОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет» Минздрава России, Нижний Новгород

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

³ ООО «Централизованная лаборатория «АВК-Мед», Нижний Новгород

⁴ ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Тетрагидробиоптерин (ВН4) — важнейший кофактор, участвующий в синтезе дофамина, норадреналина, серотонина, а также влияющий на выработку оксида азота (NO) и регулирующий активность глутаматергической системы. Как было показано в единичных зарубежных исследованиях, у пациентов с шизофренией уровень ВН4 был заметно снижен по сравнению со здоровой популяцией. **Целью** данной работы было изучение ассоциации дефицита ВН4 с риском развития шизофрении среди российских пациентов путем сравнения с группой здоровых добровольцев.

Материалы и методы: методом сплошной выборки было отобрано 50 пациентов с шизофренией и 36 здоровых добровольцев, у которых было проведено биохимическое исследование уровня ВН4 с помощью метода конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) на спектрофотометре (Sunrise, Tecan) с использованием набора SEG421Ge (Cloud-CloneCorp). **Результаты:** установлено, что у пациентов уровень ВН4 достоверно ниже, чем в группе контроля (3684,75 [1283,00; 4815,00] против 4260,60 [4057,40; 5236,85] пмоль/л соответственно, $p=0,0016$). Доля пациентов с уровнем ВН4 ниже нижней границы межквартильного размаха у здоровых добровольцев (4057,40 пмоль/л) — 30/50 (60%), доля здоровых добровольцев с уровнем ВН4 ниже этой границы — 9/36 (25%), разница статистически значимая, критерий $\chi^2=10,35$; $p=0,002$; OR=4,5; 95% ДИ [1,75; 11,56] (ДИ — доверительный интервал). Корреляция уровня ВН4 с длительностью заболевания, полом, возрастом испытуемых очень слабая и статистически не значимая.

Заключение: требуются дальнейшие междисциплинарные исследования для выявления причин и молекулярных механизмов развития дефицита ВН4 при шизофрении и разработки подходов к персонафицированному фармакологическому вмешательству.

Ключевые слова: шизофрения, тетрагидробиоптерин, обмен фолатов, персонафицированная медицина

Информация об авторах

Семенов И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8816-4357>; e-mail: semennov.md@gmail.com

Загряжская Я.С. — e-mail: rainbow.yo@icloud.com

Пятойкина А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>; e-mail: annapiatoikina@yandex.ru

Жилиева Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>; e-mail: bizet@inbox.ru

Манакова Э.А. — e-mail: e.manakova@gemohelp.ru

Благодравова А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>; e-mail: a.blagonravova@mail.ru

Вербицкая Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>; e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com

Мазо Г.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Как цитировать:

Семенов И.В., Загряжская Я.С., Пятойкина А.С., Жилиева Т.В., Манакова Э.А., Благодравова А.С., Вербицкая Е.В., Мазо Г.Э. Дефицит тетрагидробиоптерина при шизофрении — новая мишень для персонафицированной терапии *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2020;4:65-72, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-65-72>

Tetrahydrobiopterin deficiency in schizophrenia as a new target for personalized medicine

Semennov I.V.¹, Zagryazhskaya Ya.S.², Piatokina A.S.², Zhilyaeva T.V.¹, Manakova E.A.³, Blagonravova A.S.¹, Verbitskaya E.V.⁴, Mazo G.E.⁵

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

² Clinical Psychiatric Hospital №1 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³ Centralized Laboratory «AVK-Med», Nizhny Novgorod, Russia

⁴ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁵ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. Tetrahydrobiopterin (BH4) is an important cofactor, that involved in the synthesis of dopamine, norepinephrine, and serotonin, as well as affecting the production of nitric oxide (NO) and regulating the activity of the glutamatergic system. A few foreign studies have shown, that patients with schizophrenia had a markedly reduced level of BH4 compared to the healthy population. The aim of this work was to study the association of BH4 deficiency with the risk of schizophrenia among Russian patients by comparison with a group of healthy volunteers. Materials and methods: 50 patients with schizophrenia and 36 healthy volunteers were randomly selected and underwent a biochemical study of the BH4 level using the method of competitive enzyme immunoassay (ELISA) on a spectrophotometer (Sunrise, Tecan) with a set of CEG421Ge (Cloud-Clone Corp). Results: it was found that the BH4 level was significantly lower in patients than in the control group (3684.75 [1283.00; 4815.00] versus 4260.60 [4057.40; 5236.85] pmol / l, respectively, $p = 0,0016$). The proportion of patients with a BH4 level below the lower limit of the interquartile range in healthy volunteers (4057.40 pmol / l) is 30/50 (60%), the proportion of healthy volunteers with a BH4 level below this border is 9/36 (25%), the difference is statistically significant, $\chi^2 = 10.35$; $p = 0.002$; OR = 4.5; 95% CI [1.75; 11.56] (CI — confidence interval). The correlation of BH4 level with the duration of the disease, gender, age of the subjects is very weak and not statistically significant. Conclusion: further interdisciplinary studies are required to identify the causes and molecular mechanisms for the development of BH4 deficiency in schizophrenia and to develop approaches to personalized pharmacological intervention.

Key words: schizophrenia; tetrahydrobiopterin; folate metabolism; personalized medicine

Information about the authors

Semennov I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8816-4357>; e-mail: semennov.md@gmail.com

Zagryazhskaya Y.S. — e-mail: rainbow.yo@icloud.com

Piatokina A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>; e-mail: annapiatokina@yandex.ru

Zhilyaeva T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>; e-mail: bizet@inbox.ru

Manakova E.A. — e-mail: e.manakova@gemohelp.ru

Blagonravova A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1467-049X>; e-mail: a.blagonravova@mail.ru

Verbitskaya E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>; e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com

Mazo G.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

To cite this article: Semennov I.V., Zagryazhskaya Ya.S., Piatokina A.S., Zhilyaeva T.V., Manakova E.A., Blagonravova A.S., Verbitskaya E.V., Mazo G.E. Tetrahydrobiopterin deficiency in schizophrenia as a new target for personalized medicine V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology. 2020;4:65–72, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-65-72>

Результаты недавних исследований позволяют рассматривать шизофрению как фенотип, в основе которого лежит большое количество генетических и биологических вариантов, имеющих собственные молекулярные механизмы развития. Данный подход дает возможность выделить среди гетерогенной группы пациентов с шизофренией отдельные подтипы с общими молекулярными механизмами патогенеза для дальнейшей разработки принципиально новых патогенетически ориентированных методов терапии.

Особенно актуально в настоящее время изучение управляемых молекулярных патогенетических факторов риска, своевременная коррекция которых может способствовать профилактике или снижению тяжести заболевания при его манифестации. К таким факторам в полной мере может относиться дефицит тетрагидробиоптерина (далее

ВН4), который, согласно единичным зарубежным исследованиям, выявляется у 30% пациентов с шизофренией [24, 25].

Первоначально дефицит ВН4 связывали с атипичной фенилкетонурией (далее ФКУ), поскольку ВН4 является кофактором фермента фенилаланин-гидроксилазы, превращающего фенилаланин в тирозин. Однако, в последние десятилетия показано, что существует дефицит ВН4, не ассоциированный с ФКУ, а проявляющийся целым комплексом нервно-психических расстройств [4]. ВН4 является ключевым кофактором, участвующим в синтезе нескольких нейротрансмиттеров: гидроксировании ароматических аминокислот ферментами фенилаланин-гидроксилазой (превращение фенилаланина в тирозин), тирозин-3-гидроксилазой (превращение тирозина в L-допа — процесс, лимитирующий скорость синтеза дофамина и норадреналина) и триптофан-5-гидроксилазой (превраще-

ние триптофана в серотонин) [2, 12]. Кроме того, было показано, что ВН4 стимулирует высвобождение глутамата, серотонина, а также дофамина независимо от его кофакторной гидроксилазной активности, то есть независимо от участия в синтезе нейромедиаторов [14, 16], а также регулирует экспрессию тирозин-3-гидроксилазы в нервных окончаниях [27]. Таким образом, ВН4 играет ключевую роль в поддержании должного уровня ряда нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина и глутамата) посредством нескольких различных механизмов, что позволило отдельным авторам выдвинуть гипотезу о роли ВН4 в этиопатогенетических процессах при шизофрении [5].

В частности, непосредственное отношение к патогенезу шизофрении может иметь роль ВН4 в поддержании синтеза и высвобождения дофамина из нервных окончаний. В эксперименте было показано, что у генетически модифицированных мышей с искусственно созданным дефицитом ВН4 выявлялась недостаточность дофамина в головном мозге, а также поведенческие нарушения, характерные для экспериментальной модели шизофрении [15]. Не исключено, что кофакторная и регуляторная роль ВН4 в отношении серотонина тоже может быть ассоциирована с этиопатогенезом шизофрении — нарушения в серотонинергической нейротрансмиссии при этом заболевании в настоящее время активно изучаются [8,11].

ВН4 также является кофактором фермента синтазы оксида азота, которая осуществляет синтез оксида азота (NO) из L-аргинина [23]. NO инициирует сигнальный каскад фосфорилирования белков [26], является регулятором моноаминергической нейротрансмиссии [13], а также глутаматергической системы (вовлечен в функционирование NMDA и других глутаматных рецепторов, в том числе играет роль вторичного мессенджера NMDA-рецепторов) [21]. Нарушения в работе сигнальной системы NO были обнаружены при психических расстройствах, в том числе при шизофрении. У больных шизофренией по сравнению с группами контроля здоровых лиц была выявлена сниженная клеточная экспрессия нейрональной синтазы оксида азота в определенных отделах головного мозга [2], а также сниженный уровень метаболитов оксида азота в цереброспинальной жидкости [22]. Это также может свиде-

тельствовать о возможной роли ВН4 в этиопатогенезе шизофрении. При этом работы, посвященные выявлению дефицита ВН4 у пациентов с шизофренией, носили единичный характер, а аналогичных исследований при шизофрении на территории России не проводилось.

Цель исследования: изучить ассоциацию дефицита ВН4 с риском развития шизофрении в популяции Европейской части России.

Материалы и методы. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол и информированное согласие для участников исследования были одобрены Локальным этическим комитетом №1 Приволжского исследовательского медицинского университета (13.03.2019). Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие и обработку данных.

Методом сплошной выборки было обследовано 50 пациентов и 36 здоровых добровольцев. Критериями включения пациентов в исследование являлись подтверждение диагноза шизофрении (F20) с помощью структурированного клинического диагностического «Международного психиатрического интервью» Диагностического и статистического руководства 5-й версии (Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I. для DSM-5); способность пациента дать осознанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических расстройств, ассоциированных с воспалением, оксидативным стрессом, гипергомоцистеинемией, нарушениями обмена фолатов, фенилаланина; отсутствие приема витаминов, противовоспалительных средств, антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование. Критериями включения здоровых добровольцев в исследование являлись: отсутствие зарегистрированных ранее на протяжении жизни психических расстройств (здоровый доброволец не наблюдается у психиатра и ранее не обращался к психиатрам по поводу проблем с психическим здоровьем), социальной дезадаптации, злоупотребления психоактивными веществами; соответствие по полу и возрасту пациентам, включенным в исследование; отсутствие хронических соматических заболеваний и неврологических расстройств, ассоциированных с вос-

Таблица 1. Демографическая характеристика изученных выборок
Table 1. Demographic characteristics of the studied samples

Показатель	Пациенты, n=50	Здоровые, n= 36	P
Женщины : мужчины, абс.	24 : 26	21 : 15	$\chi^2=0,53$; $p=0,47$
Возраст, Me [Q1; Q3] / [Min; Max] лет	29 [22; 33] / [18; 54]	25 [22; 32] / [19; 58]	$Z=-0,48$; $p=0,63$

Примечание: уровень значимости различий оценивался с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2 с поправкой Йетса) и критерия Манна-Уитни (Z), распределение выборки по возрасту отличалось от нормального (тест Шапиро-Вилка: $W=0,90$; $p=0,0001$); Me [Q1; Q3] — медиана, межквартильный размах, Min — минимальное значение, Max — максимальное значение.

палением, оксидативным стрессом, гипергомоцистеинемией, нарушениями обмена фолатов, фенилаланина; отсутствие приема витаминов, противовоспалительных средств, антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

Как видно из Табл. 1, выборки обследованных пациентов и здоровых добровольцев сопоставимы по полу и возрасту.

Средняя длительность заболевания с момента манифестации у обследованных пациентов составила $21,5 \pm 2,8$ месяцев ($M \pm SE$), все они получали антипсихотическую терапию: 12 человек в отделениях дневного пребывания, 36 стационарно и 2 в амбулаторных условиях.

Забор венозной крови осуществлялся строго натощак в утренние часы из локтевой вены, материалом для биохимических исследований служила сыворотка. Количественное определение уровня ВН4 проводилось методом конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора SEG421Ge (Cloud-CloneCorp). Учет результатов проводился на спектрофотометре Sunrise, Tecan (Австрия). Лабораторные исследования выполнены на базе Централизованной лаборатории «АВК-Мед».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение полученных данных отличалось от нормального, поэтому при сравнении групп использовались непараметрические критерии: Манна-Уитни при сравнении двух групп и корреляция Спирмена (ρ) при анализе зависимостей. Степень ассоциации дефицита ВН4 с шизофренией оценивалась также с помощью показателя отношение шансов (OR).

Результаты

Распределение полученных данных уровня ВН4 сыворотки пациентов и контрольной группы отличались от нормального (критерий Шапиро-Уилка, $W=0,91$, $p=0,00002$).

Как видно из Табл.2 и Рис.1, уровень ВН4 у пациентов статистически значимо ниже, чем у здоровых. В связи с отсутствием в литературе референсных значений для уровня ВН4 сыворотки в популяции здоровых, за нижнюю границу нормы условно была принята полученная нами нижняя граница межквартильного размаха для вы-

борки здоровых добровольцев — 4057,40 пмоль/л. Доля пациентов с уровнем ВН4 ниже этой границы — 30/50 (60%), доля здоровых добровольцев с уровнем ВН4 ниже 4057,40 пмоль/л — 9/36 (25%), разница статистически значимая, критерий $X^2=10,35$; $p=0,002$; $OR=4,5$; 95% ДИ [1,75; 11,56] (ДИ — доверительный интервал).

Разница в уровне ВН4 у мужчин и женщин практически отсутствует и статистически не значима как во всей выборке — 4082,0 [1938,7; 5116,7] против 4236,0 [3108,9; 4987,4] пг/мл соответственно, $Z=-0,026$, $p=0,98$; так и по отдельности у пациентов — 3804,9 [1406,0; 4778,0] против 3561,6 [1278,4; 4972,0] пг/мл соответственно, $Z=0,048$, $p=0,96$; и здоровых добровольцев — 4377,7 [4143,6; 5215,3] против 4568,6 [3829,5; 6016,0] пг/мл соответственно, $Z=0,72$, $p=0,47$.

В общей выборке корреляция уровня ВН4 с возрастом испытуемых была очень слабая прямая и статистически не значимая ($\rho=0,034$; $p=0,75$). У пациентов корреляция уровня ВН4 с возрастом очень слабая прямая не значимая ($\rho=0,093$; $p=0,52$), а у добровольцев обратная слабая и также статистически не значимая ($\rho=-0,21$; $p=0,22$, рис. 2).

Корреляция уровня ВН4 с длительностью заболевания у пациентов очень слабая и статистически не значимая ($\rho=0,061$; $p=0,67$).

Обсуждение: Полученные нами результаты о снижении уровня ВН4 у пациентов с шизофренией в российской выборке согласуются с данными, опубликованными Richardson M.A. et al. (2005, 2006) и подтверждают гипотезу о том, что дефицит ВН4 может играть патогенетическую роль в развитии симптомов шизофрении [24,25].

Учитывая полученные в рамках проведенного исследования данные о том, что уровень ВН4 не коррелирует с возрастом, полом испытуемых, можно предположить, что этот фактор участвует в этиопатогенезе шизофрении независимо от социодемографических и средовых показателей, а отсутствие его корреляции с длительностью заболевания у пациентов может свидетельствовать о том, что этот фактор играет роль первичного, а не вторичного фактора патогенеза. В целом это может свидетельствовать о необходимости поиска генетических факторов риска, ассоциированных с развитием дефицита ВН4.

Наличие отчетливого разделения выборки пациентов (как это можно видеть на рис. 2) на 2 подгруппы: тех, у кого уровень ВН4 значитель-

Таблица 2. Уровни ВН4 сыворотки крови в группах пациентов и здорового контроля
Table 2. Serum ВН4 levels in groups of patients and healthy control

Показатель	Пациенты, n=50	Здоровые, n= 36	P
ВН4, пг/мл: $m \pm \sigma$; Me [Q1; Q3]	3306,69 \pm 2049,62; 3684,75 [1283,00; 4815,00]	4910,98 \pm 2087,83; 4260,60 [4057,40; 5236,85]	$z=3,15$; $p=0,0016$

Примечание: уровень значимости различий оценивался с помощью критерия Манна-Уитни (Z); Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; $m \pm \sigma$ — среднее \pm стандартное отклонение.

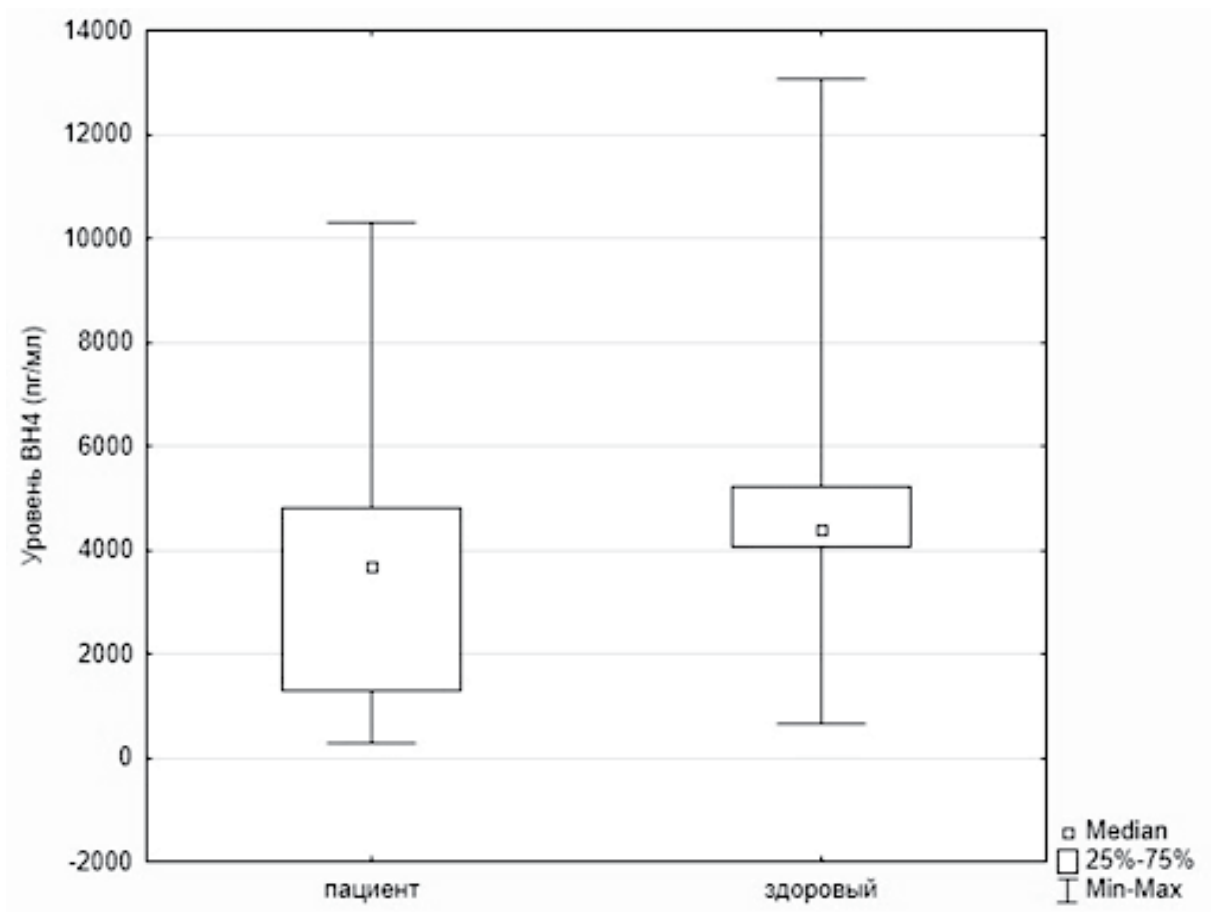


Рис. 1. Уровень BH4 сыворотки в изученных выборках
 Fig. 1. Serum BH4 level in the studied samples

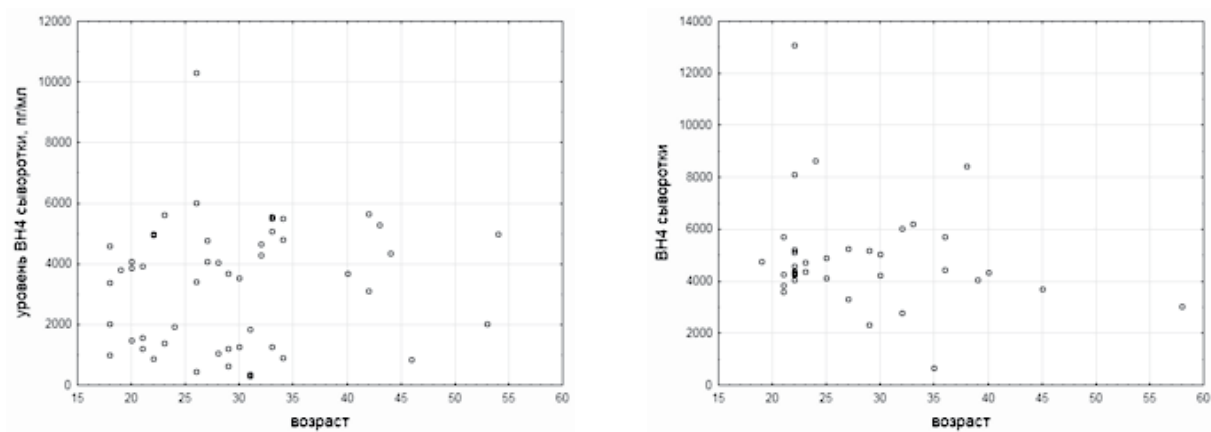


Рис. 2. Уровень BH4 сыворотки у пациентов (слева) и здоровых добровольцев (справа) разного возраста
 Fig. 2. Serum BH4 level in patients (left) and healthy volunteers (right) of different ages

но ниже нормы и тех, у кого он соответствует уровню ВН4, полученному у здоровых добровольцев, можно предположить, что шизофрения, ассоциированная с дефицитом ВН4, является особым биологическим подтипом этого психического расстройства, составляющим весьма большую долю случаев (согласно полученным данным — 60%, что превышает данные, полученные Richardson M.A.). Это говорит о высокой актуальности дальнейшего изучения дефицита ВН4 в российской популяции.

Согласно данным литературы, существует несколько возможных причин дефицита ВН4. В первую очередь, он может быть обусловлен генетическими факторами. В генах, контролирующих синтез и ресинтез ВН4 к настоящему времени обнаружено несколько различных мутаций, которые приводят к тяжелым нервно-психическим расстройствам с детства, когда развивается ФКУ. Однако, не исключено существование мягких форм генетических отклонений — полиморфизмов, при которых нарушения синтеза ВН4 не так выражены, как при точечных генетических мутациях и, соответственно, фенотипические проявления не так рано и ярко проявляются, как при ФКУ.

К примеру, в недавнем исследовании было обнаружено, что у больных шизофренией чаще, чем в общей популяции выявляется полиморфизм гена ключевого фермента синтеза ВН4 — ГТФ-циклогидролазы-1 (rs10137071), носительство А аллеля которого приводит к снижению экспрессии гена и соответственно уровня ВН4 [6], что требует подтверждения в более масштабных исследованиях, в том числе в российской популяции. Однако, у ряда пациентов с нормальным генотипом данного генетического полиморфизма (GG) в приведенном исследовании уровень ВН4 плазмы также был низким, что говорит о необходимости поиска других причин, которыми могут быть другие генетические полиморфизмы ферментов синтеза/ресинтеза ВН4, а также негенетические (биохимические и патофизиологические) процессы, которые могут влиять на уровень ВН4. Кроме того в данном случае не исключены сложные типы неалельного взаимодействия ряда генетических факторов (комплементарность, эпистаз, полимерия), каждый из которых незначительно влияет на развитие дефицита ВН4, но суммарно способных вызывать клинически значимый дефицит ВН4.

Ресинтез ВН4 осуществляется из дигидробиоптерина (ВН2) — продукта, образующегося в коферментных реакциях в результате окисления ВН4. Кроме того, если основной путь ресинтеза по каким-то причинам нарушен, реакция может пойти по вспомогательному пути — с помощью фермента фолатного цикла дигидрофолатредуктазы (DHFR), либо путем передачи ВН2 2 атомов водорода от 5-метилтетрагидрофолата, в результате чего образуется ВН4. Таким образом, ферменты и метаболиты фолатного цикла могут играть важную роль в регулировании всех биохимических реакций, зависящих от ВН4. К настоящему времени ассоциация нарушений обмена фолатов, в том числе генетических полиморфизмов ферментов фолат-

ного цикла, с шизофренией показана в обширных исследованиях, в том числе в мета-анализах [1, 3, 9]. Однако экспериментальные и биохимические исследования о взаимосвязи фолатов и ВН4 подтверждены клиническими наблюдениями только у пациентов с депрессией, но не шизофренией [7], поэтому требуют дальнейшего изучения.

При хроническом воспалении повышенный синтез неоптерина (маркера активации иммунной системы) может реализовываться за счет снижения синтеза ВН4 (так как неоптерин и ВН4 синтезируются из общего предшественника). Кроме того, ВН4 относительно нестабильное соединение и в условиях воспаления и оксидативного стресса может подвергаться неэнзиматическому необратимому окислению в дигидроксантоптерин [19]. Как известно благодаря ряду исследований, нейровоспаление имеет тесную связь с развитием шизофрении [10, 17]. Однако до сих пор остается вопросом, является ли повышенная концентрация провоспалительных цитокинов причиной или же следствием данного заболевания, и каков точный механизм влияния нейровоспаления на возникновение симптомов шизофрении.

Гипотетически, неблагоприятное действие воспалительного процесса на работу нейромедиаторных систем может осуществляться именно за счет недостаточного образования ВН4. При этом учитывая данные литературы о том, что воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе шизофрении именно на начальных этапах заболевания [10, 17, 20], полученные нами данные об отсутствии ассоциации уровня ВН4 с длительностью заболевания говорят о том, что эти факторы вряд ли вносят значимый вклад в развитие дефицита ВН4 при шизофрении. Однако ограничением данного исследования является то, что подавляющее большинство пациентов были с длительностью заболевания менее 5 лет (49/50, 98%), поэтому данный вывод требует подтверждения в сравнительном исследовании пациентов с первым психотическим эпизодом и хроническим длительным течением заболевания, в том числе с оценкой параметров воспаления и окислительного стресса, помимо оценки уровня ВН4.

Существует общее патогенетическое звено нарушений обмена фолатов, окислительного стресса и воспаления, которое объединяет перечисленные выше молекулярные механизмы потерь ВН4 при шизофрении: развивающаяся при дефиците фолатов гипергомоцистеинемия может вызывать оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию и опосредованное этим нейровоспаление [3, 9]. Повышенный уровень гомоцистеина и маркеров оксидативного стресса у пациентов с шизофренией встречается достоверно чаще, чем у здоровых добровольцев, как было показано в нескольких исследованиях [18, 20]. Таким образом, ряд изученных ранее биохимических и патофизиологических нарушений при шизофрении могут иметь общие молекулярные “точки пересечения”, в частности дефицит ВН4, что требует подтверждения в междисциплинарных исследованиях с использовани-

ем сложных математических моделей — регрессионного и кластерного анализа.

Сведения о роли ВН4 в синтезе основных нейромедиаторов, задействованных в развитии дефицитарной симптоматики шизофрении, внушают определенный оптимизм в отношении возможности коррекции тех дименсий симптомов (негативных и когнитивных), которые оказывают максимальное влияние на социальное функционирование пациентов и которые практически резистентны к имеющемуся в настоящее время арсеналу психофармакологических средств. Кроме того, представления о моноаминергическом дефиците при депрессии позволяют предположить, что синтетический ВН4 или другие методы коррекции уровня ВН4 могут оказаться эффективными средствами в отношении депрессивного кластера симптомов при шизофрении.

Если гипотеза о роли дефицита ВН4 в этиопатогенезе шизофрении верна, то закономерным выводом из нее будет являться фармакологическое вмешательство — назначение синтетического ВН4 больным шизофренией и оценка на этом фоне динамики симптомов заболевания, что уже предлагалось отдельными учеными [8]. Однако гипотетически, применение синтетического ВН4 может оказаться неэффективным, если не будут скомпенсированы механизмы развития его дефицита, такие как нарушение ресинтеза из-за нарушений обмена фолатов и потери при воспалении и оксидативном стрессе. Данные предполо-

жения требуют дальнейших исследований различных подходов к персонифицированному фармакологическому вмешательству.

К тому же, до сих пор не известна связь дефицита ВН4 с выраженностью тех или иных дименсий симптомов шизофрении. Особенно это важно в отношении негативных, когнитивных и депрессивных симптомов, так как, исходя из молекулярных механизмов, недостаток ВН4 должен оказывать влияние именно на дефицитарные нарушения. Выяснить это планируется в дальнейшем в рамках данной работы.

Заключение. Таким образом, при шизофрении отмечается статистически значимое снижение уровня ВН4 сыворотки крови по сравнению со здоровыми добровольцами. Для выявления причин и молекулярных механизмов развития дефицита ВН4 при шизофрении и разработки подходов к персонифицированному фармакологическому вмешательству требуются дальнейшие междисциплинарные исследования.

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-015-00420 «Механизмы развития дефицита тетрагидробиоптерина при шизофрении».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литератур/References

1. Жилиева Т.В., Пятойкина А.С., Благодравова А.С., Мазо Г.Э. Генетические маркеры нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019;4(1):67-69. DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-67-69 Zhilyaeva TV, Pyatojkina AS, Blagonravova AS, Mazo GE. *Genetic markers of one-carbon metabolism disorders in schizophrenia. Obzrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;4(1):67-69. DOI : 10.31363/2313-7053-2019-4-1-67-69
2. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;78:69. doi:10.1016/j.schres.2005.05.019
3. Blau N, Thony B, Cotton RGH et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines. In book: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York. 2001;1725.
4. Boldyrev AA. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biochemistry (Moscow)*. 2009;74(6):589. doi:10.1134/s0006297909060017
5. Bonafé L, Thöny B, Penzien JM, Czarnecki B, Blau N. Mutations in the Sepiapterin Reductase Gene Cause a Novel Tetrahydrobiopterin-Dependent Monoamine-Neurotransmitter Deficiency without Hyperphenylalaninemia. *The American Journal of Human Genetics*. 2001;69(2):269. doi:10.1086/321970
6. Choi YK, Tarazi FI. Alterations in dopamine and glutamate neurotransmission in tetrahydrobiopterin deficient spr-/- mice: relevance to schizophrenia. *BMB Rep*. 2010; 43:593. doi:10.5483/bmbrep.2010.43.9.593
7. Clelland JD, Read LL, Smeed J, Clelland CL. Regulation of cortical and peripheral GCH1 expression and biopterin levels in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Research*. 2018;262:229. doi:10.1016/j.psychres.2018.02.020
8. Coppen A, Swade C, Jones SA et al. Depression and tetrahydrobiopterin: The folate connection. *Journal of Affective Disorders*. 1989;16(2-3):103. doi:10.1016/0165-0327(89)90062-1
9. Garay RP, Bourin M, de Paillette E, Samalin L, Hameg A, Llorca P-M. Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2015;25(2):159. doi:10.1517/13543784.2016.1121995
10. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E et al. Folate, Homocysteine, and Negative Symptoms in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(9):1705. doi:10.1176/appi.ajp.161.9.1705

11. Goldsmith D, Rapaport M, Miller B. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*. 2016;21:1696-709. doi:10.1038/mp.2016.3
12. Halberstadt AL, Geyer MA. Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(10):2165-2180. doi:10.1017/s1461145713000722
13. Saffran M. Tetrahydrobiopterin: Basic biochemistry and role in human disease. *Biochemical Education*. 1998;26(2):189-190. doi:10.1016/s0307-4412(98)00066-1
14. Kiss JP. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission. *Brain Res Bull*. 2000;52(6):459-466. doi:10.1016/s0361-9230(00)00282-3
15. Koshimura K, Miwa S, Lee K, Fujiwara M, Watanabe Y. Enhancement of dopamine release in vivo from the rat striatum by dialytic perfusion of 6R-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin. *J Neurochem*. 1990; 54(4):1391-1397. doi:10.1111/j.1471-4159.1990.tb01974.x
16. Leeming RJ, Blair JA, Melikian V, O'Gorman DJ. Biopterin derivatives in human body fluids and tissues. *J Clin Pathol*. 1976;29(5):444-451. doi:10.1136/jcp.29.5.444
17. Mataga N, Imamura K, Watanabe Y. 6R-tetrahydrobiopterin perfusion enhances dopamine, serotonin, and glutamate outputs in dialysate from rat striatum and frontal cortex. *Brain Res*. 1991;551(1-2):64-71. doi:10.1016/0006-8993(91)90914-h
18. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-71. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
19. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, Den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2005;11(2):143-149. doi:10.1038/sj.mp.4001746
20. Neurauter G, Schrocksnadel K, Scholl-Burgi S, Sperner-Unterweger B, Schubert C, Ledochowski M, Fuchs D. Chronic Immune Stimulation Correlates with Reduced Phenylalanine Turnover. *Current Drug Metabolism*. 2008;9(7):622-627. doi:10.2174/138920008785821738
21. Newton DF, Naiberg MR, Goldstein BI. Oxidative stress and cognition amongst adults without dementia or stroke: Implications for mechanistic and therapeutic research in psychiatric disorders. *Psychiatry Research*. 2015;227(2-3):127-134. doi:10.1016/j.psychres.2015.03.038
22. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*. 2001;64(1):51-68. doi:10.1016/s0301-0082(00)00044-7
23. Ramirez J, Garnica R, Boll M-C. Low concentration of nitrite and nitrate in cerebrospinal fluid from schizophrenic patients; a pilot study. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):357-361. doi:10.1016/s0920-9964(03)00070-7
24. Rao ML, Gross G, Strelbel B, Bräunig P, Huber G, Klosterkötter J. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naive, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res*. 1990;34(3):243-257. doi:10.1016/0165-1781(90)90003-n
25. Richardson MA, Read LL, Reilly MA, Clelland JD, Clelland CLT. Analysis of Plasma Biopterin Levels in Psychiatric Disorders Suggests a Common BH4 Deficit in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Neurochemical Research*. 2006;32(1):107-113. doi:10.1007/s11064-006-9233-5
26. Richardson MA, Read LL, Taylor Clelland CL, Reilly MA, Chao HM, Guynn RW, Clelland JD. Evidence for a Tetrahydrobiopterin Deficit in Schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2005;52(4):190-201. doi:10.1159/000089002
27. Snyder SH, Ferris CD. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry*. 2000. 157(11):1738-1751. doi:10.1176/appi.ajp.157.11.1738
28. Sumi-Ichinose C, Urano F, Kuroda R, Ohye T, Kojima M, Tazawa M, ... Ichinose H. Catecholamines and serotonin are differently regulated by tetrahydrobiopterin: a study from 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase knockout mice. *J Biol Chem*. 2001; 276(44):41150-41160. doi:10.1074/jbc.m102237200

Поступила 19.06.2020

Received 19.06.2020

Принята в печать 07.12.2020

Accepted 07.12.2020