

УДК 616.895.8-092(043.3)

НАРУШЕНИЯ ОДНОУГЛЕРОДНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2019 г. Т. В. Жилиева¹*, А. В. Сергеева¹, А. С. Благодирова¹, Г. Э. Мазо², А. О. Кибитов³

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Минздрава России, Москва, Россия

Поступила в редакцию 17.07.2018 г.

После доработки 17.08.2018 г.

Принята к публикации 20.08.2018 г.

Проведен обзор современного состояния знаний о роли нарушений одноуглеродного метаболизма (далее ОУМ) в этиопатогенезе шизофрении, определены направления для дальнейшего изучения роли однонуклеотидных генетических полиморфизмов ферментов цикла обмена фолатов, намечены перспективы исследований по персонализированной коррекции нарушений ОУМ при шизофрении. Согласно проведенному обзору литературы, в настоящее время имеется необходимость дальнейшего комплексного изучения генетических факторов риска нарушений ОУМ, молекулярных механизмов патогенеза шизофрении, в которые вовлечены эти нарушения, а также изучения клинических эффектов их персонализированной коррекции.

Ключевые слова: шизофрения, нарушения одноуглеродного метаболизма, дефицит фолатов, дефицит цианокобаламина, гипергомоцистеинемия, полиморфизм генов

DOI: 10.1134/S1027813319020158

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожидания от антипсихотиков, в том числе атипичных, привели к некоторому разочарованию. Согласно данным различных исследователей, от 5 до 60% больных шизофренией оказываются резистентными к применению этих препаратов [1–3]. Еще большее разочарование касается эффективности антипсихотиков в отношении негативных и когнитивных симптомов шизофрении, определяющих социальный статус и функционирование пациента в сообществе [4, 5]. До сих пор не существует официально рекомендованных медикаментозных средств для коррекции когнитивного дефицита при шизофрении [6, 7]. Поэтому актуален поиск принципиально новых подходов к лечению этих кластеров симптомов [8–10].

Существует точка зрения, что одной из причин очевидного “кризиса” в современной психофармакотерапии является этиопатогенетическая неоднородность популяции больных шизофренией в целом, что определяет целесообразность выде-

ления эндофенотипов [11], которые позволяют уточнить отдельные субпопуляции пациентов, имеющих общие патобиохимические и нейрофизиологические нарушения [12]. Это даст возможность разработки персонализированного подхода к лечению психических расстройств, что необходимо учитывать при планировании исследований [8]. Современная концепция превентивной предиктивной персонализированной медицины подразумевает выделение при мультифакторных расстройствах субпопуляций пациентов, имеющих общие биологические маркеры и индивидуальный подход в их коррекции [13, 14]. Лабораторная служба в настоящее время открывает возможности для широкого внедрения в клиническую практику диагностики большого числа биологических показателей, однократная диагностика которых у пациента с первым психотическим эпизодом (у пациента с высоким риском по развитию психоза) и своевременная коррекция позволит скомпенсировать имеющиеся биохимические нарушения и, возможно, улучшить прогноз заболевания.

Одна из биохимических гипотез этиопатогенеза шизофрении — нарушения одноуглеродного метаболизма (далее ОУМ), которые активно изуча-

* Адресат для корреспонденции: 603005 Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1; e-mail: bizet@inbox.ru.

ются в настоящее время. Интерес к этой гипотезе появился в связи с тем, что 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 [15]. Субстратом ОУМ являются поступающие с пищей фолаты, которые в печени восстанавливаются до тетрагидрофолата. Одно из производных тетрагидрофолата – 5,10-метилентетрагидрофолат – является субстратом для биосинтеза нуклеотидов. Другое производное, 5-метилтетрагидрофолат, является источником метильных групп для восстановления гомоцистеина в метионин кобаламинзависимым ферментом метионинсинтазой. Гомоцистеин и метионин постоянно превращаются друг в друга в замкнутом цикле, работа которого возможна только благодаря поступлению метильных групп из цикла обмена фолатов. Метионин поступает в организм с пищей, служит субстратом для процессов метилирования (синтеза ряда биологически важных веществ, защиты ДНК от мутаций). Гомоцистеин образуется из метионина после того, как метионин отдает метильную группу в реакциях метилирования. Самостоятельной биологической роли гомоцистеин не имеет, но при накоплении в количествах, превышающих физиологические нормы, становится токсичным. Поэтому в организме существует несколько путей его утилизации, среди которых важную роль играет как раз перенос метильной группы с 5-метилтетрагидрофолата и превращение в метионин. При нарушениях ОУМ гомоцистеин накапливается в избыточных количествах и оказывает токсические эффекты на целый ряд тканей в организме, а метионина, необходимого для большого количества биологически важных процессов, становится недостаточно.

В 2015 г. в мета-анализе 26 независимых исследований D. Wang et al. показали достоверную ассоциацию дефицита фолатов плазмы с шизофренией [16]. В более ранних исследованиях было продемонстрировано, что у больных шизофренией уровень гомоцистеина выше, чем в группах контроля здоровых [17], а к настоящему времени в мета-анализах подтверждена каузальная связь гипергомоцистеинемии с шизофренией [18, 19]. И если до недавнего времени сведений о дефиците кобаламина при шизофрении практически не встречалось, сейчас появились данные о снижении уровня различных форм кобаламина в мозге у пациентов с шизофренией по сравнению с сопоставимыми выборками здорового контроля [20].

В настоящее время в изучении этиологии и патогенеза шизофрении большое внимание уделяется генетическим факторам, среди которых весомое место занимают распространенные в популяции однонуклеотидные полиморфизмы (далее SNP) большого числа генов, функциональное значение которых активно изучается [21]. При этом также накапливается большое количество данных о генетических факторах, предрасполагающих к нарушениям ОУМ, как в популяции в целом, так и при шизофрении.

В связи с этим целью настоящего обзора литературы является обобщение опубликованных данных, касающихся одного из возможных биохимических этиопатогенетических факторов риска развития и неблагоприятного прогноза шизофрении – нарушений одноуглеродного обмена, в частности, данных о генетических факторах, ассоциированных с нарушениями ОУМ при шизофрении.

НАРУШЕНИЯ ОДНОУГЛЕРОДНОГО ОБМЕНА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ

Метилентетрагидрофолатредуктаза (далее МТНFR). К настоящему времени накоплен большой объем данных, позволивший сделать масштабные мета-анализы и доказать более частое носительство минорного аллеля Т генетического однонуклеотидного полиморфизма фермента МТНFR677C>T (rs1801133) у больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами (10069 пациентов с шизофренией и 13372 субъектов контрольной группы) [22]. МТНFR играет ключевую роль в цикле обмена фолатов – катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, необходимый для трансформации гомоцистеина в метионин. Носительство минорного аллеля Т приводит к термоллабильности фермента и снижению его активности примерно на 30% у гетерозигот и до 65% у гомозигот.

Одно из важных направлений исследований посвящено клиническим психопатологическим закономерностям шизофрении, ассоциированной с нарушениями ОУМ и носительством минорных аллелей генетических полиморфизмов ферментов ОУМ. Roffman J.L. et al. показали, что носительство Т-аллеля МТНFR677C>Т (а также других минорных аллелей в полиморфных локусах генов ферментов одноуглеродного обмена) ассоциировано с тяжестью негативной симптоматики при шизофрении [23, 24], а позитивная симптоматика у носителей этого аллеля менее выражена. При этом у пациентов с генотипом МТНFR677ТТ выраженность негативной симптоматики была обратно пропорциональна уров-

ню фолатов плазмы, что наводило на мысль о возможности снижения негативной симптоматики шизофрении путем добавления фолатов в пищу пациентам с указанным генотипом. Roffman J.L. et al. также продемонстрировали, что носительство Т-аллеля ассоциировано с выраженностью нарушений когнитивных функций при шизофрении, и эти результаты подтвердились в недавно проведенном исследовании в китайской популяции [25].

Если в исследованиях учитываются несколько минорных аллелей полиморфных локусов гена MTHFR и других генах, контролирующих ОУМ, то их суммарный эффект на выраженность негативной симптоматики при шизофрении, сильнее, чем у одного аллеля Т MTHFR677C>Т [23] и этот эффект реализуется только при дефиците фолатов в плазме крови. Согласно Roffman et al., взаимоотношения между уровнем фолатов плазмы и выраженностью негативной симптоматики у пациентов с “генетической уязвимостью” биологически вполне убедительны и предполагают полезность аугментации (усиления терапии, от английского “augmentation” – “увеличение”) фолатами антипсихотической терапии у этих пациентов [23].

В12-зависимые ферменты. Принципиально важным для понимания молекулярных механизмов патогенеза и разработки алгоритмов коррекции нарушений ОУМ у больных шизофренией является вопрос о возможном вовлечении нарушений функции В12-зависимых ферментов при носительстве определенных аллелей полиморфных локусов их генов (метионин синтазы и метионин синтазы редуктазы) – MTR2756A>G (rs1805087) и MTRR66A>G (rs1801394) соответственно. При носительстве данных аллелей добавление фолатов в виде монодобавки к основному лечению может “замаскировать” дефицит витамина В12 и пернициозную анемию за счет длительного поддержания гематологической картины в норме, при этом привести к тяжелым нарушениям ОУМ и необратимым повреждениям ЦНС [26]. В таком случае необходимо дополнение схемы аугментации цианокобаламином. Исследования, посвященные изучению ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах цианокобаламинзависимых ферментов ОУМ, проводились лишь в единичных случаях, и данные получены предварительные и достаточно противоречивые. Так, получена положительная ассоциация с риском шизофрении минорного аллеля полиморфного локуса MTR2756A>G (D919G) (rs1805087) в единственном исследовании в восточно-европейской популяции (Польша): 200 пациентов, 300 субъектов здорового контроля (OR = 1.556, 95% CI = 1.085-2.232; $p = 0.0160$; p (corr) = 0.032, [27]), а также была получена положительная ассоциация с тяжестью негативных симптомов [23]. Интерес представляют результа-

ты, полученные в последних исследованиях коррекции фолатами негативной симптоматики шизофрении: носительство аллеля G полиморфизма гена фермента MTR2756A>G значимо ассоциировалось с терапевтическим ответом на аугментацию L-метилфолатом антипсихотической терапии шизофрении [28]. В этом исследовании не использовался кофактор этого фермента – кобаламин, хотя фермент MTR является кобаламинзависимым. Авторы сделали заключение, что на фоне применения прямого субстрата этого фермента в цикле обмена фолатов (L-метилфолата), работа фермента потенцируется непосредственным субстратом. Однако в таком случае при долговременном использовании фолатов без кобаламина возникает риск истощения запасов цианокобаламина, что требует дополнительного изучения. При этом полиморфные аллели в других локусах, ассоциация которых с терапевтическим ответом на L-метилфолат изучалась в данном исследовании – MTHFR (rs1801133), MTR (rs1805087), FOLH1 (rs202676), COMT (rs4680), DHFR (rs2618372), GCH1 (rs8007267) – не оказывали значимого влияния на результат аугментации, возможно в связи с тем, что L-метилфолат является активной формой фолатов, которая встраивается в фолатный цикл уже после того, как эти ферменты трансформируют его предшественников (дигидрофолата пищи, тетрагидрофолат и фолиевую кислоту) в активную форму.

Полиморфизм гена фермента MTRR66A>G (rs1801394) (он же MTRR203A>G) изучался в связи с шизофренией также только дважды. В исследовании арабской популяции (Сирия) не было обнаружено значимой ассоциации минорного аллеля с шизофренией, но обнаружена пограничная по достоверности ассоциация для комбинированного генотипа двух полиморфизмов CC/GG (MTHFR C677T/MTRR A66G, OR = 2.24, 95% CI (0.97–5.15), $p = 0.053$, 85 пациентов и 126 субъектов здорового контроля [29]). В исследовании Roffman J.L. et al. (2011) также не было получено положительной ассоциации ($n = 219$) [23]. Дальнейших исследований данного полиморфизма не проводилось, хотя размер выборки менее 500 случаев в настоящее время считается недостаточным для исследований ассоциаций “генетический полиморфизм–заболевание”, в частности при шизофрении [30, 31]. Учитывая высокую распространенность минорного аллеля G MTRR66A>G в изученных популяциях – до 50% [32], дальнейшее изучение его роли в развитии дефицита кобаламина и гипергомоцистеинемии при шизофрении является актуальным, особенно в контексте разработки схем аугментации терапии шизофрении витаминами.

Изучение однонуклеотидных полиморфизмов в генах В12-зависимых ферментов актуально не только в связи с тем, что схемы коррекции нарушений ОУМ у пациентов в настоящее время не

включены в клинические рекомендации лечения и вторичной профилактики негативных симптомов при шизофрении. До настоящего времени по-прежнему остаются не изученными степень влияния носительства минорных аллелей этих генетических полиморфизмов на выраженность биохимических нарушений (гипергомоцистеинемии) при шизофрении, а также слабо изученным остается влияние носительства различных аллелей на эффективность гомоцистеинснижающей терапии и вытекающих из этого клинических эффектов при шизофрении (антинегативного и прокогнитивного).

Другие гены-кандидаты и их комбинации. В литературе имеются сведения о возможном взаимодействии полиморфных аллелей в генах катехолорто-метилтрансферазы (далее COMT) 158Val>Met (rs4680) и MTHFR677C>T, влияющее на риск и течение шизофрении [33]. COMT — фермент, играющий важную роль в метаболизме катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина), катализирует присоединение к ним метильной группы, донором которой служит S-аденозилметионин (один из ключевых продуктов ОУМ). При наличии аллеля COMT 158Val активность фермента более высокая, за счет чего быстрее осуществляется распад катехоламинов (в том числе дофамина), в связи с чем испытываемые хуже выполняют когнитивные тесты на внимание и рабочую память (в том числе при шизофрении), как было продемонстрировано в специальном исследовании [34]. При шизофрении изучались и другие однонуклеотидные полиморфизмы гена COMT (rs737865, rs16559, rs2097603, rs4818) [34, 35], однако обширные сведения о влиянии минорных аллелей полиморфизмов гена данного фермента на патогенез шизофрении противоречивы, не существует мета-анализов с однозначными выводами, что говорит о необходимости дальнейшего изучения.

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: MTHFR677C>T, MTR2756A>G, COMT 675G>A и FOLC1484T>C, роль двух других полиморфизмов генов ферментов ОУМ в этом исследовании была либо на уровне “тренда” (MTHFR 1298A>C), либо не подтверждалась (RFC80A>G) [23]. 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.

Репликации исследования Roffman J.L. et al. (2011) до сих пор не было проведено, совместный эффект изученных в данном исследовании поли-

морфизмов на риск развития когнитивных симптомов шизофрении изучен не был, также не было изучено комплексное влияние носительства минорных аллелей этих полиморфизмов в популяциях, отличных от североамериканской, а исследования, касающиеся влияния носительства данных аллелей на терапевтический ответ фолатной аугментации проводила лишь та же группа авторов в нескольких вариациях (Brown H.E., Roffman et al., 2013, 2018 [36–38]). Количество пациентов в этих исследованиях относительно невелико ($n = 219$, $n = 55$), что является достаточным лишь для формирования плана дальнейших исследований роли нарушений ОУМ в патогенезе шизофрении и персонализированной разработки алгоритмов аугментации витаминами антипсихотической терапии шизофрении.

Имеются и другие важные особенности механизмов развития биохимических нарушений в зависимости от того, какие конкретно полиморфные аллели имеются у пациентов. Сведения об этих нюансах изначально были получены в исследованиях вне связи с шизофренией. Так, например, полиморфизм 80A>G (rs1051266) гена фолатного транспортера RFC-1 (reduced folate carrier, или SLC19A1), отвечающего за синтез клеточных рецепторов фолатов, участвующих в трансмембранном переносе их внутрь клетки. Становится известно, что полиморфный G-аллель этого гена 80A>G может быть причиной дефицита фолатов, обусловленного неспособностью клеток организма усваивать фолаты из кишечника и системного кровотока [39]. Аналогичным образом полиморфизмы гена другого фолатного переносчика — PCFT-SLC46A1 могут приводить к нарушению усвоения фолатов из пищи [39]. Вероятно, что аугментация фолатами у пациентов с такими генетическими особенностями может оказаться неэффективной в обычных дозах и в таких случаях потребуются усиленные дозы или альтернативные препараты фолатов, имеющих другие механизмы трансмембранного переноса.

Связь минорного аллеля полиморфизма гена RFC-1 80A>G (rs1051266) с риском развития ряда болезней нервной системы оценивалась в отдельных исследованиях, и результаты, полученные в Европе и Азии, различаются [40]: в азиатских исследованиях ассоциация этого генетического фактора с болезнью Альцгеймера положительна, в европейских единичных исследованиях — отрицательна [41]. Кроме того, была показана его ассоциация с когнитивными функциями у здоровых взрослых [42]. При шизофрении аналогичных исследований не проводилось, за исключением одного исследования, где этот полиморфизм был включен в генетическую панель для оценки влияния полиморфизмов в генах ферментов ОУМ на негативные симптомы шизофрении (219 пациентов), эффекта данного аллеля на негативную, а

также продуктивную симптоматику не обнаружено [23].

Важные результаты о влиянии на усвоение фолатов из желудочно-кишечного тракта получены в отношении минорного аллеля генетического полиморфизма фермента FOLH1 484T>C (rs202676). FOLH1 – фермент фолатгидролаза-1, или глутамат карбоксипептидаза-II (GCP-II), расположенный в кишечных ворсинках и отщепляющий от натуральных фолатов полиглутаматный остаток для возможности их дальнейшей абсорбции [43]. Синтетическая фолиевая кислота не содержит полиглутаматного остатка, поэтому она абсорбируется независимо от участия FOLH-1. Опубликовано единственное исследование влияния полиморфизма FOLH1 484T>C на результаты аугментации фолатами антипсихотической терапии шизофрении: у носителей низкофункционального аллеля С, при котором снижается возможность абсорбции фолатов из кишечника, наблюдался менее выраженный и отставленный ответ в плане влияния на негативную симптоматику [44]. Пациенты с носителем аллеля С достигали целевого уровня фолатов плазмы только спустя 8 нед. терапии и поэтому к 16 нед. (конечная точка) имели нормальный уровень фолатов плазмы меньший период времени, чем носители генотипа ТТ [44], а это является необходимым предиктором ответа на терапию фолатами. Учитывая, что в единственной обследованной выборке наблюдалось 48% пациентов с низкофункциональным полиморфным аллелем, влияние этого полиморфизма на эффективность фолатной аугментации требует повышенного внимания. В частности, при оценке эффективности терапии фолатами у носителей минорного аллеля важно брать более длительный, чем 16 нед., период для оценки ожидаемого эффекта. В целом при разработке путей фолатной аугментации терапии шизофрении носительство этого аллеля необходимо принимать во внимание, чтобы не получить ложно отрицательный результат.

Этот же полиморфизм изучался у здоровых взрослых в плане влияния минорного аллеля на усвоение фолатов пищи, и оказалось, что наличие низкофункционального аллеля приводит к дефициту фолатов плазмы при нормальном их количестве в пище [43]. При этом синтетическая фолиевая кислота усваивалась лучше, чем натуральные фолаты пищи, вероятно, в связи с отсутствием у синтетической фолиевой кислоты полиглутаматного остатка, который требует отщепления в кишечнике ферментом FOLH-1. В таком случае, вероятно, пациенты с шизофренией – носители аллеля С этого полиморфизма, должны лучше отвечать на терапию фолиевой кислотой, чем на диету с высоким содержанием натуральных фолатов пищи. Сравнительных исследований в этом отношении не проводилось.

Еще два генетических полиморфизма были изучены в плане влияния минорных аллелей на аугментацию L-метилфолатом терапии шизофрении – *DHFR* (rs2618372), *GCH1* (rs8007267) – командой Roffman et al. (2018, [28]), так как ранее были получены данные об их влиянии на терапевтический ответ при применении L-метилфолата при депрессии [45]. Однако не было выявлено значимого влияния на терапевтический ответ в плане редукции различных кластеров симптомов шизофрении, что с одной стороны может отражать наличие разных механизмов нарушений ОУМ, вовлеченных в развитие разных психических заболеваний, а с другой стороны может лишь говорить о малом числе наблюдений в исследовании ($n = 55$) [28]. Роль генетических полиморфизмов фермента дигидрофолатредуктазы (далее DHFR) остается мало изученной в патологии человека: в основном они изучаются в связи с ответом на химиотерапию при онкологических заболеваниях, поскольку продукт ферментативной реакции DHFR – тетрагидрофолат – играет ключевую роль в клеточной пролиферации [46]. При этом полиморфизмы и мутации фермента *GCH-1* (GTP-циклогидролазы-1) в настоящее время активно изучаются в связи с болезнью Паркинсона и ДОФА-зависимой дистонией [47], что говорит о влиянии ферментативной активности *GCH-1* на дофаминовую нейромедиацию, имеющую непосредственное отношение и к патогенезу шизофрении, и к развитию побочных эффектов антипсихотиков. В связи с этим, дальнейшее изучение полиморфизмов гена фермента *GCH-1* при шизофрении может оказаться весьма перспективным.

ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ GWAS

В полногеномных ассоциативных исследованиях (Genome-wide association studies, далее GWAS) последних лет были обнаружены абсолютно новые однонуклеотидные генетические полиморфизмы, которые могут оказывать влияние на одноуглеродный обмен, а именно на уровень фолатов и цианокобаламина в плазме крови.

Так, была показана связь полиморфизмов в 5 новых генах (*CD320*, *TCN2*, *ABCD4*, *MMAA*, *MMAHC*) с уровнем витамина B12 в сыворотке крови, и связь гена *FOLR3* с уровнем фолатов; было подтверждено участие еще 7 генов, известных ранее, но роль части из них в одноуглеродном метаболизме ранее была под сомнением (*TCN1*, *FUT6*, *FUT2*, *CUBN*, *CLYBL*, *MUT*, *MTHFR*) [48].

В самом последнем мета-анализе 23 GWAS исследований обнаружено 59 локусов, ассоциированных с уровнем цианокобаламина плазмы крови [49], роль этих генетических локусов частично известна и продолжает уточняться. Распространенность полиморфных аллелей (или мутаций)

Таблица 1. Однонуклеотидные генетические полиморфизмы, влияющие на уровень кобаламина плазмы у здоровых людей, наиболее часто встречающиеся в популяциях, изученных в GWAS [48, 59, 60]

Название гена, номер SNP	Объем выборки	Минорный аллель, частота	Уровень p
Transcobalamin 1 (<i>TCN1</i>), rs34324219	$n = 45.576$	A = 0.119	1.10×10^{-111}
Cubulin (<i>CUBN</i>), rs1801222	$n = 45.576$	A = 0.407	3.30×10^{-75}
Transcobalamin 1 (<i>TCN1</i>), rs526934	$n = 25.960$	G = 0.296	2.30×10^{-48}
Methylmalonyl-CoA Mutase (<i>MUT</i>), rs1141321 (rs9473558)	$n = 45.574$	T = 0.373	3.60×10^{-26}
DNA methyltransferase gene (<i>DNMT2</i>)/TRNA aspartic acid methyltransferase 1 (<i>TRDMT1</i>), rs56077122	$n = 25.960$	A = 0.335	4.80×10^{-21}
Methylmalonyl-CoA mutase (<i>MUT</i>), rs9473555	$n = 25.960$	C = 0.402	5.40×10^{-17}
Membrane Spanning 4-Domains A3 (<i>MS4A3</i>), rs2298585	$n = 3495$	T = 0.120	2.64×10^{-15}
ATP binding cassette subfamily D member 4 (<i>ABCD4</i>), rs3742801	$n = 45.571$	T = 0.294	1.70×10^{-13}
Fucosyl transferase 2 gene (<i>FUT2</i>), rs601338	$n = 1658$	G = 0.490	4.11×10^{-10}
Carbamoyl-phosphate synthase 1 (<i>CPS1</i>), rs1047891	$n = 45.574$	A = 0.372	3.00×10^{-8}
ATP binding cassette subfamily D member 4 (<i>ABCD4</i>), rs4619337	$n = 25.960$	C = 0.292	3.40×10^{-8}
Fucosyl transferase 2 gene (<i>FUT2</i>), rs492602	$n = 3114$	A = 0.210	9.00×10^{-8}
Cubulin (<i>CUBN</i>), rs11254363	$n = 3613$	G = 0.300	1.11×10^{-6}
None (Intergenic), rs12377462	$n = 3495$	T = 0.366	2.02×10^{-6}
Intergenic, rs583228	$n = 3495$	T = 0.220	3.92×10^{-4}
DNA methyltransferase gene (<i>DNMT2</i>)/TRNA aspartic acid methyltransferase 1 (<i>TRDMT1</i>), rs2295809	$n = 3114$	T = 0.240	1.00×10^{-3}
Actin like 9 (<i>ACTL9</i>), rs2340550	$n = 3495$	A = 0.134	6.32×10^{-3}
Cubulin (<i>CUBN</i>), rs12243895	$n = 1999$	A = 0.243	7.11×10^{-3}

известна лишь в тех популяциях, на которых проводили исследования GWAS и требует уточнений в других популяциях. Ассоциация вновь выявленных генетических вариантов с заболеваниями человека, при которых нарушения ОУМ играют роль (в частности с шизофренией) не изучена, поэтому данное направление исследований в течение ближайших лет будет наиболее актуальным.

В настоящее время, вероятно, наиболее важно изучить однонуклеотидные полиморфизмы с более часто встречающимися минорными аллелями, ассоциация которых с уровнем кобаламина плазмы максимальна и изучена на большем числе наблюдений, например, полиморфизмы в генах *MUT* (rs9473555, rs9473558), *CUBN* (rs1801222) и *DNMT2* (rs56077122) (табл. 1).

Учитывая открытие большого количества новых полиморфных вариантов генов одноуглеродного метаболизма в последние годы в GWAS, изучение роли нарушений ОУМ в этиопатогенезе

шизофрении в ближайшие годы, вероятно, приобретет новый виток, который будет отражать более полную картину вклада отдельных SNP в общий риск заболеваемости шизофренией и развития ее отдельных симптомов.

Известно, что распределение генотипов полиморфизма гена *MTHFR677C>T* и других генетических полиморфизмов ферментов ОУМ имеет большие географические различия, как в мире в целом, так и внутри одной страны [50, 51]. Вероятно, это связано с тем, что реализация его патогенетического эффекта (возникновение гипергомоцистеинемии) в значительной степени обусловлена средовыми факторами (характером питания, в частности, поступлением с пищей фолатов, цианокобаламина, пиридоксина и метионина) [52–54]. Объединение выборок из разных географических и этнических популяций при изучении взаимосвязи носительства аллелей полиморфизмов в генах ферментов фолатного об-

мена с какими-либо медицинскими параметрами или заболеваниями (в частности, с шизофренией и кластерами ее симптомов) может привести к отрицательному результату из-за выраженных межгрупповых различий. Актуальность в связи с этим приобретает изучение отдельных этнических и географических популяций с учетом факторов коружающей среды (характера питания и особенностей обогащения пищи витаминами) в этих популяциях и/или биомаркеров (гипергомоцистеинемии, уровней фолатов и кобаламина плазмы). В России аналогичных исследований до настоящего времени не проводилось.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОУМ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

К настоящему времени получены результаты ряда рандомизированных клинических испытаний (далее РКИ), согласно которым коррекция витаминами нарушений в цикле обмена фолатов способствует частичной редукции негативных и когнитивных симптомов у больных шизофренией, имеющих генетические предпосылки к нарушениям обмена фолатов [44]. Авторы проведенных работ единогласно сообщали, что необходимы дальнейшие РКИ с целью репликации полученных данных и внедрения их в клиническую практику, особенно в странах, где имеются гиповитаминозы [36, 37]. Однако по-прежнему РКИ проводятся достаточно редко и с малым числом испытуемых. В России до настоящего времени проводились только пилотные исследования [55], несмотря на то, что имеются сообщения о большой доле (более 60–80%) людей с дефицитом фолатов в общей популяции [56].

Все первые исследования проводились с использованием фолиевой кислоты, а в исследовании, опубликованном в 2018 г., положительный эффект в отношении негативных симптомов шизофрении продемонстрировал метилфолат, причем независимо от генетического профиля пациентов, хотя число участников в исследовании было небольшим ($n = 55$) [38]. Вопрос выбора конкретных форм фолатов (фолиевой кислоты или метафолина), а также необходимости дополнять психофармакотерапию другими витаминами, участвующими в ОУМ, при шизофрении до сих пор можно считать актуальным. Фолиевая кислота требует трансформации в 5-метилтетрагидрофолат с помощью ряда ферментов фолатного цикла (MTHFR, DHFR), поэтому ее эффект может снижаться при носительстве низкофункциональных аллелей в полиморфных локусах генов этих ферментов, а метилфолат является активной формой, способной быть непосредственным донором метильных групп для трансформации гомоцистеина в метионин. Сравнительных исследований клинической эффективности разных форм фолатов при шизо-

френии до настоящего времени не проводилось, тем более у носителей различных полиморфизмов в генах ферментов ОУМ.

Таким образом, в настоящее время имеется серьезная доказательная база, свидетельствующая о роли нарушений ОУМ в этиопатогенезе шизофрении, но при этом полученные результаты исследований по аугментации витаминами антипсихотической терапии в реальной клинической практике не применяются из-за разрозненности данных, малого количества исследований, большого числа генетических полиморфизмов, каждый из которых может по-своему влиять на усвоение тех или иных форм витаминов. В такой ситуации можно пойти по пути многокомпонентной унифицированной коррекции возможных нарушений ОУМ с использованием комбинированных витаминных препаратов аналогично тому, как это в последнее время изучается при депрессии [57]. Однако, при таком “безразмерном” подходе, охватывающем все возможные механизмы без персонификации, можно ожидать лишь частичной коррекции реально имеющихся нарушений только у части пациентов с получением ложно отрицательного результата, так как в комплексный витаминный препарат могут входить лишь профилактические дозы отдельных компонентов, в то время как многие пациенты имеют выраженные точечные биохимические нарушения, требующие высоких терапевтических доз одного конкретного витамина.

При этом можно использовать альтернативный подход: правильно разработанная система аугментации конкретными витаминами в адекватных дозах с персонифицированным учетом имеющихся у пациента полиморфных вариантов генов ферментов, участвующих в ОУМ, будет способствовать редукции биохимических нарушений, что требует тщательного динамического наблюдения за биохимическими маркерами нарушений ОУМ – уровнем гомоцистеина, фолатов и кобаламина в плазме крови. Преодолев многолетний негативный эффект гипергомоцистеинемии и других патогенетических аспектов нарушений ОУМ можно с большой вероятностью ожидать постепенной частичной редукции симптомов заболевания.

Такой персонифицированный подход может не только повысить эффективность психофармакотерапии больных шизофренией и снизить затраты на их лечение и реабилитацию [28], но и может способствовать профилактике шизофрении в отдельных группах риска, например, у пациентов с наличием продромальных проявлений (в так называемых группах “высокого риска по развитию психоза” и лиц с “синдромом аттенуированного психоза” – состояний, которые в настоящее время активно изучаются [58]). Вероятно,

такие алгоритмы аугментации через некоторое время могут войти в клинические рекомендации при терапии шизофрении, но только после того, как будет получена соответствующая доказательная база. Имеющиеся в настоящее время возможности лабораторной диагностики с ее существенным удешевлением позволяют успешно развивать данное направление исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорошо изученным при шизофрении в настоящее время можно считать только полиморфизм гена фермента фолатного обмена MTHFR677C>T, при этом есть ряд других генетических полиморфизмов, представляющих интерес с точки зрения персонализации коррекции нарушений фолатного обмена у пациентов, к которым, прежде всего можно отнести полиморфизмы в генах B12-зависимых ферментов MTR и MTRR, а также полиморфизмы в генах ферментов и транспортеров, отвечающих за усвоение фолатов (FOLH1, RFC). Кроме того, после выяснения в общебиологических исследованиях роли совершенно новых генетических полиморфизмов, ассоциированных с ОУМ, открытых в GWAS, можно ожидать нового витка исследований нарушений ОУМ при шизофрении. Сохраняется актуальность изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе развития дефицита фолатов, цианокобаламина, гипергомоцистеинемии и их влияния на развитие конкретных клинических проявлений заболевания.

Очевидно, что обнаружение ассоциации отдельных полиморфных аллелей с отдельными подтипами симптомов заболевания может служить только ориентировочным этапом для построения более сложных по дизайну исследований, изучающих комплексный вклад различных генетических факторов в развитие нарушений ОУМ при шизофрении и изучающих патогенетические механизмы развития конкретных симптомов, ассоциированных с нарушениями обмена фолатов.

С прикладной точки зрения важными также представляются клинические исследования персонализированной коррекции витаминами имеющих у пациентов нарушений ОУМ с учетом носительства конкретных полиморфных вариантов генов, контролирующих обмен фолатов.

Таким образом, в настоящее время имеется необходимость дальнейшего комплексного изучения генетических факторов риска нарушений ОУМ, молекулярных механизмов патогенеза шизофрении, в которые вовлечены эти нарушения, а также изучения клинических эффектов их персонализированной коррекции с учетом генетических и биохимических маркеров.

БЛАГОДАРНОСТИ

Статья подготовлена в рамках выполнения работ по “внутреннему гранту Приволжского исследовательского медицинского университета для подготовки аналитических научных обзоров”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазо Г.Э., Горобец Л.Н. // Обзор. псих. и мед. психол. 2017. № 3. С. 74–80.
2. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. // В сб.: Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике. М., 2012. С. 102–117.
3. Данилов Д.С. // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2008. № 10. С. 81–86.
4. Arango C., Garibaldi G., Marder S.R. // Schizophr. Res. 2013. V. 150. № 2. P. 346–352.
5. Li P., Snyder G.L., Vanover K.E. // Curr. Top. Med. Chem. 2016. V. 16. № 29. P. 3385–3403.
6. Jahshan C., Rassovsky Y., Green M.F. // Front. Psychiatry. 2017. V. 8. P. 191.
7. Thorsen A.L., Johansson K., Løberg E.M. // Front. Psychiatry. 2014. V. 5. P. 103.
8. Demjaha A. // Schizophr. Res. 2018. V. 193. P. 487–488.
9. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. // Соврем. тер. псих. расстр. 2013. № 4. С. 2–8.
10. Мосолов С.Н., Смулевич А.Б., Незнанов Н.Г., Точиллов В.А., Андреев Б.В., Аведисова А.С., Барденштейн Л.М., Гурович И.Я., Резник А.М., Жаркова Н.Б., Мартени Ф. // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 7. С. 16–23.
11. Lenzenweger M.F. // Depr. and Anxiety. 2013. V. 30. № 3. P. 185–189.
12. DiLalla L.F., McCrary M., Diaz E. // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2017. V. 175. № 3. P. 354–361.
13. DeLisi L.E., Fleischhacker W.W. // Curr. Opin. Psychiatry. 2016. V. 29. № 3. P. 187–189.
14. Дедов И.И., Тюльняков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. // Вестник РАМН. 2012. Т. 67. № 12. С. 4–12.
15. Наумов А.В. // Журн. ГрГМУ. 2007. Т. 17. № 1. С. 4–7.
16. Wang D., Zhai J.X., Liu D.W. // Psychiatr. Res. 2016. V. 235. P. 83–89.
17. Ayesa-Arriola R., Pérez-Iglesias R., Rodríguez-Sánchez J.M., Mata I., Gómez-Ruiz E., García-Unzueta M., Martínez-García O., Tabares-Seisdedos R., Vázquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B. // Eur. Arch. Psy. Clin. N. 2012. V. 262. № 7. P. 557–564.
18. Numata S., Kinoshita M., Tajima A., Nishi A., Imoto I., Ohmori T. // BMC Med. Genet. 2015. V. 16. № 1. P. 54.
19. Nishi A., Numata S., Tajima A., Kinoshita M., Kikuchi K., Shimodera S., Tomotake M., Ohi K., Hashimoto R., Imoto I., Takeda M., Ohmori T. // Schizophr. Bull. 2014. V. 40. № 5. P. 1154–1163.

20. Zhang Y., Hodgson N.W., Trivedi M.S., Abdolmaleky H.M., Fournier M., Cuenod M., K.Q. Do, R.C. Deth // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 1. P. e0146797.
21. Lencz T., Malhotra A.K. // *Mol. Psychiatry*. 2015. V. 20. № 7. P. 820–826.
22. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. // *Asian J. Psychiatr.* 2016. V. 20. P. 41–51.
23. Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z., Macklin E.A., Smoller J.W., Goff D.C. // *Schizophr. Bull.* 2011. V. 39. № 2. P. 330–338.
24. Roffman J.L., Brohawn D.G., Friedman J.S., Dyckman K.A., Thakkar K.N., Agam Y., Vangel M.G., Goff D.C., Manoach D.S. // *Brain Imaging Behav.* 2011. V. 5. № 1. P. 65–75.
25. Wang W., Fan W., Shi B., Tong C., Wang X., Cai J., Zhang C. // *Chinese J Med. Genet.* 2017. V. 34. № 6. P. 905–908.
26. Malouf R., Grimley Evans J., Areosa Sastre A. // *Cochrane DB Sys. Rev.* 2003. doi 10.1002/14651858.cd004514
27. Kempisty B., Sikora J., Lianeri M., Szczepankiewicz A., Czerski P., Hauser J., Jagodzinski P.P. // *Psychiatr. Genet.* 2007. V. 17. № 3. P. 177–181.
28. Roffman J.L., Petruzzi L.J., Tanner A.S., Brown H.E., Eryilmaz H., Ho N.F., Giegold M., Silverstein N.J., Bottiglieri T., Manoach D.S., Smoller J.W., Henderson D.C., Goff D.C. // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 23. № 2. P. 316–322.
29. Lajin B., Alhaj Sakur A., Michati R., Alachkar A. // *Asian J. Psychiatr.* 2012. V. 5. № 2. P. 144–149.
30. Golan D., Lander E.S., Rosset S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014. V. 111. № 49. P. E5272–E5281.
31. *Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (300 collaborators)* // *Nature*. 2014. V. 511. № 7510. P. 421.
32. Andrew T., Gill R., Gillham-Nasanya I., Ahmadi K.R. // *Br. J. Nutr.* 2013. V. 110. № 9. P. 1672–1679.
33. Htun N.C., Miyaki K., Zhao C., Muramatsu M., Sato N. // *B.B.R.C.* 2014. V. 451. № 4. P. 574–579.
34. Matsuzaka C.T., Christofolini D., Ota V.K., Gadelha A., Berberian A.A., Noto C., Mazzotti D.R., Spindola L.M., Moretti P.N., Smith M.A.C., Melaragno M.I., Belangero S.I., Bressan R.A. // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2017. V. 39. № 4. P. 302–308.
35. Gupta M., Bhatnagar P., Grover S., Kaur H., Baghel R., Bhasin Y., Chauhan C., Verma B., Manduva V., Mukherjee O., Purushottam M., Sharma A., Jain S., Brahmachari S.K., Kukreti R. // *Pharmacogenomics*. 2009. V. 10. № 3. P. 385–397.
36. Brown H.E., Roffman J.L. // *CNS drugs*. 2014. V. 28. № 7. P. 611–622.
37. Brown H.E., Roffman J.L. // *Harvard Review of Psychiatry*. 2016. V. 24. № 2. P. e1–e7.
38. Roffman J.L., Petruzzi L.J., Tanner A.S., Brown H.E., Eryilmaz H., Ho N.F., Giegold M., Silverstein N.J., Bottiglieri T., Manoach D.S., Smoller J.W., Henderson D.C., Goff D.C. // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 23. № 2. P. 316–322.
39. Hou Z., Matherly L.H. // *Curr. Top. Membr.* 2014. V. 73. P. 175–204.
40. Coppedè F., Tannorella P., Tognoni G., Bagnoli S., Bongioanni P., Nacmias B., Siciliano G., Sorbi S., Bonuccelli U., Migliore L. // *BioMed Res. Int.* 2014. V. 2014. P. 1–6.
41. Mansoori N., Tripathi M., Alam R., Luthra K., Sharma S., Lakshmy R., Kalaivani M., Mukhopadhyay A.K. // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2014. V. 29. № 1. P. 38–44.
42. Cai C., Xiao R., Van Halm-Lutterodt N., Zhen J., Huang X., Xu Y., Chen S., Yuan L. // *Nutrients*. 2016. V. 8. № 10. P. 665.
43. Cummings D., Dowling K., Silverstein N., Tanner A., Eryilmaz H., Smoller J., Roffman J. // *Nutrients*. 2017. V. 9. № 9. P. 994.
44. Roffman J.L., Lamberti J.S., Achtyes E., Macklin E.A., Galendez G.C., Raeke L.H., Silverstein N.J., Smoller J.W., Hill M., Goff D.C. // *JAMA Psychiatry*. 2013. V. 70. № 5. P. 481.
45. Papakostas G.I., Shelton R.C., Zajecka J.M., Bottiglieri T., Roffman J., Cassiello C., Stahl S.M., Fava M. // *J. Clin. Psychiatry*. 2014. V. 75. № 8. P. 855–863.
46. Nazki F.H., Sameer A.S., Ganaie B.A. // *Gene*. 2014. V. 533. № 1. P. 11–20.
47. Lewthwaite A.J., Lambert T.D., Rolfe E.B., Olgiatei S., Quadri M., Simons E.J., Morrison K.E., Bonifati V., Nicholl D.J. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2015. V. 21. № 4. P. 394–397.
48. Grarup N., Sulem P., Sandholt C.H., Thorleifsson G., Ahluwalia T.S., Steinthorsdottir V., Bjarnason H., Gudbjartsson D.F., Magnusson O.T., Sparso T., Albrechtsen A., Kong A., Masson G., Tian G., Cao H., Nie C., Kristiansen K., Husemoen L.L., Thuesen B., Li Y., Nielsen R., Linneberg A., Olafsson I., Eyjolfsson G.I., Jørgensen T., Wang J., Hansen T., Thorsteinsdottir U., Stefánsson K., Pedersen O. // *PLoS Genetics*. 2013. V. 9. № 6. P. e1003530.
49. Surendran S., Adaikalakoteswari A., Saravanan P., Shatwaan I.A., Lovegrove J.A., Vimalaswaran K.S. // *Genes & Nutrition*. 2018. V. 13. № 1. P. 2.
50. Yang B., Liu Y., Li Y., Fan S., Zhi X., Lu X., Wang D., Zheng Q., Wang Y., Wang Y., Sun G. // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 3. P. e57917.
51. Binia A., Contreras A.V., Canizales-Quinteros S., Alonzo V.A., Tejero M.E., Silva-Zolezzi I. // *Genes Nutr.* 2014. V. 9. № 5. P. 421.
52. Cabo R., Hernes S., Slettan A., Haugen M., Ye S., Blomhoff R., Mansoor M.A. // *Genes Nutr.* 2015. V. 10. № 3. P. 7.
53. Fukuda N., Hamajima N., Wakai K., Suzuki K.A. // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2014. V. 60. № 4. P. 231–238.
54. Kakkoura M.G., Demetriou C.A., Loizidou M.A., Loucaides G., Neophytou I., Marcou Y., Hadjisavvas A., Kyriacou K. // *Genes Nutr.* 2015. V. 10. № 2. P. 5.
55. Жилева Т.В., Сергеева А.В., Касимова Л.Н., Благодравова А.С. // *Соврем. технол. в медиц.* 2015. Т. 7. № 4. С. 147–153.
56. Пустотина О.А. // *Мед. совет.* 2015. № 9. С. 92–99.
57. Mech A.W., Farah A. // *J. Clin. Psychiatry*. 2016. V. 5. № 77. P. 668–671.

58. Fusar-Poli P., Borgwardt S., Bechdolf A., Addington J., Riecher-Rössler A., Schultze-Lutter F., Keshavan M., Wood S., Ruhrmann S., Seidman L.J., Valmaggia L., Cannon T., Velthorst E., Haan L.D., Cornblatt B., Bonoldi I., Birchwood M., McGlashan T., Carpenter W., McGorry P., Klosterkötter J., McGuire P., Yung A. // *JAMA Psychiatry*. 2013. V. 70. № 1. P. 107–120.
59. Zinck J.W., de Groh M., MacFarlane A.J. // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. V. 101. № 6. P. 1295–1304.
60. Lin X., Lu D., Gao Y., Tao S., Yang X., Feng J., Tan A., Zhang H., Hu Y., Qin X., Kim S.T., Peng T., Li L., Mo L., Zhang S., Trent J.M., Mo Z., Zheng S.L., Xu J., Sun J. // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 11. P. 2610–2617.

One-Carbon Metabolism Disorders in Schizophrenia: Genetic and Therapeutic Aspects

T. V. Zhilyaeva^a, A. V. Sergeeva^a, A. S. Blagonravova^a, G. E. Mazo^b, and A. O. Kibitov^c

^a*Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

^b*Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia*

^c*Serbskii National Medical Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia*

Received July 17, 2018;

Revised August 17, 2018;

Accepted August 20, 2018

We reviewed the role of disorders of one-carbon metabolism (OCM) in the etiopathogenesis of schizophrenia, defined directions for further research into the role of single nucleotide genetic polymorphisms of the folate pathway enzymes, and outlined future lines of studies on personalized correction of OCM disorders. The reviewed data suggest that it is necessary to perform complex studies on the genetic risk of OCM disorders, molecular mechanisms of schizophrenia pathogenesis, which involve OCM disorders, and the clinical effects of their personalized correction.

Keywords: schizophrenia, one-carbon metabolism disorders, folate deficiency, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia, genetic polymorphisms