Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков

Жиляева Т.В.[1], Акимова Е.В.[1], Благонравова А.С.[1], Мазо Г.Э.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;
[2]отделение эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург
[1]Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1;
[2]Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Персонифицированная медицина подразумевает подбор терапии пациентам с учетом оценки генетических факторов риска развития побочных эффектов. Согласно результатам ряда исследований, при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются нарушения обмена фолатов, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах ферментов фолатного метаболизма. Роль SNP ключевых ферментов фолатного цикла в развитии экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков до сих пор не изучена, хотя есть данные об их ассоциации с другими двигательными нарушениями.

***Цель** исследования – проанализировать ассоциацию между носительством аллелей SNP MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G и выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с шизофренией.*

***Пациенты и методы.** В исследование включен 61 пациент с шизофренией (F20 в соответствии с критериями МКБ-10). Все пациенты принимали антипсихотики не менее 7 дней в стационаре, обследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами с последующей детекцией в режиме реального времени на носительство аллелей SNP MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G. Для оценки выраженности экстрапирамидных симптомов применялась стандартизированная шкала Симпсон–Ангуса (SAS), результаты ПЦР-анализа при обследовании не были известны.*

***Результаты и обсуждение.** У пациентов с носительством низкофункционального аллеля T в локусе 677 гена ключевого фермента фолатного цикла MTHFR выраженность экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков оказалась статистически значимо более высокой, чем у носителей «дикого» генотипа: 13,27±5,10 против 9,84±6,03 балла SAS соответственно (t=-2,40; p=0,020). Кроме того, с выраженностью экстрапирамидных симптомов ассоциировано носительство «дикого» аллеля A SNP гена MTRR 66A>G (F=3,83; p=0,0283; $p_{корр.}$=0,043). Выявлена прямая умеренная корреляция количества «аллелей риска» по двум локусам с суммарным баллом по шкале SAS (r=0,51; p=0,00017).*

***Заключение.** Полиморфный аллель MTHFR 677T и «дикий» аллель MTRR 66A можно рассматривать в качестве «аллелей риска» развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков.*

***Ключевые слова:** шизофрения; антипсихотики; экстрапирамидные побочные эффекты; нарушения обмена фолатов; тетрагидробиоптерин.*

Контакты:** Татьяна Владимировна Жиляева; **bizet@inbox.ru

***Для ссылки:** Жиляева ТВ, Акимова ЕВ, Благонравова АС, Мазо ГЭ. Взаимодействие генов ферментов фолатного цикла и риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60*

The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics

Zhilyaeva T.V.[1], Akimova E.V.[1], Blagonravova A.S.[1], Mazo G.E.[2]

[1]Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; [2]Department of Endocrinological Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
[1]10/1; Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia; [2]3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia

Personalized medicine means the selection of therapy for patients, taking into account the assessment of genetic risk factors for side effects. A number of studies show that folate metabolism disorders, including single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes of folate-metabolizing enzymes, are more frequently detected in schizophrenic patients than in the general population. The role of SNPs of the key folate cycle enzymes in developing the extrapyramidal side effects of antipsychotics has not yet been studied, although there is evidence of their association with other movement disorders.

***Objective:** to analyze the association between the carriage of SNP alleles of MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G, and MTRR 66A>G and the severity of extrapyramidal side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia.*

***Patients and methods.** The investigation included 61 patients with schizophrenia (according to the criteria for ICD-10 Code F20). All the patients took antipsychotics for at least 7 hospital days were examined using real-time polymerase chain reaction (PCR) with allele-specific primers, followed by detection for the carriage of SNP alleles of MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G, and MTRR 66A>G. The standardized Simpson–Angus scale (SAS) was used to evaluate the severity of extrapyramidal symptoms; the PCR test results were unknown during their examination.*

Results and discussion. *In the patients carrying a low-functional 677 T allele in the gene of the key folate cycle enzyme MTHFR, the severity of extrapyramidal side effects of antipsychotics was statistically significantly higher than in the carriers of the wild-type genotype: 13.27±5.10 versus 9.84±6.03 SAS scores, respectively (t=-2.40; p=0.020). In addition, the carriage of the wild allele A of SNP in the MTRR 66A>G gene (F=3.83; p=0.0283; $p_{corr.}$=0.043) is associated with the severity of extrapyramidal symptoms. There was a direct moderate correlation of the number of risk alleles at two loci with the total SAS score (r=0.51; p=0.00017).*

Conclusion. *The polymorphic allele of MTHFR 677T and the wild allele of MTRR 66A can be regarded as risk alleles for the development of extrapyramidal side effects of antipsychotics.*

Keywords: *schizophrenia; antipsychotics; extrapyramidal side effects; folate metabolism disorders; tetrahydrobiopterin.*
Contact: *Tatiana Vladimirovna Zhilyaeva;* ***bizet@inbox.ru***
For reference: *Zhilyaeva TV, Akimova EV, Blagonravova AS, Mazo GE. The interaction of folate cycle enzyme genes and the risk of extrapyramidal side effects of antipsychotics. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):54–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-54-60*

Современная персонифицированная медицина подразумевает индивидуальный подбор терапии пациентам с учетом оценки рисков, в том числе принимая во внимание генетические факторы риска развития тех или иных побочных эффектов [1].

Согласно результатам ряда исследований, при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются нарушения обмена фолатов, в том числе однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах фолатного (одноуглеродного) метаболизма. Показано, в частности, что у больных шизофренией минорный аллель T SNP метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C>T встречается чаще, чем в общей популяции [2]. По результатам одного из метаанализов, наличие этого аллеля в гомозиготной форме повышает вероятность развития шизофрении на 36% по сравнению с носительством «дикого» генотипа [3]. В ряде работ было установлено, что носительство дефектного Т-аллеля MTHFR 677C>T ассоциировано с тяжестью негативной симптоматики при шизофрении [4]. При носительстве данного аллеля функциональная активность фермента MTHFR снижается и развиваются биохимические нарушения (гипергомоцистеинемия, дефицит ресинтеза тетрагидробиоптерина и синтеза дофамина, дефицит метилирования и др.), которые обладают мультимодальным патогенетическим воздействием на различные ткани и органы [5, 6].

Экстрапирамидные неврологические побочные эффекты регистрируются в большей степени при применении традиционных антипсихотиков, но встречаются и при лечении атипичными антипсихотиками [7]. Исследований влияния нарушений одноуглеродного метаболизма (дефицита фолатов или генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла) на развитие симптомов нейролепсии при лечении антипсихотиками не встречается. Между тем ранее была выявлена ассоциация носительства дефектного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T с кататонической [8] и негативной симптоматикой шизофрении [4]. При этом нельзя исключить влияние на оценку негативных и кататонических симптомов экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотического лечения. В развитии экстрапирамидных нейролептических расстройств частично могут принимать участие те же структуры, нейрональные сети и нейромедиаторные системы головного мозга, что и в развитии кататонических симптомов (базальные ганглии, кора полушарий; дофаминовая, глутаматная и ГАМК-ергическая системы). Дефицит фолатов способен приводить к дефициту ресинтеза тетрагидробиоптерина и синтеза дофамина, что может лежать в основе моторных нарушений [9]. Гипергомоцистеинемия, развивающаяся при дефиците фолатов, оказывает влияние на глутаматергическую систему головного мозга, также участвующую в патогенезе двигательных расстройств; кроме того, гомоцистеин может обладать эксайтотоксичностью и принимать участие в оксидативном стрессе, а это является одним из факторов риска развития экстрапирамидных нарушений [9]. Известно, что пиридоксин, который снижает уровень гомоцистеина за счет превращения последнего в другие серосодержащие аминокислоты, используется в схемах коррекции двигательных расстройств, ассоциированных с приемом антипсихотиков [10, 11], несмотря на то что его эффективность была подтверждена лишь при поздней дискинезии в единичном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [12]. При этом другие витамины группы В (B_9, B_{12}), участвующие в одноуглеродном обмене и утилизации гомоцистеина, до сих пор не изучались с точки зрения коррекции экстрапирамидных нейролептических расстройств.

Учитывая представленные выше факты, можно выдвинуть предположение о влиянии нарушений одноуглеродного метаболизма – носительства минорных низкофункциональных аллелей генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла MTHFR 677C>T, метионинсинтазы (MTR) 2756A>G и метионинсинтазы редуктазы (MTRR) 66A>G – на риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотического лечения шизофрении.

Цель данного исследования – проанализировать ассоциацию между носительством аллелей однонуклеотидных генетических полиморфизмов (MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G) и выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с шизофренией.

Пациенты и методы. В исследование включены пациенты (n=61), соответствующие следующим критериям: наличие установленного в соответствии с Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) диагноза шизофрении (F20); прием антипсихотиков; пребывание в стационаре не менее 7 дней; подписание пациентом добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом №1 ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Все пациенты были обследованы на носительство аллелей SNP MTHFR 677C>T, MTR 2756A>G и MTRR 66A>G

методом полимерзной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами с последующей детекцией в режиме реального времени.

На этапе пилотного исследования, в которое были включены 36 пациентов, для оценки экстрапирамидных симптомов применялись шкала Симпсон–Ангуса (SAS) [13] и шкала для оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS), предназначенная для выявления поздней дискинезии [14]. В связи с тем что тенденция в различиях между подгруппами пациентов с носительством минорного аллеля Т ключевого SNP фолатного цикла MTHFR 677C>T была отмечена только по результатам оценки с использованием шкалы SAS, а по шкале AIMS результаты в подгруппах были идентичными и выраженность симптомов в баллах была минимальной (0,9 балла у пациентов с «диким» генотипом MTHFR 677CC и 0,92 балла у пациентов с носительством минорного аллеля MTHFR 677T), дальнейшее применение методики AIMS и оценка поздней дискинезии в рамках данного исследования представлялись необоснованными.

Результаты генетического тестирования были не известны исследователям, проводившим оценку двигательных расстройств («заслеплены»). Из медицинских карт стационарного больного собирались данные о медикаментозном лечении пациентов, которое они получали на момент обследования (с учетом пролонгированных инъекционных антипсихотиков, которые применялись в течение месяца до обследования). Для удобства сопоставления доз препаратов использовался пересчет дозы с учетом хлорпромазинового эквивалента.

Социально-демографическая характеристика изученной выборки представлена в таблице.

Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для обработки полученных данных использовался двухвыборочный t-тест (при сравнении двух групп), однофакторный дисперсионный анализ (при сравнении трех групп) – если распределение данных было нормальным; критерий Манна–Уитни (при сравнении двух групп) – если распределение отличалось от нормального (возраст пациентов: W=0,95, p=0,011; дозы антипсихотиков в аминазиновом эквиваленте: W=0,88, p=0,00002). При анализе таблиц сопряженности применяли критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (Statistica 6.0, StatSoft Inc., США). При проведении множественных сравнений вносилась поправка Бенджамини–Хохберга. Для анализа корреляций применялся критерий Спирмена.

Характеристика изученной выборки и показатели выраженности экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков в группах пациентов с носительством различных аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма MTHFR 677C>T

The characteristics of the examined sample and the indicators of the severity of extrapyramidal side effects of antipsychotics in the groups of patients carrying different allelic variants of the single nucleotide polymorphism in MTHFR 677C>T

Показатель	Носители аллеля Т (генотипы ТТ, СТ; n=30)	Носители генотипа СС (n=31)	Уровень значимости различий
Пол:			χ^2=0,01; p=0,92
женщины	17	19	
мужчины	13	12	
Возраст пациентов, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	46 [31; 56]	50 [35; 58]	Z=0,46; p=0,64
Средняя эквивалентная аминазиновая доза антипсихотика, мг, Me [25-й; 75-й перцентили]	350 [170; 580]	325 [140; 660]	Z=-0,12; p=0,91
Число пациентов, получавших антипсихотики первого поколения, n (%)	25 (83)	28 (90)	χ^2=0,18; p=0,67
Число пациентов, получавших корректоры экстрапирамидных расстройств, n (%)	14 (47)	12 (39)	χ^2=0,14; p=0,71
Средний балл по шкале SAS, M±SD	13,27±5,10	9,84±6,03	t=-2,40; p=0,020

Примечание. Уровень значимости различий оценивался для качественных признаков с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2 с поправкой Йейтса), для количественных признаков – с помощью критерия Манна–Уитни (Z) или двухвыборочного t-теста с различными дисперсиями (двусторонний вариант).

Note. The level of significance of differences was assessed for qualitative characteristics, by using contingency tables (χ^2 test with Yates' correction), for quantitative characteristics, by applying the Mann-Whitney test (Z test) or two-sample t-test with different variances (two-sided option).

Результаты. Как видно из таблицы, группы пациентов – носителей минорного аллеля Т и «дикого» генотипа СС полиморфизма MTHFR 677C>T были сопоставимы по полу и возрасту, входящие в них пациенты получали сравнимые дозы антипсихотиков в аминазиновом эквиваленте, а также «корректоры» экстрапирамидных расстройств и антипсихотики первого поколения в аналогичных соотношениях. При этом средний балл по шкале SAS в группе пациентов с носительством аллеля Т был статистически значимо выше, чем в группе сравнения.

Как можно видеть из рис. 1 *(а–в)*, различия выраженности экстрапирамидных симптомов у носителей разных генотипов SNP MTHFR 677C>T и MTRR 66A>G статистически значимы (однофакторный дисперсионный анализ). Кроме того, можно видеть, что с большей выраженностью экстрапирамидных расстройств ассоциировано носительство не только минорного аллеля Т MTHFR 677C>T, но и «дикого» (нормального) аллеля А полиморфизма MTRR 66A>G. Носительство аллелей SNP MTR 2756A>G не ассоциировано с выраженностью экстрапирамидных симптомов. После внесения поправки Бенджамини–Хохберга на множественное тестирование (так как оценивались три разных полиморфизма) уровня p<0,05 достигло только значение p для SNP MTRR 66A>G (p=0,085

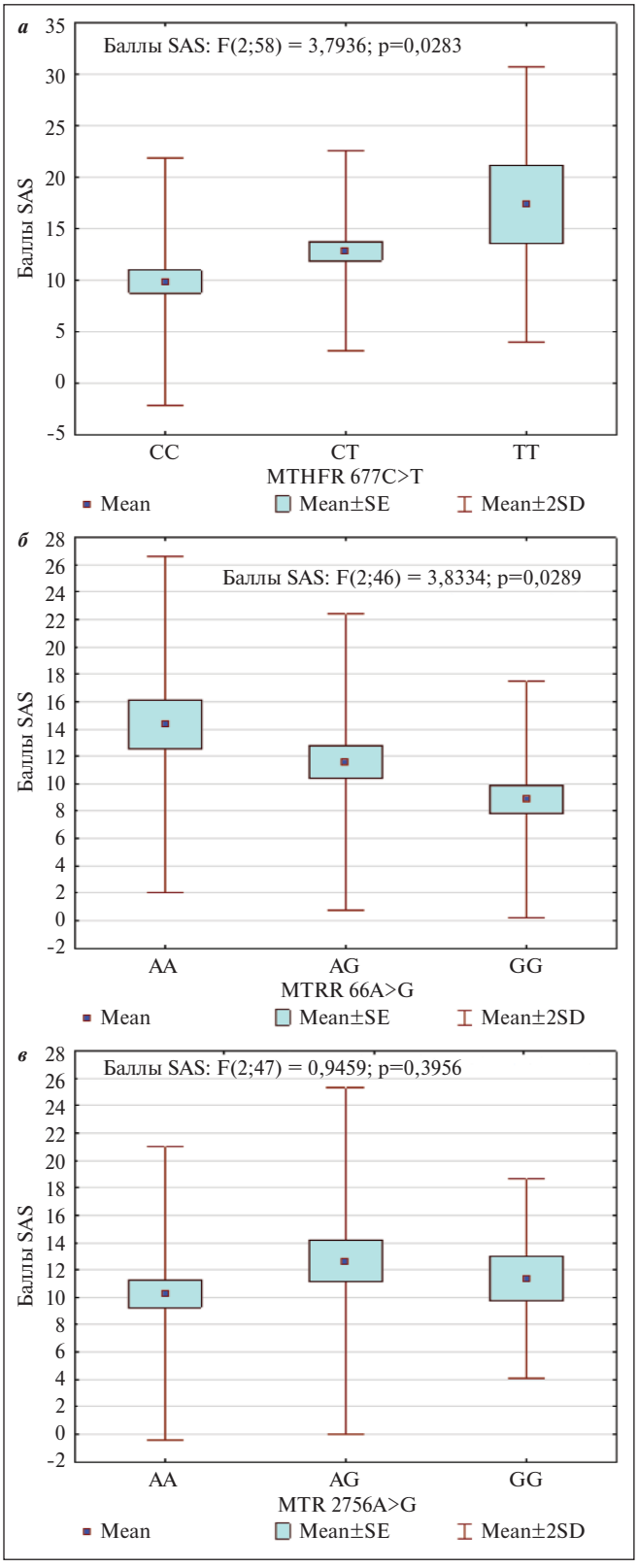

Рис. 1. *Результаты обследования пациентов (SAS) с различными генотипами MTHFR 677C>T (а), MTRR 66A>G (б) и MTR 2756A>G (в)*
Fig. 1. *Results of examining patients with different genotypes of MTHFR 677C>T (a), MTRR 66A>G (b) and MTR 2756A>G (c), by using the Simpson-Angus Scale (SAS)*

для MTHFR 677C>T; p=0,043 для MTRR 66A>G; p=0,40 для MTR 2756A>G).

Учитывая полученные результаты и расценивая аллели MTHFR 677T и MTRR 66A в качестве «аллелей риска» по развитию экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков, мы провели post hoc анализ ассоциации суммарного носительства числа этих аллелей в генотипе пациента (рис. 2), при этом выявлена прямая умеренная, статистически значимая корреляция Спирмена между количеством «аллелей риска» по двум локусам с выраженностью экстрапирамидных симптомов (суммарным баллом по SAS): r=0,51; p=0,00017.

Обсуждение. Полученные свидетельства ассоциации носительства аллеля T MTHFR 677C>T с суммарным баллом по шкале SAS подтверждают рабочую гипотезу об ассоциации нарушений обмена фолатов с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. В обширных метаанализах доказано, что носительство минорного аллеля T SNP MTHFR 6677C>T сопряжено с биохимическими нарушениями в цикле обмена фолатов, такими как дефицит 5-метилтетрагидрофолата, гипергомоцистеинемия [15]. Это дополняет полученные нами ранее данные о том, что носительство аллеля T MTHFR 677C>T ассоциировано с развитием вторичных фармакогенных негативных симптомов шизофрении [16], и подтверждает, что пациенты с нарушениями обмена фолатов имеют больше побочных эффектов (в частности, экстрапирамидные симптомы).

К настоящему времени в метаанализах получены убедительные доказательства того, что полиморфизм MTHFR 677C>T ассоциирован с повышенным риском развития болезни Паркинсона [17]. Помимо этого, проводятся разрозненные исследования ассоциации других SNP ферментов фолатного цикла с развитием болезни Паркинсона, причем молекулярные механизмы до сих пор не нашли подтверждения [18]. Учитывая наличие общих фенотипических проявлений, механизмы развития экстрапирамидных симптомов при болезни Паркинсона и лекарственном паркинсонизме частично могут быть общими. Гипотетически нарушения обмена фолатов (дефицит синтеза 5-метилтетрагидрофола-

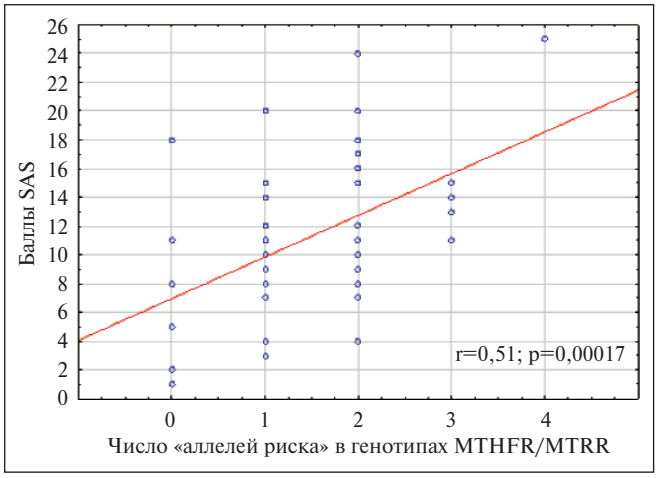

Рис. 2. *Результаты обследования пациентов (SAS) и число «аллелей риска» (MTHFR 677T / MTRR 66A)*
Fig. 2. *Patient survey scores (by the SAS) and the number of risk alleles (MTHFR 677T/MTRR 66A)*

та из предшественника с помощью фермента MTHFR у носителей минорного аллеля T SNP MTHFR 677C>T) могут влиять на выраженность экстрапирамидной симптоматики за счет снижения ресинтеза тетрагидробиоптерина, ключевого кофактора в реакциях синтеза дофамина (рис. 3). Кроме того, за счет снижения функции MTHFR и снижения уровня 5-метилтетрагидрофолата происходит замедление трансформации гомоцистеина в метионин, развивается гипергомоцистеинемия, которая вовлечена в развитие окислительного стресса, к тому же гомоцистеин и его дериваты обладают NMDA-рецепторной активностью, в том числе эксайтотоксичностью (см. рис. 3).

Однако минорный аллель MTRR 66G, согласно данным литературы, также способствует развитию гипергомоцистеинемии, его носительство приводит к снижению функционирования фермента MTRR, активирующего MTR, а MTR, в свою очередь, осуществляет превращение (метилирование) гомоцистеина в метионин [19]. Согласно полученным в проведенном нами исследовании данным, носительство «дикого» аллеля A, а не низкофункционального аллеля G ассоциировано с выраженностью экстрапирамидных симптомов, что противоречит гипотезе о вовлеченности гипергомоцистеинемии (ассоциированных с ней нарушений) в развитие экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей вероятности вовлеченности в этот процесс 5-метилтетрагидрофолата (его дефицита) и нарушений ресинтеза BH4, поскольку при наличии биохимической петли в фолатном цикле («methyl-trap») на уровне фермента MTHFR (см. рис. 3) снижение функции фермента на следующем этапе способствует компенсации уровня 5-метилтетрагидрофолата за счет замедления его расхода на метилирование в цикле гомоцистеин–метионин. Нормальная работа ферментов MTR и MTRR способствует более быстрому расходованию 5-метилтетрагидрофолата на реметилирование гомоцистеина, что приводит к истощению его пула для ресинтеза BH4. Данная гипотеза требует подтверждения в аналогичном исследовании с оценкой биохимических параметров – уровня BH4 и гомоцистеина плазмы у носителей различных генотипов MTHFR 677C>T и MTRR 66A>G. Кроме того, достаточный синтез метионина способствует лучшей утилизации дофамина в синапсе путем метилирования с участием фермента катехол-О-метилтрансферазы, что также может способствовать усилению экстрапирамидной симптоматики.

Полученные в нашей работе данные о том, что «дикий» (нормальный) аллель MTRR 66A>G способствует риску развития экстрапирамидных симптомов, противоречат результатам исследований ассоциации полиморфизмов фолатного цикла с болезнью Паркинсона, согласно которым «аллелями риска» являются низкофункциональные аллели, способствующие развитию гипергомоцистеинемии [20]. Это может объясняться тем, что при болезни Паркинсона на первый план выходят механизмы нейродегенерации, способствующие потерям дофаминергических нейронов черной субстанции, а эти механизмы гипотетически в большей степени ассоциированы с гипергомоцистеинемией (эксайтотоксичность и клеточный апоптоз, окислительный стресс, нейровоспаление). При развитии же лекарственного паркинсонизма имеет значение обратимый дефицит дофаминергической нейротрансмиссии в нигростриарных путях, который как раз и может объясняться смещением равновесия из-за снижения синтеза дофамина (при дефиците ресинтеза BH4 с помощью 5-метилтетрагидрофолата) и нормальной его утилизацией с помощью катехол-О-метилтрансферазы (рис. 4).

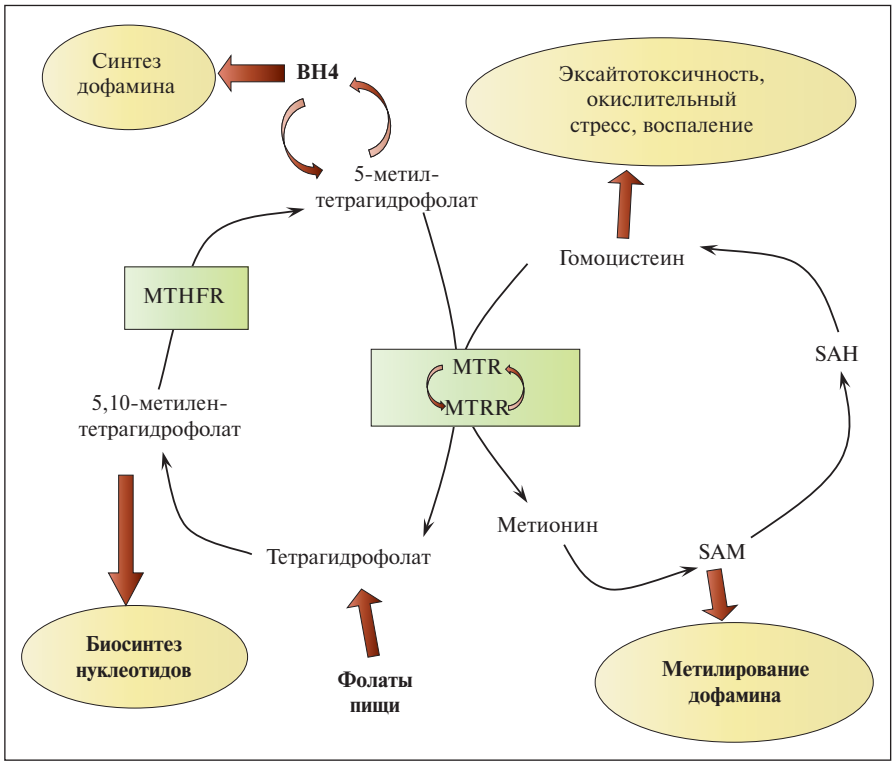

Рис. 3. *Основные процессы одноуглеродного обмена. BH4 – тетрагидробиоптерин; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин*
Fig. 3. *Basic processes of one-carbon exchange. BH4 – tetrahydrobiopterin; SAH – S-adenosyl homocysteine; SAM – S-adenosylmethionine*

Вероятно, механизмы развития поздней дискинезии, отличные от механизмов развития лекарственного паркинсонизма (предполагаемое компенсаторное увеличение плотности и гиперчувствительность дофаминовых рецепторов 1-го типа в связи с их длительной блокадой антипсихотиками), объясняют то, что на этапе пилотного исследования не было обнаружено различий в выраженности аномальных непроизвольных движений (по шкале AIMS) между подгруппами пациентов – носителей минорного аллеля T MTHFR 677C>T и «дикого» генотипа MTHFR 677CC. Однако ограничением данного исследования является то, что симптомы поздней дискинезии были минимальными и выявлялись у относительно малой доли обследованного в пилотной час-

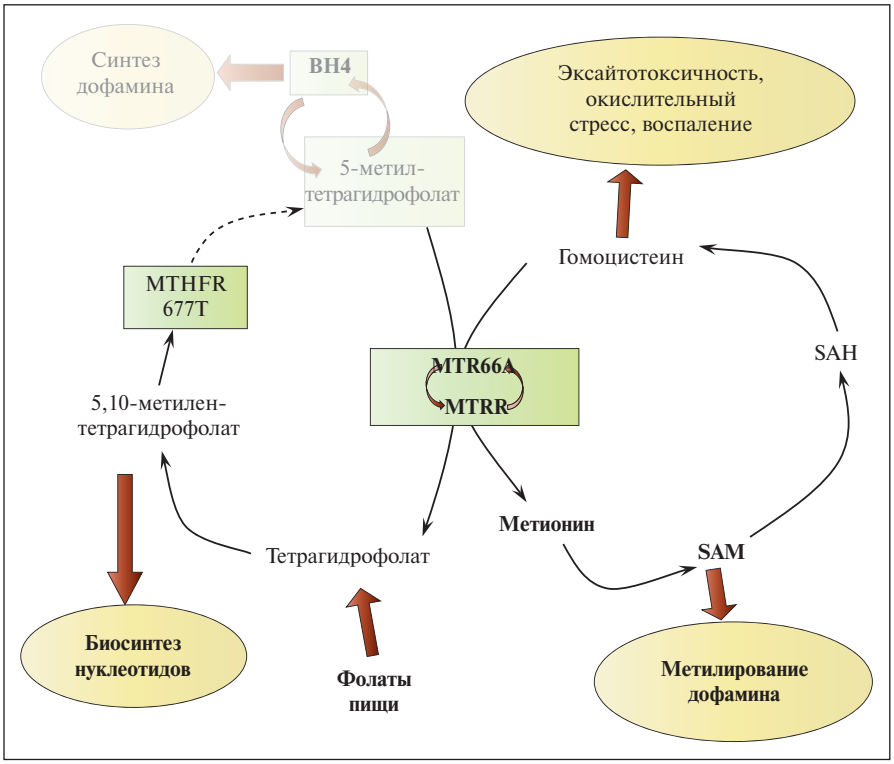

Рис. 4. *Модель биохимических нарушений при носительстве MTHFR 677T и MTRR 66A. Серым цветом обозначена дефицитарность метаболического пути у носителей указанных генетических вариантов, жирным шрифтом – его избыточность*

Fig. 4. *A model of biochemical disorders during carriage of MTHFR 677T and MTRR 66A. Deficiency of the metabolic pathway in the carriers of the indicated genetic variants are shown in gray, and its redundancy is shown in bold*

ти контингента пациентов. Предположительно, для оценки вклада SNP фолатного цикла в риск развития поздней дискинезии требуется обследование пациентов с большей длительностью заболевания и большим временем экспозиции к антипсихотикам в анамнезе.

Учитывая возможность коррекции нарушений фолатного обмена при носительстве минорных аллелей изучаемых SNP витаминами (фолатами и B_{12}), представляется актуальным проведение двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых проспективных интервенционных исследований со стандартизированной оценкой выраженности побочных эффектов в динамике на фоне приема фолатов у носителей аллеля MTHFR 677T, а также с оценкой биохимических маркеров (уровней гомоцистеина, тетрагидробиоптерина, фолатов и кобаламина плазмы) в динамике. Современные рекомендации наиболее часто предполагают совместное использование фолатов и кобаламина, однако в данном случае, учитывая полученные результаты, это не представляется обоснованным, что требует дальнейшего подтверждения.

Проведение более масштабного фармакогенетического исследования ассоциации «аллелей риска» MTHFR 677T и MTRR 66A с переносимостью антипсихотиков является весьма востребованным, так как подтверждение полученных в данном исследовании результатов позволит подбирать пациентам препараты с учетом вероятного вклада аллелей изучаемых SNP либо сопровождать назначение высокопотентных антипсихотиков приемом 5-метилтетрагидрофолата внутрь.

В пользу гипотезы о возможном влиянии нарушений одноуглеродного метаболизма на риск возникновения двигательных побочных эффектов антипсихотиков свидетельствует ряд клинических наблюдений пациентов, принимавших фолаты в дополнение к антипсихотической терапии (в рамках другого исследования [21, 22]), у которых на фоне приема фолатов отмечалась редукция экстрапирамидных симптомов, однако оценка экстрапирамидных симптомов не входила в задачи той работы и основана на общем клиническом впечатлении.

Заключение. Таким образом, у пациентов с шизофренией с наличием нарушений одноуглеродного метаболизма (в частности, носительством полиморфного аллеля T MTHFR 677C>T) повышен риск развития экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков. Кроме того, «аллелем риска» по развитию экстрапирамидных побочных эффектов можно считать «дикий» аллель A в локусе MTRR 66A>G. При этом возможность коррекции нарушений обмена фолатов аугментацией витаминами открывает перспективы для персонифицированного снижения рисков этих побочных эффектов, что является актуальной задачей для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кибитов АО, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении. *Современная терапия психических расстройств.* 2017;(1):2-13.
[Kibitov AO, Ivashchenko DV, Sychev DA. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv.* 2017;(1):2-13 (In Russ.)].

2. Yadav U, Kumar P, Gupta S, Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian J Psychiatry.* 2016 Apr;20:41-51. doi: 10.1016/j.ajp.2016.02.002. Epub 2016 Feb 15.

3. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006 Feb;11(2):143-9. doi: 10.1038/sj.mp.4001746

4. Roffman JL, Weiss AP, Purcell S, et al. Contribution of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Polymorphisms to Negative Symptoms in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2008 Jan 1;63(1):42-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.12.017. Epub 2007 Jun 1.

5. Boldyrev AA. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. *Biochemistry (Moscow)*. 2009 Jun;74(6):589-98. doi: 10.1134/s000629790906001

6. Liew S-C, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet*. 2015 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1016/j.ejmg.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4.

7. Leucht S, Corves C, Arbter D, et al. Second-generation versus firstgeneration antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61764-X. Epub 2008 Dec 6.

8. Жиляева ТВ, Сергеева АВ, Благонравова АС и др. Полиморфизм гена обмена фолатов MTHFR677C>T и кататоническая симптоматика шизофрении. *Неврологический вестник*. 2016;48(2-C):12-6. [Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS, Akimova EV, Kasimova LN. Folate metabolism genetic polymorphism MTHFR 677C> T and catatonic symptoms of schizophrenia. *Nevrologicheskiy vestnik*. 2016;48(2-S):12-6 (In Russ.)].

9. Жиляева ТВ. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2012;14(6):41-6. [Zhilyaeva TV. Disturbances of one-carbon metabolism in schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012;14(6):41-6 (In Russ.)].

10. Федорова НВ, Ветохина ТН. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. Москва: РМАПО; 2006. [Fedorova NV, Vetokhina TN. *Diagnostika i lecheniye neyrolepticheskikh ekstrapiramidnykh sindromov: Uchebno-metodicheskoye posobiye* [Diagnostics and treatment of neuroleptic extrapyramidal syndromes: Teaching aid]. Moscow: RMAPO; 2006 (In Russ.)].

11. Lerner V, Bergman J, Statsenko N, Miodownik C. Vitamin B6 Treatment in Acute Neuroleptic-Induced Akathisia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(11):1550-4. doi: 10.4088/jcp.v65n1118

12. Lerner V, Miodownik C. Vitamin B6 Treatment for Tardive Dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1648-54. doi: 10.4088/jcp.v68n1103

13. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x

14. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, et al. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis*. 1985 Jun;173(6):353-7. doi: 10.1097/00005053-198506000-00005

15. Jin H, Cheng H, Chen W, et al. An evidence-based approach to globally assess the covariate-dependent effect of the MTHFR single nucleotide polymorphism rs1801133 on blood homocysteine: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2018 May 1;107(5):817-25. doi: 10.1093/ajcn/nqy035

16. Zhilyaeva TV, Sergeeva AV, Blagonravova AS, Mazo GE. Secondary but not primary negative symptoms of schizophrenia are associated with carriage of minor allele of genetic polymorphism MTHFR677C>T [abstracts of the 27th European Congress of Psychiatry, Poland, Warsaw, 6-9 April 2019; E-Poster Presentation, E-PP1199]. *Eur Psychiatry J Eur Psychiatr Assoc*. 2019;56 Suppl:S400.

17. Wu Y-L, Ding X-X, Sun Y-H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2013 Dec 15;335(1-2):14-21. doi: 10.1016/j.jns.2013.09.006. Epub 2013 Sep 12.

18. Rozycka A, Jagodzinski PP, Kozubski W, et al. Homocysteine Level and Mechanisms of Injury in Parkinson's Disease as Related to MTHFR, MTR, and MTHFD1 Genes Polymorphisms and L-Dopa Treatment. *Curr Genomics*. 2013;14(8):534-42. doi: 10.2174/13892029146661312102105559

19. Rai V, Yadav U, Kumar P, Yadav SK. Analysis of methionine synthase reductase polymorphism (A66G) in Indian Muslim population. *Indian J Hum Genet*. 2013;19(2):183-7. doi: 10.4103/0971-6866.116123

20. Fong CS, Shyu HY, Shieh JC, et al. Association of MTHFR, MTR, and MTRR polymorphisms with Parkinson's disease among ethnic Chinese in Taiwan. *Clin Chim Acta*. 2011 Jan 30;412(3-4):332-8. doi: 10.1016/j.cca.2010.11.004. Epub 2010 Nov 8.

21. Жиляева ТВ, Сергеева АВ, Касимова ЛН, Благонравова АС. Динамика когнитивных функций на фоне аугментации терапии фолатами у пациентов с шизофренией, носителей полиморфизма гена MTHFR677C>T: пилотное исследование. *Современные технологии в медицине*. 2015;7(4):147-53. [Zhilyayeva TV, Sergeyeva AV, Kasimova LN, Blagonravova AS. Dynamics of cognitive functions during augmentation of folate therapy in schizophrenic patients, carriers of the MTHFR677C> T gene polymorphism: a pilot study. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2015;7(4):147-53 (In Russ.)].

22. Жиляева ТВ, Сергеева АВ, Благонравова АС, Касимова ЛН. Опыт применения фолиевой кислоты для аугментации антипсихотической терапии шизофрении. *Медицинский альманах*. 2017;50(5):147-50. [Zhilyayeva TV, Sergeyeva AV, Blagonravova AS, Kasimova LN. Experience with folic acid augmentation in antipsychotic therapy for schizophrenia. *Meditsinskiy al'manakh*. 2017;50(5):147-50 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.04.2020/25.10.2020/27.10.2020.

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 20-015-00301 А «Молекулярные механизмы нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении (разработка подходов к персонифицированной коррекции)»; № 19-015-00420 А «Механизмы развития дефицита тетрагидробиоптерина при шизофрении». Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been supported by Russian Foundation for Basic Research Grants No. 20-015-00301 A «Molecular mechanisms of one-carbon exchange disorders in schizophrenia (elaboration of approaches to personalized correction)»; No. 19-015-00420 A «Mechanisms of development of tetrahydrobiopterin deficiency in schizophrenia». There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Жиляева Т.В. https://orcid.org/0000-0001-6155-1007
Акимова Е.В. https://orcid.org/0000-0002-7354-467X
Благонравова А.С. https://orcid.org/0000-0002-1467-049X
Мазо Г.Э. https://orcid.org/0000-0001-7910-9129