

Ассоциация аффективных расстройств и полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*: предварительные результаты семейного исследования

Касьянов Е.Д.¹, Жилыева Т.В.^{1,2}, Мазо Г.Э.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

¹Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

²Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Генетические полиморфизмы, связанные с нарушением одноуглеродного метаболизма (ОУМ), могут являться фактором риска не только соматических и неврологических заболеваний, но и аффективных расстройств (АР).

Цель исследования — сравнить частоту генетических полиморфизмов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, связанных с нарушением ОУМ, среди пациентов с АР, их кровных родственников и здоровых лиц.

Пациенты и методы. В данное кросс-секционное исследование частоты генетических полиморфизмов (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), связанных с ОУМ, были включены пациенты с АР ($n=24$), их кровные родственники ($n=40$), а также группа здоровых лиц ($n=35$). Всем участникам исследования было проведено структурированное диагностическое интервью, а также генетический анализ с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Пациенты с АР статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298А>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR* в сравнении с группой здоровых лиц. Минорный аллель Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, а также с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у кровных родственников пациентов с АР.

Заключение. Генетические полиморфизмы, связанные с нарушением ОУМ, могут способствовать семейной агрегации АР и соматических заболеваний. Необходимы дальнейшие высококачественные семейные исследования с применением молекулярно-генетических методов.

Ключевые слова: депрессия; биполярное расстройство; семейное исследование; одноуглеродный метаболизм; *MTHFR*.

Контакты: Евгений Дмитриевич Касьянов; ohkasyan@yandex.ru

Для ссылки: Касьянов ЕД, Жилыева ТВ, Мазо ГЭ. Ассоциация аффективных расстройств и полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*: предварительные результаты семейного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):13–21.

DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-13-21

Association of affective disorders and *MTHFR*, *MTR*, and *MTRR* gene polymorphisms: preliminary results of a family study

Kasyanov E.D.¹, Zhilyaeva T.V.^{1,2}, Maso G.E.²

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

¹3, Bekhtereva St., St. Petersburg 192019, Russia; ²10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod 603005, Russia

Genetic polymorphisms associated with impaired one-carbon metabolism (1-CM) can be a risk factor not only for somatic and neurological diseases, but also for affective disorders (AD).

Objective: to compare the frequency of genetic polymorphisms *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* associated with 1-CM disorders among patients with AD, their blood relatives and healthy individuals.

Patients and methods. This cross-sectional study of the frequency of genetic polymorphisms (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) associated with 1-CM included patients with AD ($n=24$), their blood relatives ($n=40$), as well as a group of healthy individuals ($n=35$). All study participants underwent a structured diagnostic interview, as well as genetic analysis using real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Patients with AD were statistically more likely to carry the minor allele C of the 1298A>C polymorphism of the *MTHFR* gene and the minor allele G of the 2756A>G polymorphism of the *MTR* gene compared to the group of healthy individuals. The minor allele T of the 677C>T polymorphism of the *MTHFR* gene was associated with longer depressive episodes, as well as with the presence of concomitant cardiovascular diseases in blood relatives of patients with AD.

Conclusion. Genetic polymorphisms associated with 1-CM may contribute to familial aggregation of AD and somatic diseases. Further high-quality family studies using molecular genetic methods are needed.

Keywords: depression; bipolar disorder; family research; one-carbon metabolism; MTHFR.

Contact: Evgeny Dmitrievich Kasyanov; ohkasyan@yandex.ru

For reference: Kasyanov ED, Zhilyaeva TV, Maso GE. Association of affective disorders and MTHFR, MTR, and MTRR gene polymorphisms: preliminary results of a family study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):13–21. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-13-21

Аффективные расстройства (АР) — рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР) — являются мультифакториальными полигенными патологическими состояниями, что предполагает вовлеченность в формирование их фенотипа множества молекулярных механизмов [1]. Данные расстройства часто регистрируются в различных поколениях одной семьи, что дает возможность сделать предположение о генетическом характере семейной агрегации РДР и БАР [2, 3].

Ассоциация АР с различными метаболическими и иммунными нарушениями прослеживается на генетическом и молекулярном уровне [4–6], что во многом объясняет их высокую клиническую коморбидность с соматическими заболеваниями: пациенты с АР находятся в группе повышенного риска развития ожирения, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсульта, а также повышенного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 8]. Справедлива и обратная тенденция — пациенты с соматическими заболеваниями имеют повышенные риски АР [9].

Данные наблюдения позволяют предположить, что патофизиология РДР и БАР имеет мультисистемный характер и не ограничивается нервной системой [10]. Более того, общие генетические локусы риска или общие биологические пути могут лежать в основе плейотропии между АР и соматическими заболеваниями [5, 11, 12].

На основе данных о мультисистемной и полигенной природе АР, их высокой распространенности в популяции и склонности агрегироваться в семьях целесообразно рассматривать в качестве потенциальных звеньев патогенеза РДР и БАР распространенные генетические варианты, которые также могут накапливаться в семьях и оказывать плейотропное действие на несколько физиологических систем, а не только на нервную систему [6]. В качестве подобных потенциальных звеньев патогенеза АР в последнее время все чаще исследуются различные наследуемые метаболические нарушения (болезни обмена), проявляющиеся в том числе АР [13]. В сравнении с более перспективными полногеномными исследованиями, такой подход может являться более клинически релевантным, так как большое количество метаболических нарушений возможно компенсировать при использовании определенных нутриентов [6]. В качестве таких метаболических факторов, участвующих в патогенезе АР, наиболее хорошо изучены нарушения одноуглеродного метаболизма (ОУМ), среди которых важнейшую роль играют дефицит фолатов и повышенный уровень гомоцистеина [14].

ОУМ состоит из нескольких связанных между собой биохимических циклов, основная задача которых — перенос метильных групп с одних молекул на другие. Благодаря таким реакциям трансметилирования происходит синтез нуклеиновых кислот, отдельных аминокислот, фосфо-

липидов, нейромедиаторов и других биологически активных соединений [15]. Отдельные маркеры нарушений ОУМ (гипергомоцистеинемия, дефицит фолатов) ранее продемонстрировали связь с шизофренией, БАР, РДР, синдромом дефицита внимания и/или гиперактивности и аутизмом [16, 17]. Кроме того, ряд генетических вариантов, связанных с нарушением ОУМ, также ассоциированы с АР, что дает возможность говорить об их участии в патогенезе РДР и БАР и их роли в семейной агрегации данных расстройств [16]. При этом прицельного изучения показателей ОУМ и их роли в развитии АР в семьях пока не проводилось.

Плейотропный эффект генетических вариантов, ассоциированных с нарушением ОУМ, может помочь в объяснении высокой коморбидности психических и соматических расстройств. Так, в метаанализе полногеномных исследований наиболее изученный генетический вариант ОУМ — *MTHFR*, связанный с нарушением фолатного обмена и гипергомоцистеинемией, — показал генетическое «перекрытие» с АР, ССЗ и метаболическими нарушениями [5]. Ранее было продемонстрировано, что генетические варианты, связанные с нарушением ОУМ, вследствие общих биологических путей являются также факторами риска развития инсульта [18], эссенциальной гипертензии [19], сердечной недостаточности [20], аневризмы и диссекции аорты, кальцификации коронарных артерий [21], нейродегенеративных заболеваний, сосудистых деменций [22], а также патологий беременности и рождения [23]. Эти данные еще раз указывают на биологическую детерминированность высокой сочетаемости психических и соматических расстройств.

Цель исследования: сравнить частоту генетических полиморфизмов (генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), связанных с ОУМ, среди пациентов с АР, их кровных родственников и группы здоровых лиц, а также проанализировать их влияние на клинические характеристики заболевания.

Пациенты и методы. Данное кросс-секционное исследование направлено на изучение частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, связанных с нарушением ОУМ, среди пациентов с АР ($n=24$), их кровных родственников ($n=40$) в сравнении с группой здоровых лиц ($n=35$). Таким образом, в группы исследования включались: пациенты старше 18 лет, соответствующие диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) для депрессивного эпизода (ДЭ) или РДР (F32 или F33), а также БАР (F31); кровные родственники пробандов с ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет; здоровые лица старше 18 лет без истории психических расстройств.

Критериями не включения для всех участников исследования являлись: сопутствующий психиатрический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 (рубрики F00–09,

F20–29, а также F60–99); эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 мес до 5 лет; наличие в анамнезе тяжелой травмы головного мозга.

Критериями исключения для всех участников исследования являлись: желание участника прекратить участие в нем; неспособность участника исследования продолжать участие из-за агрессивного поведения, а также угрозы для собственной жизни или жизни других людей.

Научное исследование одобрено независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Сбор материала для исследования производился на базе отделения трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева в течение 2016–2020 гг. Анализ данных проводился в 2020–2021 гг.

Каждый из участников проходил комплексное обследование по специально разработанной карте исследования, которая включала стандартные социодемографические и антропометрические данные, сведения о семейном анамнезе, отягощенном психическими расстройствами и соматическими заболеваниями, а также различные клинические характеристики АР. На этапе включения в исследование все участники (пациенты и их кровные родственники) проходили диагностическое обследование с помощью полуструктурированного интервью MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview).

Размер выборки рассчитывался постфактум для критерия χ^2 со следующими условиями: размер эффекта (ES) – 0,3, степени свободы (dF) – 1, уровень значимости (p) – 0,05. Таким образом, для достижения порогового значения статистической мощности в 80% в группы сравнения достаточно было включить 87 человек. С целью снижения вероятности совершения ошибки второго рода в случаях статистической мощности <80% дополнительно рассчитывался размер эффектов по критериям Cramer's V.

Генетический анализ. Для длительного хранения биоматериала – крови – были применены современные методики ее стабилизации. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Молекулярная диагностика аллелей генетических полиморфизмов (табл. 1) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами («SNP-экспресс-PB») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь». Для определения аллелей однонуклеотидных полиморфизмов использовались наборы производства НПФ «Литех» (Москва, Россия). ПЦР-анализ осуществлялся с помощью программируемых амплификаторов с системой детекции флуоресцентного

сигнала в режиме «реального времени» – Rotor-Gene3000/6000 (Corbett Research, Австралия), Rotor-GeneQ (Qiagen, Германия).

Статистический анализ. Статистический анализ и визуализация данных проводились на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717. В качестве мер центральной тенденции использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение – M (σ), а также медиана и межквартильный размах – Me [25-й; 75-й перцентили]. Категориальные переменные описывались абсолютными значениями с приведением процентных долей – n (%). Отклонение частоты генотипов от равновесия Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Распределение количественных переменных определялось согласно критерию Колмогорова–Смирнова. С целью выявления статистических различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного локуса в изучаемых подгруппах, а также сравнения по демографическим и клиническим характеристикам использовался критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный критерий Фишера в случае анализа таблиц с малым числом наблюдений. При проведении множественного тестирования гипотез применялась поправка Бонферрони. Дополнительно вычислялся размер эффектов по критериям Cramer's V, которые интерпретировались следующим образом: ES $\leq 0,2$ – слабый результат, $0,2 < ES \leq 0,6$ – умеренный результат, $ES > 0,6$ – результат сильный. Для определения факторов риска применялась бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве «тенденции к значимости».

Таблица 1.

Описание генетических полиморфизмов, изучаемых в данном исследовании (по данным www.snpedia.com)

Table 1.

Description of genetic polymorphisms considered in this study (according to www.snpedia.com)

Ген	Название полиморфизма	Кодируемый фермент и основная функция
<i>MTHFR</i>	C677T, Ala222Val (rs1801133) – замена нуклеотида цитозина на тимин в кодирующей области гена, приводящая к замене аминокислоты аланина на валин в белке. A1298C, Glu429Ala (rs1801131) – замена нуклеотида аденина на цитозин в кодирующей области гена, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в белке	Метилентетрагидрофолатредуктаза – восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата
<i>MTR</i>	A2756G, Asp919Gly (rs1805087) – замена нуклеотида аденина на гуанин в кодирующей области гена, приводящая к замене аспарагиновой кислоты на глицин в белке	Метионин синтаза – реметилование гомоцистеина в метионин
<i>MTRR</i>	A66G, Ile22Met (rs1801394) – замена нуклеотида аденина на гуанин в кодирующей области гена, приводящая к замене изолейцина на метионин в белке	Метионин синтаза редуктаза – восстановительное метилирование метионин синтазы

Результаты. Для генотипирования было отобрано 64 участника исследования, из них 24 пациента (пробанда) с диагнозами РДР — 11 (45,8%) и БАР — 13 (54,2%) и 40 их кровных родственников, из которых: здоровых — 20 (50%), с РДР — 11 (27,5%) и с БАР — 9 (22,5%). В группу сравнения было включено 35 человек без истории психических расстройств. В конечном счете полная выборка составила 99 человек. Как видно из описательных характеристик табл. 2, пациенты и кровные родственники значимо различались по текущему возрасту ($p=0,02$), но не различались по половому соотношению, длительности образования ($p>0,05$). Кроме того, при сравнении пациентов с родственниками с диагнозами РДР или БАР было выявлено, что у первых манифестация АР происходит в более раннем возрасте ($p=0,03$). Других статистически значимых различий в пропорциях диагнозов или продолжительности самого длительного ДЭ в группах пациентов и родственников с АР выявлено не было ($p>0,05$). Также не было получено статистически значимых различий характеристик пробандов и группы сравнения ($p>0,05$).

Частота встречаемости генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов 677C>T и 1298A>C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), а также полиморфизма 2756A>G гена метионин синтазы (*MTR*) и полиморфизма 66A>G гена метионин синтазы редуктазы (*MTRR*) в изучаемых группах представлена в табл. 3. Распределение частот данных генетических полиморфизмов в изучаемых группах соответствовало уравнению Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Пациенты с АР статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С (генотипов АС и СС) полимор-

физма 1298A>C гена *MTHFR* ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$; Cramer's $V=0,3$), а также минорного аллеля G (генотипов AG и GG) полиморфизма 2756A>G гена *MTR* ($\chi^2=9,4$, $p=0,002$; Cramer's $V=0,4$) в сравнении с группой здоровых лиц. Различий в данных группах по носительству минорного аллеля T полиморфизма 677C>T гена *MTHFR* ($\chi^2=1,7$; $p=0,2$; Cramer's $V=0,2$) и минорного аллеля G полиморфизма 66A>G гена *MTRR* ($\chi^2=0,4$; $p=0,5$; Cramer's $V=0,08$) выявлено не было.

При сравнении родственников пациентов с группой здоровых лиц не было выявлено статистически значимых различий в носительстве минорных аллелей изучаемых полиморфизмов ($p>0,05$; см. табл. 3). Отсутствие статистической значимости отмечалось также при сравнении групп пациентов и их родственников ($p>0,05$). Вместе с тем при сравнении генотипов пациентов и кровных родственников у первых была выявлена тенденция к статистической значимости ($\chi^2=6$; $p=0,05$; Cramer's $V=0,3$) в отношении более частого носительства генотипа ТТ полиморфизма 677C>T гена *MTHFR*.

При стратификации кровных родственников пациентов по наличию ($n=20$) или отсутствию ($n=20$) АР (табл. 4) было выявлено, что пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являются носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298A>C гена *MTHFR* ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$; Cramer's $V=0,3$) и минорного аллеля G полиморфизма 2756A>G гена *MTR* ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$; Cramer's $V=0,3$). Также отмечалась тенденция к статистической значимости в отношении более частого носительства минорного аллеля Т полиморфизма 677C>T гена *MTHFR* ($\chi^2=3,8$; $p=0,05$; Cramer's $V=0,3$).

Таблица 2. Характеристика пациентов (пробандов), их кровных родственников, в том числе при стратификации по наличию АР, а также группы сравнения

Table 2. Characteristics of patients (proband), their blood relatives, including when stratified by the presence of AD, and comparison groups

Характеристики	Пациенты (n=24)	Кровные родственники (n=40) всего	с АР (n=20)	без АР (n=20)	Группа сравнения (n=35)
Пол, n (%):					
женщины	17 (70,8)	23 (57,5)	14 (70)	9 (45)	21 (60)
мужчины	7 (29,2)	17 (42,5)	6 (30)	11 (55)	14 (40)
Возраст, годы, М (σ)	27,5 (10,3)	47,6 (16,6)*	44,7 (17,0)*	50,5 (16,1)*	26,2 (4,3)
Длительность образования, годы, М (σ)	14,2 (2,9)	11,2 (5,1)	10,1 (4,6)	12,3 (3,2)	14,4 (3,8)
Клинические характеристики					
Диагноз, n (%):					
РДР	11 (45,8)	—	11 (55)	—	—
БАР	13 (54,2)	—	9 (45)	—	—
Возраст манифестации заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20 [16; 23]	—	23 [21,3; 27,5]*	—	—
Продолжительность самого длительного ДЭ, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 12]	—	8,5 [6; 12]	—	—
Продолжительность самого длительного эпизода гипомании/мании, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0,5; 1,6]	—	1 [0,5; 1,4]	—	—

Примечание. Значимость отличий от группы пробандов: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$ (здесь и в табл. 3, 4).

Вместе с тем при сравнении пробандов и родственников с АР не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), так же как и при сравнении здоровых родственников и лиц группы сравнения ($p>0,05$). При этом у родственников с АР отмечалась тенденция к значимости ($\chi^2=3$; $p=0,08$; Cramer's $V=0,1$) в плане большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма 66A>G гена *MTRR*, а также минорного аллеля G полиморфизма 2756 A>G гена *MTR* ($\chi^2=3,4$; $p=0,06$; Cramer's $V=0,2$) в сравнении с группой здоровых лиц.

Для оценки влияния носительства минорного аллеля Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* на клиническое течение АР была использована модель логистической регрессии. Согласно полученным результатам, носительство минорного аллеля Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* ассоциировано с более длительными ДЭ [$p=0,01$; отношение шансов (OR) 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,53], что косвенно может указывать на более высокую тяжесть течения АР (см. рисунок). Вместе с тем отсут-

ствовала статистически значимая ассоциация полиморфизмов, связанных с ОУМ, с возрастом манифестации АР и с длительностью гипоманиакальных/маниакальных эпизодов ($p>0,05$).

Носительство минорного аллеля Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* у родственников пациентов с АР ($n=40$) ассоциировано с наличием сопутствующих ССЗ ($p=0,007$; OR 5,2; 95% ДИ 1,6–17,2). Для самих пациентов с АР подобной ассоциации обнаружено не было ($p>0,05$), что можно объяснить в том числе более молодым возрастом и сложным фенотипом ССЗ (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда).

Обсуждение. Первое важное наблюдение нашего исследования заключалось в том, что пациенты с АР и отягощенным семейным анамнезом статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298A>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756A>G гена *MTR* в сравнении с группой здо-

Таблица 3. Частота встречаемости генотипов и аллельных вариантов полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR* среди пациентов с АР и их кровных родственников, а также в группе сравнения

Table 3. The frequency of occurrence of genotypes and allelic variants of polymorphisms of the *MTHFR*, *MTR* and *MTRR* genes among patients with AD and their blood relatives, and the comparison group

Ген	Поли-морфизм	Генотипы и аллели	Пробанды (n=24), n (%)	Родственники (n=40), n (%)	χ^2 /p-value	Cramer's V	Группа сравнения (n=35), n (%)	vs пробанд χ^2 /p-value	Cramer's V	vs родственники χ^2 /p-value	Cramer's V
<i>MTHFR</i>	677C>T	CC	11 (45,8)	24 (60)	6/0,05*	0,3	22 (62,9)	3,9/0,1	0,2	0,09/0,9	0,3
		CT	8 (33,3)	15 (37,5)			12 (34,3)				
		TT	5 (20,8)*	1 (2,5)*			1 (2,9)				
		Т в гомо- и гетерозиготных формах	13 (54,2)	16 (40)	1,2/0,3	0,1	13 (37,1)	1,7/0,2	0,2	0,06/0,8	0,02
		С в гомозиготной форме	11 (45,8)	24 (60)			22 (62,9)				
	1298A>C	AA	6 (25)	19 (47,5)	3,2/0,2	0,2	18 (51,4)	4,9/0,084	0,3	1,4/0,5	0,1
<i>MTR</i>	2756A>G	AC	15 (62,5)	18 (45)			12 (34,3)				
		CC	3 (12,5)	3 (7,5)			14 (14,3)				
		С в гомо- и гетерозиготных формах	18 (75)	21 (52,5)	3,2/0,07	0,2	17 (48,6)	4,1/0,04	0,3	0,1/0,7	0,04
		А в гомозиготной форме	6 (25)	19 (47,5)			18 (51,4)				
		AA	6 (25)*	19 (47,5)	3,7/0,2	0,2	23 (65,7)*	11,6/0,003*	0,4	3,6/0,2	0,2
		AG	15 (62,5)*	19 (47,5)			12 (34,3)*				
		GG	3 (12,5)*	2 (5)			0*				
<i>MTRR</i>	66A>G	Г в гомо- и гетерозиготных формах	18 (75)	21 (52,5)	3,2/0,07	0,2	23 (65,7)	9,4/0,002	0,4	2,5/0,1	0,2
		А в гомозиготной форме	6 (25)	19 (47,5)			12 (34,3)				
		AA	7 (29,2)	10 (25)	2,9/0,3	0,2	13 (37,1)	5,7/0,057	0,3	2,7/0,3	0,2
		AG	7 (29,2)	20 (50)			18 (51,4)				
		GG	10 (41,7)	10 (25)			4 (11,4)				
		Г в гомо- и гетерозиготных формах	17 (70,8)	30 (75)	0,1/0,7	0,04	22 (62,9)	0,4/0,5	0,08	1,2/0,3	0,1
		А в гомозиготной форме	7 (29,2)	10 (25)			13 (37,1)				

Примечание. Здесь и в табл. 4 жирным шрифтом выделены значимые различия.

Таблица 4. Распространенность генетических полиморфизмов (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*), связанных с ОУМ, среди пациентов с АР и их кровных родственников в зависимости от наличия или отсутствия АР

Table 4. Prevalence of genetic polymorphisms (*MTHFR*, *MTR*, *MTRR*) associated with 1-CM among patients with AD and their blood relatives depending on the presence or absence of AD

Ген	Поли-морфизм	Генотипы и аллели	Пробанды (n=24), n (%)	Родственники здоровые (n=20), n (%)	χ^2 /p-value	Cramer's V	Родственники с АР (n=20), n (%)	χ^2 /p-value	Cramer's V
<i>MTHFR</i>	677C>T	CC	11 (45,8)	15 (75)	4,3/0,1	0,3	9 (45)	5,4/0,07	0,4
		CT	8 (33,3)	4 (20)			11 (55)		
		TT	5 (20,8)	1 (5)			0		
		Т в гомо- и гетерозиготных формах	11 (45,8)	5 (25)	3,8/0,05	0,3	11 (55)	0,003/0,9	0,008
		С в гомозиготной форме	13 (54,2)	15 (75)			9 (45)		
	1298A>C	AA	6 (25)	11 (55)	4,3/0,1	0,3	8 (40)	1,6/0,4	0,2
		AC	15 (62,5)	7 (35)			11 (55)		
		CC	3 (12,5)	2 (10)			1 (5)		
		С в гомо- и гетерозиготных формах	18 (75)	9 (45)			12 (60)		
<i>MTR</i>	2756A>G	А в гомозиготной форме	6 (25)	11 (55)	4,1/0,04	0,3	8 (40)	1,1/0,3	0,3
		AA	6 (25)	11 (55)			8 (40)		
		AG	15 (62,5)	8 (40)			11 (55)		
<i>MTRR</i>	66A>G	GG	3 (12,5)	1 (5)	0,6/0,7	0,1	1 (5)	5,6/0,06	0,4
		Г в гомо- и гетерозиготных формах	18 (75)	9 (45)			12 (60)		
		А в гомозиготной форме	6 (25)	11 (55)			8 (40)		
		AA	7 (29,2)	7 (35)			3 (15)		
		AG	7 (29,2)	7 (35)			13 (65)		
		GG	10 (41,7)	6 (30)			4 (20)		
		Г в гомо- и гетерозиготных формах	17 (70,8)	13 (65)			17 (85)		
		А в гомозиготной форме	7 (29,2)	7 (35)			3 (15)		

ровых лиц. При этом, несмотря на то что минорный аллель Т полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* не встречался статистически значимо чаще у пациентов в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными ДЭ, отражающими более тяжелое течение основного расстройства.

К настоящему времени накоплено множество работ, продемонстрировавших важную роль нарушений ОУМ в развитии таких АР, как РДР или БАР [16]. Однако большинство зарубежных исследований были сосредоточены именно на изучении полиморфизмов гена *MTHFR*, для которого открыто около 14 общих и редких вариантов [24]. В целом, вклад в развитие РДР и БАР для полиморфизма 1298A>С гена *MTHFR* [16, 25, 26–28], а также полиморфизма 677C>Т гена *MTHFR* [16, 26, 28–30] был подтвержден как в крупных оригинальных исследованиях в разных странах, так и в нескольких метаанализах. Однако исследований в российской популяции не было. Для полиморфизма 2756A>G гена *MTR* существует лишь несколько исследований на пациентах с АР в выборках пациентов позднего возраста и женщин в период пременопаузы [31–33]. Другой, В₁₂-витамин-ассоциированный, полиморфизм гена *MTRR* – 66A>G – рассматривался как предиктор ответа на антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при ДЭ/РДР в позднем возрасте в выборке белого населения США [34]. Вместе с тем в исследовании на польской популяции данный полиморфизм не был ассоциирован с БАР (как и полиморфизмы 1298A>С и 677C>Т гена *MTHFR*) [35]. Других исследований полиморфизма 66A>G гена *MTRR* на выборке пациентов с АР в открытых источниках не опубликовано.

Обнаружено только одно исследование с семейным дизайном, нацеленное на изучение роли генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением ОУМ, в развитии АР (для полиморфизмов генов *MTR* и *MTRR* исследования отсутствуют). В работе Z. Ozbek и соавт. [36] не было выявлено значимых различий в носительстве полиморфизмов 1298A>С и 677C>Т гена *MTHFR* среди пациентов (пробандов) с БАР, их кровных родственников и здорового контроля. При этом у пациентов и их родственников, являющихся носителями минорных аллелей данных полиморфиз-

мов 1298A>С и 677C>Т гена *MTHFR* среди пациентов (пробандов) с БАР, их кровных родственников и здорового контроля. При этом у пациентов и их родственников, являющихся носителями минорных аллелей данных полиморфиз-

мов *MTHFR*, был повышен уровень гомоцистеина и снижен уровень фолатов и витамина В₁₂, что, в свою очередь, является фактором риска развития БАР.

Кроме того, в нашем исследовании у родственников пациентов наличие минорного аллеля Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* было ассоциировано с наличием сопутствующих ССЗ, что также соотносится с результатами последних метаанализов о роли полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* в развитии данных заболеваний [16, 24].

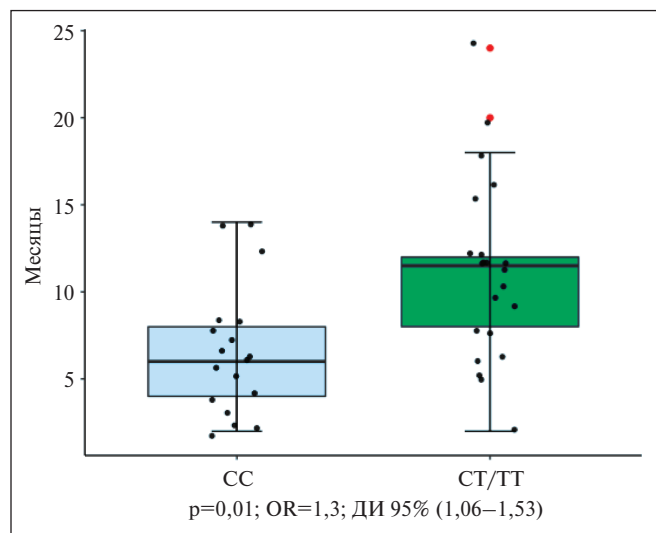
Семейный характер АР и нарушений ОУМ, ассоциированных с полиморфизмами генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR*, наводит на мысль о поиске эндофенотипов — измеряемых, количественных специфических биомаркеров, коррелирующих с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов. Так, уровень генетического влияния на эндофенотипы выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу, чем гетерогенные клинические симптомы. С этих позиций наиболее генетически детерминированными являются следующие ферменты: метилентетрагидрофолатредуктаза, кодируемая геном *MTHFR*, метионин синтаза редуктаза, кодируемая геном *MTRR*, и метионин синтаза, кодируемая геном *MTR*. Именно снижение функции данных ферментов вследствие полиморфизмов вышеописанных генов приводит к нарушению ОУМ и, как следствие, повышению уровня гомоцистеина (что может только усугубиться при воздействии экзогенных факторов).

Закономерным вопросом является возможность использования аугментационных методов у пациентов с АР и выявленными полиморфизмами генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*. Вместе с тем стоит учитывать, что такой подход должен использоваться только после подтверждения биохимических отклонений в уровне гомоцистеина, фолатов и витамина В₁₂ [36]. Сам выбор формы фолатов в целях те-

рапии обсуждается в научной литературе, но на настоящий момент отсутствуют рекомендации, основанные на доказательных исследованиях. Метилфолат (5-МТНФ, 5-метилтетрагидрофолат, метафолин) является биологически активной формой фолатов, наиболее приближенной к фолатам натуральной пищи, которая легко проникает в ЦНС (в отличие от синтетической фолиевой кислоты и дигидрофолата пищи), не требует предварительной трансформации в печени с помощью фермента дигидрофолатредуктазы, сразу встраивается в цикл обмена фолатов, и, кроме того, его дальнейший биохимический обмен (в частности, поставка метильных групп в цикл гомоцистеин—метионин) не зависит от фермента МТНФР, поэтому позволяет избежать проблем трансформации у носителей полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* [37]. Поэтому в большом количестве исследований влияния фолатов на настроение изучался именно метилфолат.

У данного исследования имелся ряд *ограничений*. Во-первых, данное исследование не было лонгитюдным, а имело кросс-секционный характер с ретроспективной оценкой течения заболевания, что также могло в некоторой степени снизить качество данных о течении АР у пациентов. Во-вторых, в исследование включались пациенты из большого клинического центра (НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева), что, в свою очередь, могло искусственно завысить процент пациентов с отягощенным семейным анамнезом вследствие более тяжелого течения у них АР и, следовательно, более частого обращения за медицинской помощью. В-третьих, недостаточная статистическая мощность могла привести к ошибке второго рода (принятие нулевой гипотезы, когда она ложна). В-четвертых, наличие отягощенного по соматическим заболеваниям семейного анамнеза оценивалось только на основе самоотчетов пациентов и медицинской документации участников и не подтверждалось в рамках данного исследования клинически и инструментально.

Заключение. При анализе частоты полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*, связанных с ОУМ, было выявлено, что пациенты с АР и отягощенным семейным анамнезом статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма 1298А>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR* в сравнении с группой здоровых лиц. При этом, несмотря на то что минорный аллель Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR* не встречался статистически значимо чаще у пациентов, в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными ДЭ, отражающими более тяжелое течение основного расстройства. Кроме того, данный аллель был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ у родственников пробандов с АР. Пациенты, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR*, минорного аллеля С полиморфизма 128А>С гена *MTHFR* и минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR*. При этом у родственников с АР отмечалась тенденция к значимости в плане большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма 66А>G гена *MTRR*, а также минорного аллеля G полиморфизма 2756А>G гена *MTR* в сравнении с группой здоровых лиц.



Продолжительность самого длительного ДЭ в зависимости от носительства минорного аллеля Т полиморфизма 677С>Т гена *MTHFR*
The duration of the longest depressive episode depending on the carriage of the minor allele T of the 677С>Т polymorphism of the *MTHFR* gene

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Касьянов ЕД, Рукавишников ГВ, Кибитов АА и др. Современные подходы к изучению генетики депрессии: возможности и ограничения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(5-2):61-6. doi: 10.17116/jnevro202112105261 [Kasyanov ED, Rukavishnikov GV, Kibitov AA, et al. Modern approaches to the genetics of depression: scopes and limitations. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(5-2):61-6. doi: 10.17116/jnevro202112105261 (In Russ.)].
2. Vieta E, Berk M, Schulze TG, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 8;4:18008. doi: 10.1038/nrdp.2018.8
3. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003 Nov 15;123C(1):48-58. doi: 10.1002/ajmg.c.20013
4. Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*. 2013;31(6):761-77. doi: 10.1159/000350094. Epub 2013 May 31.
5. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1007. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
6. Rukavishnikov G, Kasyanov E, Zhilyaeva T, et al. Inherited Metabolic Diseases as a Multisystem Model of Mental Disorders Research. *J Inborn Errors Metabol Screen*. 2021;9:e20200015. doi:10.1590/2326-4594-jiems-2020-0015. Epub Feb 12, 2021.
7. Fiedorowicz JG, He J, Merikangas KR. The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res*. 2011 Feb;70(2):145-54. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.07.010. Epub 2010 Sep 18.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017;16(2):163-80. doi: 10.1002/wps.20420
9. Walker J, Burke K, Wanat M, et al. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med*. 2018;48(14):2285-98. doi: 10.1017/S0033291718000624
10. Незнанов НГ, Мазо ГЭ, Рукавишников ГВ, Кибитов АО. Депрессия как предиктор соматических заболеваний: патофизиологические предпосылки и генетический риск. *Успехи физиологических наук*. 2017;48(4):29-39.
11. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet*. 2015;47(11):1236-41. doi: 10.1038/ng.3406
12. Zhu X, Need AC, Petrovski S, Goldstein DB. One gene, many neuropsychiatric disorders: lessons from Mendelian diseases. *Nat Neurosci*. 2014;17(6):773-81. doi: 10.1038/nn.3713
13. Kember RL, Hou L, Ji X, et al. Genetic pleiotropy between mood disorders, metabolic, and endocrine traits in a multigenerational pedigree. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):218. doi: 10.1038/s41398-018-0226-3
14. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol*. 2015 Dec;29(6):522-8. doi: 10.1111/fcp.12145. Epub 2015 Sep 17.
15. Ducker GS, Rabinowitz JD. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab*. 2017 Jan 10;25(1):27-42. doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.009. Epub 2016 Sep 15.
16. Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):242. doi: 10.1038/s41398-018-0276-6
17. Жилиева ТВ, Сегреева АВ, Благоднарова АС и др. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты. *Нейрохимия*. 2019;36(2):91-100. doi: 10.1134/S1027813319020158 [Zhilyaeva TV, A.V. Sergeeva AV, Blagodarova AS, et al. Disorders of single-carbon metabolism in schizophrenia: genetic and therapeutic aspects. *Neyrokhimiya* = *Neurochemistry*. 2019;36(2):91-100. doi: 10.1134/S1027813319020158 (In Russ.)].
18. Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9791):584-94. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60872-6
19. İlhan N, Kucuksu M, Kaman D, et al. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res*. 2008 Jan;39(1):125-30. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.07.009. Epub 2007 Oct 15.
20. Van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, et al. Vitamin B₁₂ and folate deficiency in chronic heart failure. *Heart*. 2015;101(4):302-10. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306022
21. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018 Apr;175(8):1173-89. doi: 10.1111/bph.13988. Epub 2017 Sep 22.
22. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 Nov;117(5):287-96. doi: 10.1111/bcpt.12424. Epub 2015 Jun 19.
23. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 14;2015(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
24. Liew SC, 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.
25. Reif A, Pfuhlmann B, Lesch KP. Homocysteine as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Sep;29(7):1162-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.027
26. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies. *Psychiatr Genet*. 2006 Jun;16(3):105-15. doi: 10.1097/01.ypg.0000199444.77291.e2
27. Kempisty B, Bober A, Luczak M, et al. Distribution of 1298A>C polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22(1):39-43. doi: 10.1016/j.eurpsy.2006.11.003
28. Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, et al. MTHFR in Psychiatry Group. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? *Brain Behav Immun*. 2011;25(8):1530-43. doi: 10.1016/j.bbi.2010.12.006
29. Kempisty B, Mostowska A, Gorska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2006 Jun 12;400(3):267-71. doi: 10.1016/j.neulet.2006.02.055. Epub 2006 Mar 20.

30. Chen Z, Liu Y, Zhang D, et al. C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in bipolar disorder: an association study in the Chinese population and a meta-analysis of genetic association studies. *Neurosci Lett*. 2009;449(1):48-51. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.077
31. Slopian R, Jasiewicz K, Meczekalski B, et al. Polymorphic variants of genes encoding MTHFR, MTR, and MTHFD1 and the risk of depression in postmenopausal women in Poland. *Maturitas*. 2008 Nov 20;61(3):252-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.08.002. Epub 2008 Sep 17.
32. Yang YH, Chiu CC, Teng HW, et al. Methionine synthase 2756AA polymorphism is associated with the risk of cognitive impairment in patients with late-life depression. *Asia-Pacific Psychiatry*. 2017;9(1):e12242. doi: 10.1111/appy.12242
33. McGrane IR, Mertens S. Depression and pharmacogenetics: A psychiatric pharmacist's perspective. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018 Jun;32(3):329-30. doi: 10.1016/j.apnu.2018.02.003. Epub 2018 Feb 13.
34. Jamerson BD, Payne ME, Garrett ME, et al. Folate metabolism genes, dietary folate and response to antidepressant medications in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(9):925-32. doi: 10.1002/gps.3899
35. Permoda-Osip A, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J, Rybakowski JK. Are genes connected with homocysteine metabolism associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiology*. 2014;69(2):107-11. doi: 10.1159/000358091. Epub 2014 Feb 27.
36. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in patients with bipolar disorder and relatives. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1331-7. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.04.016
37. Nelson JC. The evolving story of folate in depression and the therapeutic potential of l-methylfolate. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1223-5. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12091207

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.06.2022/18.08.2022/22.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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 not been sponsored. 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.

Касьянов Е.Д. <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Мазо Г.Э. <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Жиляева Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>