

КУМУЛЯТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ФОЛАТНОГО МЕТАБОЛИЗМА НА ПОКАЗАТЕЛИ СУИЦИДАЛЬНОСТИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Т.В. Жилыева, Е.Д. Касьянов, О.М. Чеканина, Г.Э. Мазо

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева" Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

CUMULATIVE EFFECT OF GENETIC FACTORS OF FOLATE METABOLISM ON SUICIDALITY INDICATORS IN SCHIZOPHRENIA

*T.V. Zhilyaeva, E.D. Kasyanov,
O.M. Chekanina, G.E. Maso*

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Сведения об авторах:

Жилыева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент (SPIN-код: 7477-9182; ORCID iD: 0000-0001-6155-1007). Место работы и должность: ведущий научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии института трансляционной психиатрии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева" Минздрава России. Адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; врач-психиатр Центра ментального здоровья Университетской клиники ФГБОУ ВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Минздрава России. Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Телефон: +7 (904) 395-04-89, электронный адрес: bizet@inbox.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич – кандидат медицинских наук (SPIN-код: 4818-2523; ORCID iD: 0000-0002-4658-2195). Место работы и должность: младший научный сотрудник отделения нейropsychиатрии института трансляционной психиатрии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева" Минздрава России. Адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Электронный адрес: ohkasyan@yandex.ru

Чеканина Оксана Михайловна – врач клинко-лабораторной диагностики (ORCID iD: 0000-0002-6040-9866). Место работы и должность: врач клинко-лабораторной диагностики Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. Электронный адрес: oksana-chekanina@mail.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук (SPIN-код: 1361-6333; ORCID iD: 0000-0001-7910-9129). Место работы и должность: заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева" Минздрава России. Адрес: Россия, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. Электронный адрес: galina-mazo@yandex.ru

Information about the authors:

Zhilyaeva Tatiana Vladimirovna – MD, PhD, Associate Professor (SPIN-code: 7477-9182; ORCID iD: 0000-0001-6155-1007). Place of work and position: Leading Researcher of the Department of Social Neuropsychiatry of the Institute of Translational Psychiatry of V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. Address: 3 Bekhtereva str., St. Petersburg, 192019, Russia; psychiatrist of the Mental Health Center of the University Clinic of Privolzhsky Research Medical University. Address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia. Phone: +7 (904) 395-04-89, email: bizet@inbox.ru

Kasyanov Evgeny Dmitrievich – MD, PhD (SPIN-code: 4818-2523; ORCID iD: 0000-0002-4658-2195). Place of work and position: Junior Researcher at the Department of Social Neuropsychiatry of the Institute of Translational Psychiatry of V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. Address: 3 Bekhtereva str., St. Petersburg, 192019, Russia. Email: ohkasyan@yandex.ru

Chekanina Oksana Mikhailovna – doctor of clinical and laboratory diagnostics (ORCID iD: 0000-0002-6040-9866). Place of work and position: doctor of clinical and laboratory diagnostics of the University Clinic of Privolzhsky Research Medical University. Address: 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia. Email: oksana-chekanina@mail.ru

Maso Galina Elevna – MD, PhD (SPIN-code: 1361-6333; ORCID iD: 0000-0001-7910-9129). Place of work and position: Deputy Director for Innovative Scientific Development, Head of the Institute of Translational Psychiatry of V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology. Address: 3 Bekhtereva str., St. Petersburg, 192019, Russia. Email: galina-mazo@yandex.ru

Суицид является одной из наиболее частых причин преждевременной смерти пациентов с шизофренией. Для этого имеется несколько предпосылок: часть генетических факторов риска суицида являются общими с генетическими факторами риска шизофрении; у пациентов с шизофренией чаще, чем в общей популяции, встречается депрессия, связь которой с суицидальностью подтверждена в многочисленных исследованиях. Суицид – сложный многофакторный поведенческий фенотип, который ассоциирован с большим количеством генетических и средовых факторов. Гипотетически, нарушения фолатного обмена, в том числе генетические факторы, влияющие на фолатный обмен, могут вносить вклад в развитие депрессивной симптоматики и суицидальности при шизофрении. Генетический полиморфизм ключевого фермента фолатного обмена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677C>T) является фактором риска как шизофрении, так и депрессии. При этом есть исследования, демонстрирующие связь дефицита фолатов с риском суицида и связь этого генетического фактора с наличием суицидальной попытки при шизофрении. При этом целый ряд других генетических факторов фолатного обмена, влияние которых на обмен фолатов и развитие патологии подтверждено вне контекста данной темы, до сих пор не изучались с точки зрения влияния на суицидальность при шизофрении. *Целью данной работы* было изучить связь комбинированного носительства полиморфных вариантов в генах фолатного метаболизма с суицидальностью и депрессивной симптоматикой при шизофрении. *Материалы и методы:* у 119 пациентов с шизофренией методом ПЦР в режиме реального времени было изучено носительство аллелей в 10 полиморфных локусах, ассоциированных с метаболизмом фолатов. Пациенты обследованы клинически с помощью Колумбийской шкалы для оценки суицидального риска, Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении, шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении и шкалы ангедонии Снайта-Гамильтона вслепую к результатам лабораторного анализа. *Результаты:* 9 из 10 изученных генетических факторов были слабо ассоциированы с показателями суицидального риска, однако суммарное количество полиморфных генотипов и суммарная аллельная нагрузка по 9 из 10 изученных локусов вносит статистически высоко значимый вклад в большинство показателей суицидальности. Выраженность депрессии и шкалы продуктивной симптоматики и общей психопатологии PANSS у пациентов также ассоциирована с показателями суицидального риска, однако генетический фактор не ассоциирован с клиническими показателями в момент обследования. Вероятно, клинические и генетические факторы, изученные в рамках данной работы, вносят независимый друг от друга вклад в суицидальный риск при шизофрении. *Заключение:* Суммарное носительство полиморфных гомозиготных генотипов в локусах одноуглеродного метаболизма может оказывать кумулятивный эффект на показатели суицидальности при шизофрении независимо от актуального психического статуса, что требует репликации в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: шизофрения, суицид, депрессия, обмен фолатов, генетический полиморфизм

На сегодняшний день суицид считается одной из наиболее частых причин преждевременной смерти пациентов с шизофренией [1]. Имеется весьма значительное количество данных о генетических факторах риска суицидального поведения наряду со средовыми факторами, в связи с чем суицид рассматривается как сложный многофакторный поведенческий фенотип [2, 3]. В одном из недавних мета-анализов полногеномных исследований смерти в результате суицида Q.S. Li и соавт. (2022) с включением нескольких когорт показано, что часть генетических факторов риска суицида являются общими с генетическими факторами риска шизофрении [2].

Дополнительным фактором риска суицида при этом заболевании может являться депрессия, которая при шизофрении имеет сложный многофакторный патогенез и может иметь общие нейробиологические корни с другими кластерами симптомов [4]. Ассоциация депрессии с суицидальностью подтверждена в

Today, suicide is considered one of the most common causes of premature death in patients with schizophrenia [1]. There is a very significant amount of data on genetic risk factors for suicidal behavior along with environmental factors, and therefore suicide is considered as a complex multifactorial behavioral phenotype [2, 3]. In a recent meta-analysis of genome-wide studies of death by suicide, QS Li et al. (2022) with the inclusion of several cohorts showed that some genetic risk factors for suicide are common with genetic risk factors for schizophrenia [2].

An additional risk factor for suicide in this disease may be depression, which in schizophrenia has a complex multifactorial pathogenesis and may have common neurobiological roots with other clusters of symptoms [4]. The association of depression with

многочисленных исследованиях [5, 6]. Генетическое «перекрытие» суицидальных идей и депрессии было продемонстрировано в исследовании Н. Shen и соавт. (2020) [7]. По данным мета-анализа [8] генетическая предрасположенность к большой депрессии увеличивает риск суицидальных попыток не только при большой депрессии и биполярном расстройстве, но также и при шизофрении.

Согласно ряда аналитических обзоров, генетический полиморфизм ключевого фермента фолатного обмена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C>T) является фактором риска как шизофрении [9], так и депрессии [10, 11]. При этом показано, что приём фолатов в общей популяции способствует снижению риска суицидальных попыток [12]. Гипотетически, нарушения фолатного обмена, в том числе генетические факторы, влияющие на фолатный обмен, могут вносить вклад в развитие депрессивной симптоматики и суицидальность при шизофрении за счёт нескольких механизмов. Как видно из Схемы 1, фолаты участвуют в ресинтезе из дигидробиоптерина (BH₂) тетрагидробиоптерина (BH₄), а последний является ключевым кофактором синтеза целого ряда центральных нейротрансмиттеров, включая серотонин и дофамин. Кроме того, фолаты являются источником метильных групп для ресинтеза из гомоцистеина метионина и S-аденозилметионина (SAM), ключевого донора метильных групп в реакциях метилирования, за счёт которых осуществляется как синтез, так и деградация центральных нейротрансмиттеров. Кроме того, фолаты играют ключевую роль в синтезе пуринов, необходимых для синтеза ДНК и РНК (Схема 1), а метилирование ДНК с помощью SAM является одним из важнейших эпигенетических механизмов, влияющих на стабильность генетического аппарата.

В единственном обнаруженном нами в открытой печати кросс-секционном исследовании 957 госпитализированных хронических пациентов с шизофренией и 576 здоровых добровольцев показано, что носительство гетерозиготного генотипа *MTHFR* Ala222Val (C677T; rs 1801133) статистически значимо чаще представлено среди больных, совершавших ранее суицидальную попытку, чем среди других пациентов ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод о том, что полиморфизм *MTHFR* Ala222Val может вносить вклад в предрасположенность к суициду у пациентов с шизофренией [13].

Однако в обмене фолатов принимает участие не только *MTHFR*, а целый ряд ферментов фолатного цикла (Схема 1).

suicidality has been confirmed in numerous studies [5, 6]. Genetic overlap between suicidal ideation and depression was demonstrated in a study by N. Shen et al. (2020) [7]. According to a meta-analysis [8], genetic predisposition to major depression increases the risk of suicide attempts not only in major depression and bipolar disorder, but also in schizophrenia.

According to a number of analytical reviews, genetic polymorphism of the key enzyme of folate metabolism, methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677 C>T) is a risk factor for both schizophrenia [9] and depression [10, 11]. It has been shown that folate intake in the general population helps reduce the risk of suicide attempts [12]. Hypothetically, disorders of folate metabolism, including genetic factors affecting folate metabolism, may contribute to the development of depressive symptoms and suicidality in schizophrenia through several mechanisms. As can be seen from Scheme 1, folates are involved in the resynthesis of tetrahydrobiopterin (BH₂) from dihydrobiopterin (BH₂), and the latter is a key cofactor in the synthesis of a number of central neurotransmitters, including serotonin and dopamine. In addition, folates are a source of methyl groups for the resynthesis of methionine and S-adenosylmethionine (SAM) from homocysteine, a key donor of methyl groups in methylation reactions, due to which both the synthesis and degradation of central neurotransmitters are carried out. In addition, folates play a key role in the synthesis of purines necessary for the synthesis of DNA and RNA (Scheme 1), and DNA methylation by SAM is one of the most important epigenetic mechanisms affecting the stability of the genetic apparatus.

In the only cross-sectional study, we found in the open press 957 hospitalized chronic patients with schizophrenia and 576 healthy volunteers showed that carriage of the heterozygous genotype *MTHFR* Ala222Val (C677T; rs 1801133) was statistically significantly more common among patients who had previously made a suicide attempt than among other patients ($p < 0.05$). The authors concluded that the *MTHFR* Ala222Val polymorphism may contribute to suicide susceptibility in patients with schizophrenia [13].

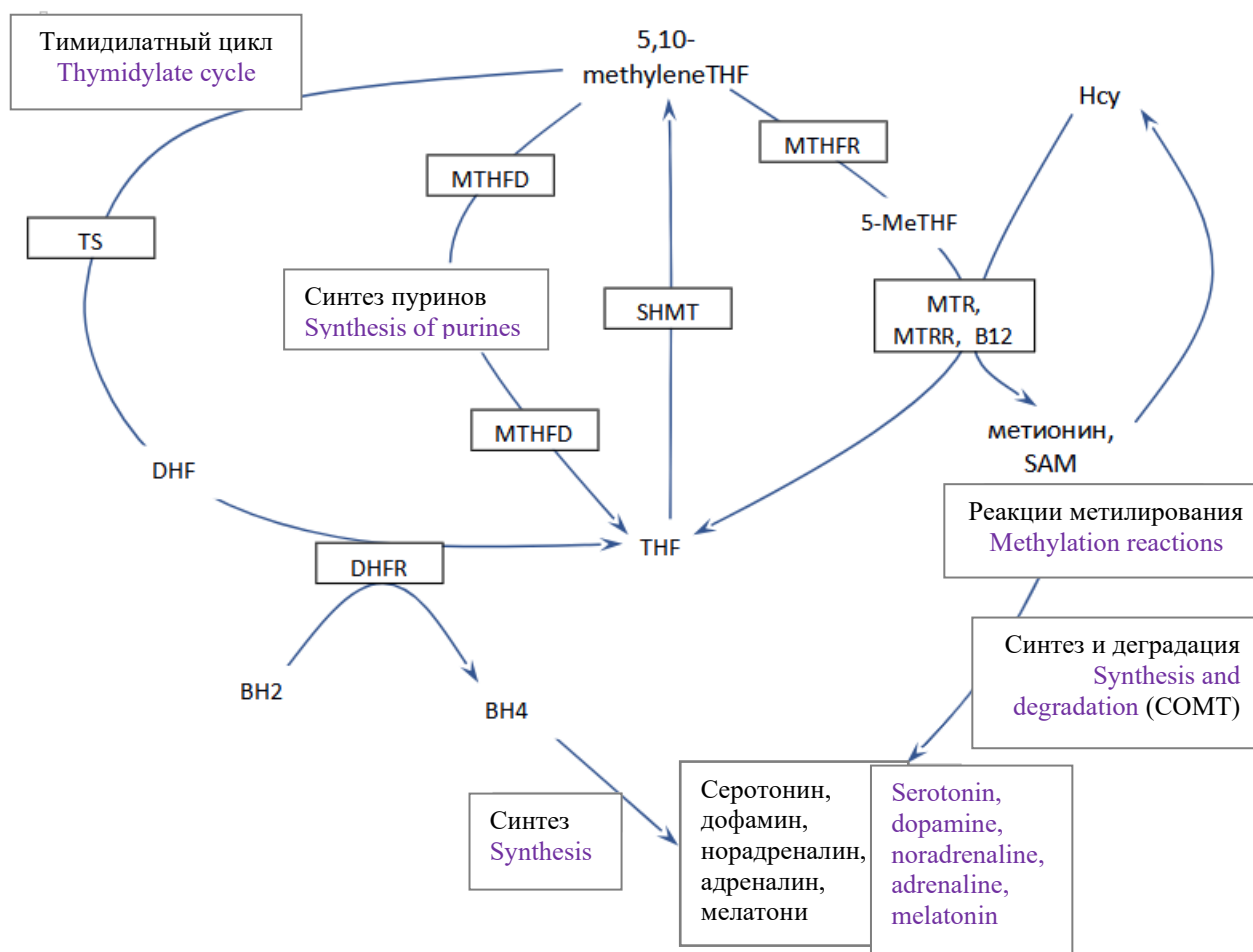


Схема 1. Роль фолатов в синтезе и деградации центральных нейротрансмиттеров (MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза; TS – тимидилат синтаза; MTHFD – метилентетрагидрофолатдегидрогеназа; 5-MethyleneTHF – метилентетрагидрофолат; 5-MeTHF – 5-метилтетрагидрофолат (5-метилфолат, метафолин); MTR – метионин синтаза; MTRR – метионин синтаза редуктаза; SHMT – серингидроксиметилтрансфераза; SAM – S-аденозилметионин; B12 – витамин B12 (кофактор MTR и MTRR); Hcy – гомоцистеин; DHF - дигидрофолат; DHFR – дигидрофолат редуктаза; THF – тетрагидрофолат; BH2 – дигидробиоптерин; BH4 – тетрагидробиоптерин; COMT – катехол-О-метилтрансфераза) / Scheme 1. The role of folates in the synthesis and degradation of central neurotransmitters (MTHFR – methylenetetrahydrofolate reductase; TS – thymidylate synthase; MTHFD – methylenetetrahydrofolate dehydrogenase; 5-MethyleneTHF – methylenetetrahydrofolate; 5-MeTHF – 5 methyltetrahydrofolate (5-methylfolate, metafofin); MTR – methionine synthase; MTRR—methionine synthase reductase; SHMT – serine hydroxymethyltransferase; SAM – S-adenosylmethionine; B12 – vitamin B12 (cofactor of MTR and MTRR); Hcy – homocysteine; DHF - dihydrofolate; DHFR – dihydrofolate reductase; THF – tetrahydrofolate; BH2 – dihydrobiopterin; BH4 – tetrahydrobiopterin; COMT – catechol-O-methyltransferase).

Ассоциация нескольких однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), снижающих функции этих ферментов, с шизофренией и её симптомами изучался в целом ряде работ вне контекста суицидальности [14, 15, 16]. В исследовании J.L. Roffman с коллегами (2011) показано, что суммарная аллельная нагрузка по нескольким генетическим локусам, влияющим на фолатный обмен, оказывает большее влияние на фенотипические проявления (а именно негативные симптомы шизофрении), чем отдельно взятый SNP [17]. Однако депрессивная симптоматика и суицидальность в данном исследовании не изучались. Ги-

However, not only MTHFR, but a number of enzymes of the folate cycle are involved in folate metabolism (Scheme 1).

The association of several single nucleotide polymorphisms (SNPs) that reduce the functions of these enzymes with schizophrenia and its symptoms has been studied in a number of studies outside the context of suicidality [14, 15, 16]. In the study J.L. Roffman and colleagues (2011) showed that the total allelic load for several genetic loci affecting folate metabolism has a greater impact on phenotypic manifestations (namely negative symptoms of schizophrenia)

потетически, кумулятивное влияние полиморфизмов в нескольких локусах фолатного (одноуглеродного) пути метаболизма может оказывать бóльший эффект на суицидальность при шизофрении, чем отдельно взятый локус.

Целью данной работы было изучить связь комбинированного носительства полиморфных вариантов в генах фолатного метаболизма с суицидальностью и депрессивной симптоматикой при шизофрении.

Материалы и методы

Протокол исследования и информированное согласие для участников были одобрены Локальным этическим комитетом №1 Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол №4 заседания от 13.03.2019 г.), Локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Протокол №7, Дело №ЭК-2316). Критериями включения пациентов в исследование были: подтверждение диагноза шизофрении на основании интервью с применением опросника Mini International Neuropsychiatric Interview for Diagnostic and Statistical Manual, Version 5 (M.I.N.I. for DSM-5); добровольное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических заболеваний, связанных с воспалением, известными изменениями показателей оксидативного стресса, гипергомоцистеинемией, нарушениями метаболизма фолатов и фенилаланина; отсутствие приёма синтетических витаминов, противовоспалительных препаратов и антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование. Все участники исследования (119 пациентов с шизофренией) были жителями Нижнего Новгорода или Нижегородской области. Средняя длительность заболевания с момента манифестации у пациентов составила 93,4 (119,0) мес. (среднее арифметическое и стандартное отклонение – далее $m(\sigma)$); 34 [15; 155] мес. (медиана и межквартильный размах – далее $Me [Q1; Q3]$); все получали антипсихотическую терапию.

Забор венозной крови осуществлялся строго натощак в утренние часы из локтевой вены. Молекулярная диагностика SNP проводилась у всех участников методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфическими праймерами и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовали тест-системы для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс кровь» (производство НПП «Литех», Россия) и наборы для определения аллелей производства ООО «ТестГен», Россия и НПП «Литех», Россия.

than a single SNP [17]. However, depressive symptoms and suicidality were not examined in this study. Hypothetically, the cumulative effect of polymorphisms at multiple loci in the folate (one-carbon) metabolic pathway may have a greater effect on suicidality in schizophrenia than a single locus.

The aim of this work was to study the association of combined carriage of polymorphic variants in folate metabolism genes with suicidality and depressive symptoms in schizophrenia.

Materials and methods

The study protocol and informed consent for participants were approved by the Local Ethics Committee No. 1 of the Volga Research Medical University (minutes No. 4 of the meeting dated March 13, 2019), the Local Ethics Committee of the National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after. V.M. Bekhterev (Protocol No. 7, Case No. EK-2316). The criteria for inclusion of patients in the study were: confirmation of the diagnosis of schizophrenia based on an interview using the Mini International Neuropsychiatric Interview for Diagnostic and Statistical Manual, Version 5 (MINI for DSM-5); voluntary consent to participate in the study; absence of chronic diseases associated with inflammation, known changes in oxidative stress indicators, hyperhomocysteinemia, disorders of folate and phenylalanine metabolism; no intake of synthetic vitamins, anti-inflammatory drugs and antioxidants for a month before inclusion in the study. All study participants (119 patients with schizophrenia) were residents of Nizhny Novgorod or the Nizhny Novgorod region. The average duration of the disease from the moment of manifestation in patients was 93.4 (119.0) months (arithmetic mean and standard deviation – hereinafter $m(\sigma)$); 34 [15; 155] months (median and interquartile range – hereinafter $Me [Q1; Q3]$); all were receiving anti-psychotic therapy.

Venous blood was collected strictly on an empty stomach in the morning from the ulnar vein. Molecular diagnostics of SNPs was carried out in all participants using polymerase chain reaction (PCR) with allele-specific primers and subsequent real-time detection.

Таблица / Table 1

Генетические факторы, изученные в рамках данной работы
Genetic factors studied in this work

Номер SNP, другие обозначения при наличии SNP number, other designations if available	Название фермента / белка Enzyme/protein name	Функция фермента / белка, роль полиморфизма Enzyme/protein function, role of polymorphism
rs10137071 (C>T или / or G>A, далее / hereinafter GCH1)	ГТФ-циклогидролаза-1 (GCH1) GTP cyclohydrolase 1 (GCH1)	Синтез ВН4 (снижение общего уровня птеринов в плазме у носителей полиморфных аллелей) ВН4 synthesis (decrease in the total level of pterins in plasma in carriers of polymorphic alleles)
rs202676 (484T>C, далее / hereinafter referred to as FOLH1)	Фолатгидролаза-1 (FOLH1), или глутамат карбоксипептидаза-II (GCP-II) Folate hydrolase-1 (FOLH1), or glutamate carboxypeptidase-II (GCP-II)	Абсорбция фолатов из кишечника Absorption of folate from the intestine
rs1051266 (Arg27Cys, 80G>A, далее / hereinafter RFC1)	Восстановленный переносчик фолатов (reduced folate carrier-1, RFC1), SLC19A1 Refurbished carrier folate (reduced folate carrier-1, RFC1), SLC19A1	Синтез клеточных рецепторов фолатов (трансмембранный перенос фолатов внутрь клетки) Synthesis of cellular folate receptors (transmembrane transport of folates into the cell)
rs2618372 (далее / hereinafter referred to as DHFR)	Дигидрофолатредуктаза (DHFR) Dihydrofolate reductase (DHFR)	Внутриклеточный метаболизм фолатов: превращение дигидрофолата (пищи) в метаболически активную форму тетрагидрофолат Intracellular folate metabolism: conversion of dihydrofolate (diet) to the metabolically active form tetrahydrofolate
rs2236225 (1958G>A, далее / hereinafter MTHFD1)	Метилентетрагидрофолат дегидрогеназа (MTHFD1) Methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD1)	Цитоплазматический метаболизм фолатов: взаимные превращения тетрагидрофолата (ТГФ), 10-формил-ТГФ, 5,10-метенил-ТГФ и 5,10-метилтен-ТГФ Cytoplasmic metabolism of folates: interconversions of tetrahydrofolate (THF), 10-formyl-THF, 5,10-methenyl-THF and 5,10-methylene-THF
rs1801133 (677C>T, Ala222Val, далее / hereinafter MTHFR1) rs1801131 (1298 A>C, Glu429Ala, далее / hereinafter MTHFR2)	Метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR) Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)	Восстановление 5,10-метилтен-ТГФ в 5-метил-ТГФ, необходимый для метилирования, в том числе гомоцистеина в метионин Reduction of 5,10-methylene-THF to 5-methyl-THF, necessary for methylation, including homocysteine to methionine
rs1805087 (2756 A>G, Asp919Gly, далее / hereinafter referred to as MTR)	Метионин синтаза (MTR) Methionine synthase (MTR)	Восстановление гомоцистеина в метионин, кобаламинзависимая реакция Reduction of homocysteine to methionine, a cobalamin-dependent reaction
rs1801394 (66 A>G, Ile22Met, далее / hereinafter MTRR)	Редуктаза метионинсинтазы (MTRR) Methionine synthase reductase (MTRR)	Восстановление метионин синтазы для осуществления метилирования гомоцистеина в метионин Reduction of methionine synthase to perform methylation of homocysteine to methionine
rs4680 (158Val>Met, далее / hereinafter COMT)	Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) Catechol-O-methyltransferase (COMT)	Метаболизм (распад) катехоламинов при участии метильной группы из цикла обмена фолатов Metabolism (breakdown) of catecholamines with the participation of the methyl group from the folate metabolic cycle

Изученные генетические факторы представлены в Табл. 1. У носителей полиморфных аллелей, изученных SNP, снижается соответствующая функция фермента / белка, что определяет его влияние на различные звенья метаболизма птеринов (фолатов и ВН4). На основе обзора литературы, опубликованного ранее [18], были выбраны генетические факторы, которые ранее изучались в контексте нарушений обмена птеринов: влияющие на усвоение фолатов из пищи, их внутриклеточный транспорт, метаболизм в клетке, синтез тетрагидробиоптерина, а также смежный процесс одноуглеродного метаболизма – метилирование.

Пациенты были обследованы клинически с помощью Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale [19]), шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDRS) [20], шкалы ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS) [21] и Колумбийской шкалы для оценки суицидального риска (C-SSRS, The Lighthouse Project The Columbia Lighthouse Project) вслепую к результатам лабораторного анализа.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение полученных данных отличалось от нормального, поэтому при сравнении групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни; при анализе таблиц сопряженности - критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для оценки корреляции между биохимическими параметрами использовался критерий ранговой корреляции Спирмена (ρ). Данные представлены с использованием показателей среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), медиана и межквартильный размах (Me [Q1; Q3]). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты:

Из анализа Рис. 1 можно отметить, что у носителей гомозиготных полиморфных вариантов всех изученных локусов, кроме RFC1, статистически не значимо более выражен как минимум один из приведённых показателей по шкале суицидальности (C-SSRS), что позволило нам сформулировать гипотезу о том, что суммарное комбинированное носительство полиморфных гомозиготных генотипов и/или суммарное число полиморфных аллелей, влияющих на фолатный обмен (кроме RFC1), может быть ассоциировано с суицидальным риском.

We used test systems for DNA extraction from leukocytes “DNA-Express Blood” (manufactured by NPP Litech, Russia) and kits for determining alleles produced by TestGen LLC, Russia and NPP Litech, Russia.

The studied genetic factors are presented in Table. 1. In carriers of polymorphic alleles studied by SNP, the corresponding function of the enzyme/protein is reduced, which determines its effect on various parts of the metabolism of pterins (folates and BH4). Based on a review of the literature published previously [18], genetic factors were selected that were previously studied in the context of disorders of pterin metabolism: those affecting the absorption of folates from food, their intracellular transport, metabolism in the cell, the synthesis of tetrahydrobiopterin, as well as the related process of one-carbon metabolism – methylation.

Patients were assessed clinically using the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale [19]), the Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia (CDRS) [20], and the Saight-Hamilton Anhedonia Scale (SHAPS) [21] and the Columbia Suicide Risk Rating Scale (C-SSRS, The Lighthouse Project The Columbia Lighthouse Project) blinded to laboratory results.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica 6.0 program. The normality of distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. The distribution of the obtained data differed from normal, therefore, when comparing groups, the nonparametric Mann-Whitney test was used; when analyzing contingency tables – the χ^2 test with Yates' correction for continuity; to assess the correlation between biochemical parameters, the Spearman rank correlation test (ρ) was used. Data are presented using the arithmetic mean \pm standard deviation ($m \pm \sigma$), median and interquartile range (Me [Q1; Q3]). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results:

From the analysis of Fig. 1, it can be noted that in carriers of homozygous polymorphic variants of all studied loci, except for RFC1, at least one of the given indicators on the suicidality scale (C-SSRS) is statistically not significantly more pronounced,

Таблица / Table 2

Результаты генотипирования изученной выборки пациентов
Results of genotyping of the studied sample of patients

Генотипы Genotypes	N (частота) N (frequency)	Соответствие распределения закону Харди-Вайнберга C correspondence of the distribution to the Hardy-Weinberg law
GCH1 CC/CT/TT	41 (0,36)/17 (0,15)/57 (0,49)	Chi ² =56,11; p=0,000
FOLH1 TT/TC/CC	40 (0,34)/64 (0,55)/12 (0,10)	Chi ² =3,42; p=0,18
RFC1 GG/GA/AA	40 (0,34)/52 (0,45)/24 (0,21)	Chi ² =0,86; p=0,65
DHFR CC/CA/AA	80 (0,69)/28 (0,24)/8 (0,069)	Chi ² =5,35; p=0,069
MTHFD1 CC/CT/TT	44 (0,38)/43 (0,37)/29 (0,25)	Chi ² =7,02; p=0,030
MTHFR1 CC/CT/TT	68 (0,58)/41 (0,35)/8 (0,068)	Chi ² =0,28; p=0,87
MTHFR2 AA/AC/CC	54 (0,47)/39 (0,34)/23 (0,20)	Chi ² =8,83; p=0,012
MTR AA/AG/GG	44 (0,38)/30 (0,26)/42 (0,36)	Chi ² =27,0; p=0,000
MTRR AA/AG/GG	26 (0,23)/53 (0,46)/36 (0,31)	Chi ² =0,58; p=0,75
COMT GG/GA/AA	75 (0,65)/5 (0,043)/36 (0,31)	Chi ² =94,55; p=0,000

Таблица / Table 3

Результаты корреляционного анализа суммарного числа носительства полиморфных гомозиготных генотипов и полиморфных аллелей (GCG1, FOLH1, DHFR, MTHFD1, MTHFR1, MTHFR2, MTRR, MTR, COMT) у субъектов выборки, с результатами оценки суицидальности с помощью шкалы C-SSRS (n=109)

Results of correlation analysis of the total number of carriers of polymorphic homozygous genotypes and polymorphic alleles (GCG1, FOLH1, D H FR, MTHFD1, MTHFR1, MTHFR2, MTRR, MTR, COMT) in sample subjects, with the results of assessing suicidality using the C-SSRS scale (n=109)

Показатель шкалы C-SSRS C-SSRS scale score	Суммарное число полиморфных гомозиготных генотипов у субъекта The total number of polymorphic homozygous genotypes in a subject	Суммарное число полиморфных аллелей у субъекта (суммарная аллельная нагрузка) The total number of polymorphic alleles in a subject (total allelic load)
Общее количество суицидальных мыслей в течение жизни Total number of lifetime suicidal thoughts	$\rho=0,36$; $p=0,000099$; $p_{adj}=0,00072$	$\rho=0,26$; $p=0,0058$; $p_{adj}=0,018$
Общее количество суицидальных мыслей в течение последнего месяца Total number of suicidal thoughts in the past month	$\rho=0,24$; $p=0,013$; $p_{adj}=0,021$	$\rho=0,22$; $p=0,020$; $p_{adj}=0,032$
Общее количество суицидального поведения в течение жизни Total number of lifetime suicidal behaviors	$\rho=0,17$; $p=0,081$; $p_{adj}=0,092$	$\rho=0,15$; $p=0,12$; $p_{adj}=0,13$
Общее количество суицидального поведения в течение последнего месяца Total number of suicidal behaviors in the past month	$\rho=0,17$; $p=0,079$; $p_{adj}=0,093$	$\rho=0,17$; $p=0,078$; $p_{adj}=0,10$
Общий суицидальный риск в течение жизни Overall lifetime suicide risk	$\rho=0,35$; $p=0,00018$; $p_{adj}=0,00072$	$\rho=0,33$; $p=0,00041$; $p_{adj}=0,0033$
Общий суицидальный риск в течение последнего месяца Overall suicide risk in the past month	$\rho=0,24$; $p=0,013$; $p_{adj}=0,021$	$\rho=0,22$; $p=0,019$; $p_{adj}=0,032$
Общая категория суицидального риска в течение жизни General category of lifetime suicide risk	$\rho=0,26$; $p=0,0057$; $p_{adj}=0,015$	$\rho=0,26$; $p=0,0066$; $p_{adj}=0,018$
Общая категория суицидального риска в течение последнего месяца General category of suicide risk during the past month	$\rho=0,15$; $p=0,13$; $p_{adj}=0,13$	$\rho=0,13$; $p=0,19$; $p_{adj}=0,19$

Примечания: ρ – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости; p_{adj} – уровень значимости после поправки Бенджамини-Хохберга на множественное тестирование / Notes: ρ – Spearman correlation coefficient; p – significance level; p_{adj} – significance level after Benjamini-Hochberg correction for multiple testing

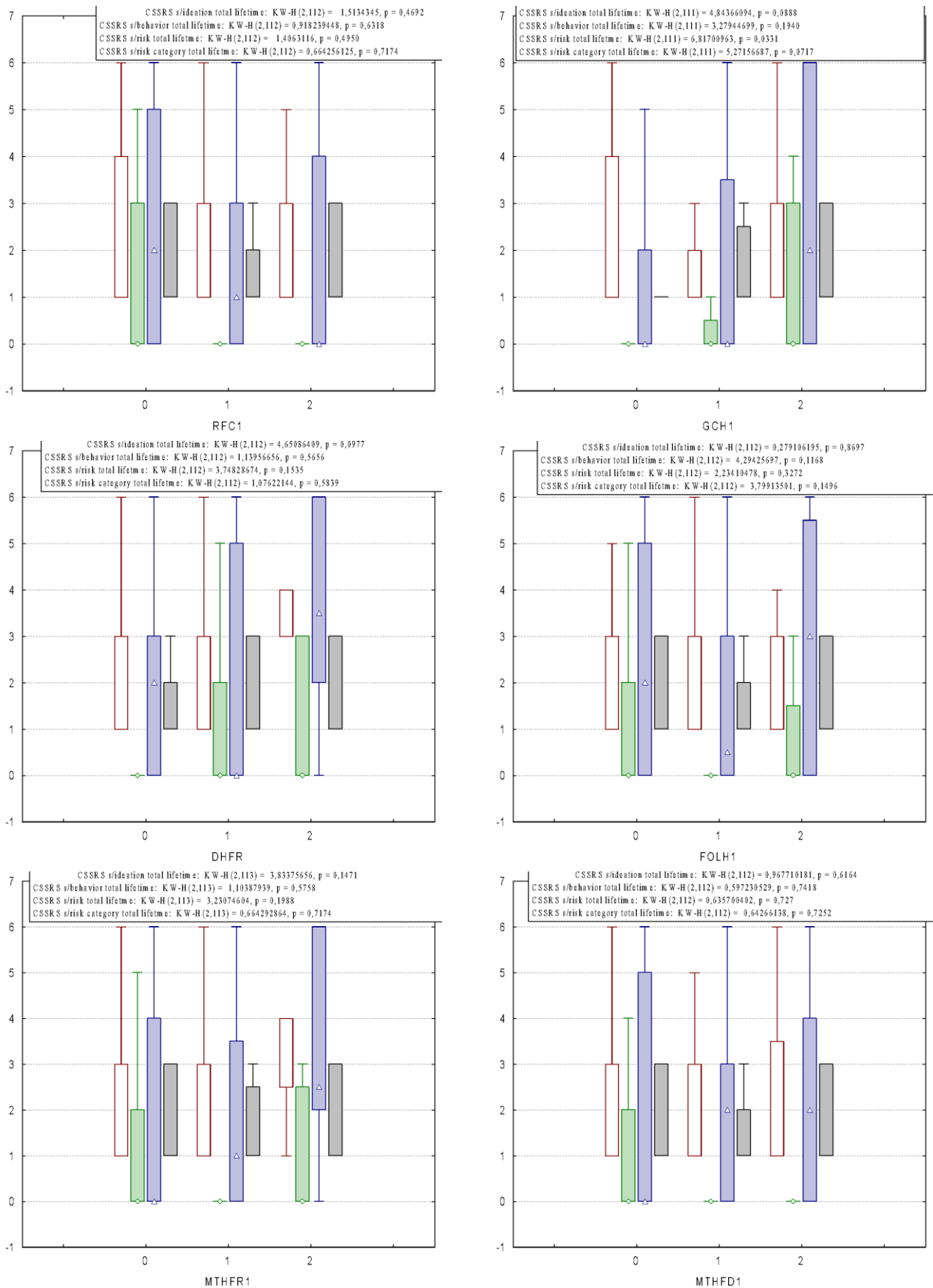


Рис. 1. Показатели Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (C-SSRS) у носителей разных генотипов в изученных локусах / Fig. 1. Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) indicators in carriers of different genotypes in the studied loci.

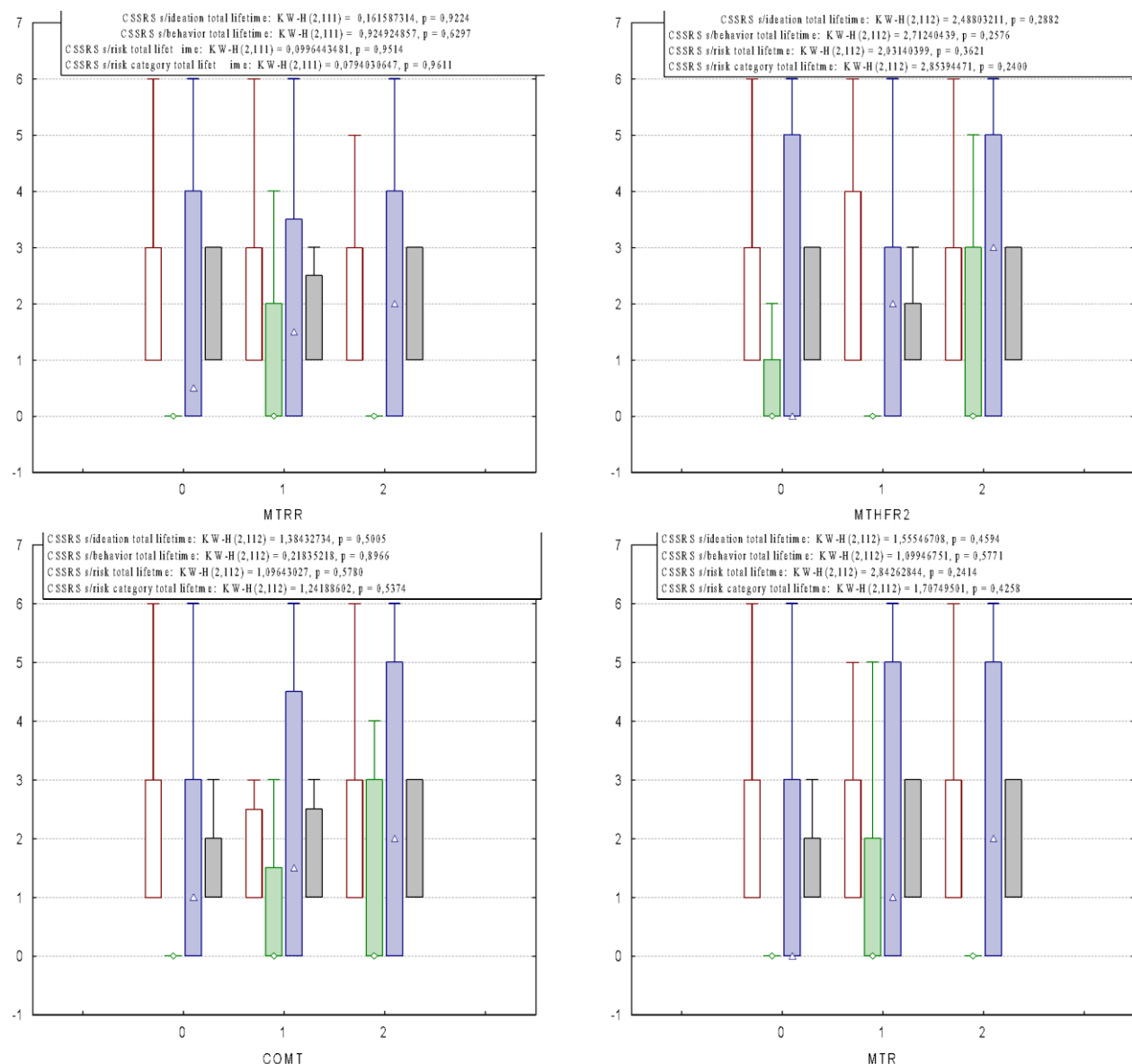


Рис. 1 (продолжение). Показатели Колумбийской шкалы оценки тяжести суицида (C-SSRS) у носителей разных генотипов в изученных локусах. Примечания: Данные в столбцах отображены в виде: Median; Box: 25%, 75%; Whisker: Min, Max; обозначения показателей в столбцах: белый – CSSRS s/ideation total lifetime (общее количество суицидальных мыслей в течение жизни); зелёный – CSSRS s/behavior total lifetime (общее количество суицидального поведения в течение жизни); голубой – CSSRS s/risk total lifetime (общий суицидальный риск в течение жизни); серый – CSSRS s/risk category total lifetime (общая категория суицидального риска в течение жизни); обозначения генотипов (ось X): 0 – гомозиготный дикий генотип; 1 – гетерозигота; 2 – гомозиготный полиморфный генотип; KW – тест Крускала-Уоллиса.

Fig. 1. Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) indicators in carriers of different genotypes in the studied loci. Notes : Column data is shown as: Median ; Box: 25% , 75%; Whisker : Min , Max; designations of indicators in columns: white – CSSRS s/ ideation total lifetime (total number of suicidal thoughts during life); green – CSSRS s/ behavior total lifetime (total number of suicidal behavior during life); blue – CSSRS s/ risk total lifetime (overall suicide risk throughout life); gray – CSSRS s/ risk category total lifetime (general category of suicidal risk throughout life); genotype designations (X axis): 0 – homozygous wild genotype; 1 – heterozygote; 2 – homozygous polymorphic genotype; KW – Kruskal -Wallis test.

В табл. 3 приведены результаты тестирования этой гипотезы. Как видно из сравнения столбцов 2-3, большей статистической связью с показателями суицидальности обладает носительство гомозиготных генотипов по сравнению с суммарной аллельной нагрузкой.

which allowed us to formulate the hypothesis that the total combined carriage of polymorphic homozygous genotypes and/or the total number of polymorphic alleles affecting folate metabolism (except RFC1) may be associated with suicidal risk.

Таблица / Table 4

Матрица корреляций (Спирмена) изученных клинических параметров и суммарного носительства полиморфных гомозиготных генотипов (GCG1, FOLH1, DHFR, MTHFD1, MTHFR1, MTHFR2, MTRR, MTR, COMT)
 Correlation matrix (Spearman) of the studied clinical parameters and total carriage of polymorphic homozygous genotypes (GCG1, FOLH1, DHFR, MTHFD1, MTHFR1, MTHFR2, MTRR, MTR, COMT)

Показатель Indicator	PANSS P	PANSS N	PANSS G	PANSS total	SHAPS	CDRS
PANSS P	1,00					
PANSS N	0,39*	1,00				
PANSS G	0,67*	0,61*	1,00			
PANSS total	0,75*	0,80*	0,93*	1,00		
SHAPS	0,32*	0,12	0,18	0,22*	1,00	
CDRS	0,25*	0,07	0,44*	0,32*	0,19*	1,00
Суицидальные мысли в течение жизни Lifetime suicidal ideation	0,20*	-0,04	0,18	0,15	0,08	0,26*
Суицидальные мысли в течение месяца Suicidal thoughts within a month	0,13	0,11	0,25*	0,20*	0,16*	0,29*
Суицидальное поведение в течение жизни Lifetime suicidal behavior	0,10	0,07	0,18	0,12	0,11	0,31*
Суицидальное поведение в течение месяца Suicidal behavior within a month	0,16	0,06	0,16	0,15	0,02	0,14
Суицидальный риск в течение жизни Lifetime suicide risk	0,21*	0,04	0,24*	0,19*	0,13	0,33*
Суицидальный риск в течение месяца Suicide risk within a month	0,13	0,11	0,25*	0,20*	0,16	0,29*
Категория суицидального риска в течение жизни Lifetime suicide risk category	0,16	0,06	0,18*	0,14	0,13	0,26*
Категория суицидального риска в течение месяца Monthly suicide risk category	0,15	0,10	0,19*	0,17	0,06	0,22*
Число полиморфных генотипов Number of polymorphic genotypes	0,13	-0,05	0,12	0,09	0,09	0,08

Примечания: *статистически значимые корреляции (p<0,05); PANSS – Шкала для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении, P – шкала продуктивных симптомов, N – шкала негативных синдромов, G – шкала общей психопатологии; CDRS – шкала Калгари для оценки депрессии при шизофрении; SHAPS – шкала ангедонии Снайта-Гамильтона; показатели суицидальности измерены с помощью шкалы Калгари для оценки суицидального риска (C-SSRS).
 Notes: *statistically significant correlations (p<0.05); PANSS – Scale for assessing positive and negative syndromes of schizophrenia, P – productive symptoms scale, N – negative syndromes scale, G – general psychopathology scale; CDRS – Calgary Depression Rating Scale for Schizophrenia; SHAPS – Snaith-Hamilton Anhedonia Scale; suicidality rates were measured using the Calgary Suicide Risk Rating Scale (C-SSRS).

В связи с тем, что комбинированное носительство полиморфных генотипов в генах, вовлечённых в фолатный обмен и сопряженные биохимические процессы, может влиять на суицидальность опосредованно через их влияние на симптомы депрессии, ангедонии и другие клинические симптомы (негативные, продуктивные), была дополнительно проанализирована их связь с этими показателями, а также связь этих показателей между собой.

Table 3 shows the results of testing this hypothesis. As can be seen from a comparison of columns 2-3, carriage of homozygous genotypes has a greater statistical relationship with suicidality rates compared to the total allelic load.

Due to the fact that the combined carriage of polymorphic genotypes in genes involved in folate metabolism and associated biochemical processes can

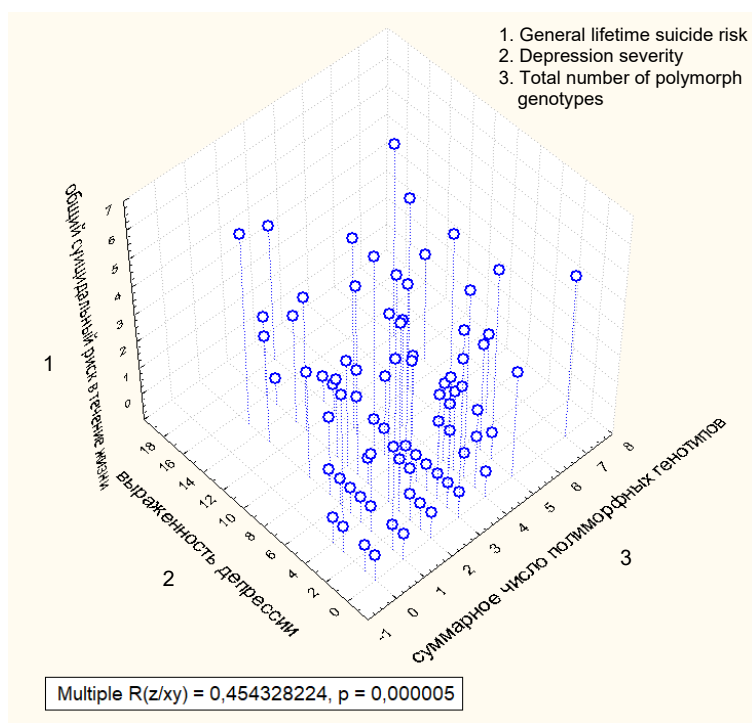


Рис. 2. Диаграмма рассеяния, отражающая ассоциацию общего суицидального риска в течение жизни с выраженностью депрессии и суммарным числом полиморфных генотипов фолатного метаболизма (выраженность депрессии измерена по шкале CDRS, общий суицидальный риск в течение жизни – показатель шкалы C-SSRS; multiple R (z/xy) – множественный коэффициент корреляции).

Fig. 2. Scatter plot reflecting the association of the overall lifetime suicide risk with the severity of depression and the total number of polymorphic genotypes of folate metabolism (the severity of depression is measured using the CDRS scale, the overall lifetime suicide risk is an indicator of the C-SSRS scale; multiple R (z/xy) – multiple correlation coefficient).

Учитывая наличие значимых корреляций показателей суицидальности (C-SSRS) с числом полиморфных генотипов и с выраженностью депрессии (CDRS), но при этом отсутствие корреляционной связи между числом генотипов и выраженностью депрессии, был рассчитан множественный коэффициент корреляции показателя суицидального риска (общий суицидальный риск в течение жизни) с выраженностью депрессии и суммарным числом полиморфных генотипов (Рис. 2).

Обсуждение результатов

Результаты генотипирования по отдельным локусам не соответствуют уравнению Харди-Вайнберга (Табл. 2). Это может объясняться тем, что условия для применения закона Харди-Вайнберга (популяция бесконечно большого размера, в которой не действует естественный отбор) в данной работе не соблюдались: небольшая выборка пациентов с отдельно взятым психическим

affect suicidality indirectly through their effect on symptoms of depression, anhedonia and other clinical symptoms (negative, productive), their relationship was further analyzed with these indicators, as well as the relationship between these indicators.

Considering the presence of significant correlations of suicidality indicators (C-SSRS) with the number of polymorphic genotypes and with the severity of depression (CDRS), but at the same time the absence of a correlation between the number of genotypes and the severity of depression, a multiple correlation coefficient of the suicide risk indicator was calculated (total suicide risk during life) with the severity of depression and the total number of polymorphic genotypes (Fig. 2).

The discussion of the results

The results of genotyping for individual loci do not correspond to the Hardy-Weinberg equation (Table 2). This may be explained by the fact that the conditions for applying the Hardy-Weinberg law (a population of infinitely large size in which natural selection does not act) were not met in this study: a small sample of patients with a single mental disorder, to the development of which the individual genotypes studied may contribute, that is, they are a factor that changes the genetic structure of the sample. According to JL Royo et al. (2021), deviation from the Hardy-Weinberg distribution among patients in case-control studies may be explained by the association of the phenotype being studied with the genetic factor being studied [22].

The presence of each of the studied genetic polymorphic homozygous genotypes makes a statistically insignificant contribution to the parameters of suicidality (Fig. 1). This may be explained by the fact that the studied genetic factors are not mutations, but rather widespread polymorphisms in the population that affect to varying degrees the functions of individual enzymes and proteins (receptors, enzymes), but do not disable these functions. The influence of these polymorphisms on biochemical

расстройством, в развитие которого отдельные изученные генотипы могут вносить вклад, то есть являются фактором, меняющим генетическую структуру выборки. Согласно J.L. Roуо и соавт. (2021), отклонение от распределения Харди-Вайнберга среди пациентов в исследованиях типа случай-контроль может объясняться ассоциацией изучаемого фенотипа с изучаемым генетическим фактором [22].

Носительство каждого из изученных генетических полиморфных гомозиготных генотипов вносит вклад в параметры суицидальности статистически не значимо (Рис. 1). Это может объясняться тем, что изученные генетические факторы являются не мутацией, а широко распространёнными в популяции полиморфизмами, влияющими в различной степени на функции отдельных ферментов и белков (рецепторов, ферментов), но не выключающими эти функции. Влияние этих полиморфизмов на биохимические процессы может быть сопряжено со средовыми факторами (поступление субстратов – витаминов В₉ и В₁₂ – с пищей), а также функцией сопряжённых ферментов. Кроме того, имеющийся размер выборки является малым для исследований ассоциаций полиморфных генетических локусов с фенотипическими признаками. При этом анализ Рис. 1 позволяет отметить общую тенденцию для всех локусов, кроме RFC1: у носителей полиморфных аллелей в гомозиготной форме показатели, измеренные с помощью шкалы C-SSRS, более выражены, чем у носителей нормальных («диких») генотипов и гетерозигот. Исключение составляет локус RFC1, носители разных генотипов которого обнаруживают противоположную тенденцию. Это может быть связано с тем, что согласно отдельным источникам литературы, транскрипта этого гена в головном мозге относительно мало [23]. Кроме того, известное генетическое заболевание, связанное с нарушением транспорта фолатов в ЦНС (церебральная фолатная недостаточность), ассоциировано с недостаточностью другой транспортной системы – фолатным рецептором альфа [24]. При этом путь, связанный с RFC1, отвечает за транспорт фолиевой кислоты, используемой при лечении данного состояния [25]. Таким образом, путь поступления фолатов в ЦНС, связанный с RFC1, вероятно, является резервным, что позволяет предполагать, что снижение функции этого пути у носителей полиморфного аллеля не только не препятствует поступлению основной метаболически активной формы фолатов в ЦНС (5-метилтетрагидрофолата), но может активизировать основной путь за счет снижения конкуренции за фолаты сыворотки кро-

processes may be associated with environmental factors (supply of substrates - vitamins B₉ and B₁₂ – with food), as well as the function of conjugated enzymes. In addition, the available sample size is small for studies of associations of polymorphic genetic loci with phenotypic traits. At the same time, the analysis of Fig. 1 allows us to note a general trend for all loci except RFC1: in carriers of polymorphic alleles in homozygous form, indicators measured using the C-SSRS scale are more pronounced than in carriers of normal (“wild”) genotypes and heterozygotes. The exception is the RFC1 locus, carriers of different genotypes of which exhibit the opposite tendency. This may be due to the fact that, according to some literature sources, there is relatively little transcript of this gene in the brain [23]. In addition, a well-known genetic disease associated with impaired transport of folates in the central nervous system (cerebral folate deficiency) is associated with a deficiency of another transport system, the folate receptor alpha [24]. In this case, the pathway associated with RFC1 is responsible for the transport of folinic acid, used in the treatment of this condition [25]. Thus, the pathway of folate entering the CNS associated with RFC1 is likely to be a reserve one, which suggests that a decrease in the function of this pathway in carriers of the polymorphic allele not only does not prevent the entry of the main metabolically active form of folate into the CNS (5-methyltetrahydrofolate) but may activate the main pathway by reducing competition for serum folate [26].

The correlation analysis of the association of the number of polymorphic homozygous genotypes of the folate metabolic pathway with manifestations of suicidality is consistent with our hypothesis that the cumulative influence of several genetic factors involved in the common metabolic pathway will have a more significant impact on phenotypic manifestations than a single genetic locus. The proposed model for a comprehensive assessment of genetic

ви [26].

Проведённый корреляционный анализ ассоциации числа полиморфных гомозиготных генотипов фолатного метаболического пути с проявлениями суицидальности согласуется с выдвинутой нами гипотезой, о том, что кумулятивное влияние нескольких генетических факторов, вовлеченных в общий метаболический путь, будет оказывать более существенное влияние на фенотипические проявления, чем отдельно взятый генетический локус. Предложенную модель комплексной оценки генетических факторов фолатного обмена после репликации на новой выборке пациентов с шизофренией можно будет использовать в генетическом консультировании для оценки суицидального риска у пациентов с шизофренией. Учитывая, что нарушения обмена фолатов не являются специфичными для шизофрении, данную модель можно протестировать на выборках пациентов с другими психическими расстройствами (большая депрессия, БАП, РАС, ПРЛ и другие).

Связь показателей шкалы C-SSRS с выраженностью депрессии (CDRS) согласуется с опубликованными ранее данными о тесной связи депрессивного и суицидального фенотипов [5, 6]. Наличие депрессивной симптоматики при шизофрении ранее обозначалось другими авторами как один из факторов риска суицида при этом заболевании [27]. Также полученные нами данные об ассоциации показателей суицидальности с выраженностью симптомов шизофрении (шкалы продуктивной симптоматики и общей психопатологии PANSS) согласуются с данными, приведенными в обзоре К. Ног и М. Тейлор (2010), о том, что активные галлюцинаторно-бредовые симптомы и отсутствие критики являются факторами риска суицида [27].

Обращает на себя внимание отсутствие связи генетических показателей (суммарного носительства полиморфных генотипов) с выраженностью симптомов шизофрении, а также депрессивной симптоматики и ангедонии (Табл. 4). При этом депрессивная симптоматика ассоциирована с показателями шкалы PANSS. Это позволяет предполагать, что актуальные на момент обследования симптомы депрессии, продуктивные симптомы и симптомы шкалы общей психопатологии имеют независимый от изученных генетических факторов вклад в показатели суицидальности.

Генетические факторы могут вносить вклад в суицидальный фенотип не за счёт влияния на актуальные симптомы шизофрении и/или депрессии, а за счёт других механизмов или в периоды времени, отличные от

factors of folate metabolism after replication on a new sample of patients with schizophrenia can be used in genetic counseling to assess suicidal risk in patients with schizophrenia. Considering that folate metabolism disorders are not specific to schizophrenia, this model can be tested on samples of patients with other mental disorders (major depression, bipolar disorder, ASD, BPD, and others).

The relationship between C-SSRS scores and the severity of depression (CDRS) is consistent with previously published data on the close connection between depressive and suicidal phenotypes [5, 6]. The presence of depressive symptoms in schizophrenia was previously identified by other authors as one of the risk factors for suicide in this disease [27]. Also, our data on the association of suicidality indicators with the severity of symptoms of schizophrenia (PANSS scale of productive symptoms and general psychopathology) are consistent with the data presented in the review by K. Hor and M. Taylor (2010), that active hallucinatory-delusional symptoms and the absence of critics are risk factors for suicide [27].

Noteworthy is the lack of connection between genetic indicators (total carriage of polymorphic genotypes) and the severity of symptoms of schizophrenia, as well as depressive symptoms and anhedonia (Table 4).

Moreover, depressive symptoms are associated with PANSS scale scores. This suggests that depressive symptoms, productive symptoms, and symptoms on the general psychopathology scale that were current at the time of examination have a contribution to suicidality rates independent of the genetic factors studied.

Genetic factors may contribute to the suicidal phenotype not through their influence on actual symptoms of schizophrenia and/or depression, but through other mechanisms or at time periods other than when the patient was assessed. This is consistent with the data of R. Dutta et al. (2017) that the genetic

момента обследования пациента. Это согласуется с данными R. Dutta и соавт. (2017) о том, что генетический компонент, ассоциированный с суицидальными мыслями, может быть независимым от депрессии фактором [28]. Кроме того, генетические эпидемиологические исследования указывают на специфическую генетическую компоненту суицидальных попыток, которая частично отличается от генетической компоненты собственно психических заболеваний [29]. Два крупномасштабных эпидемиологических исследования близнецов среди взрослых, проведенных в Австралии и США, показали наличие наследуемости суицидальных мыслей в течение жизни как части особого фенотипа суицидального спектра [30, 31, 32].

Другое важное объяснение несогласованности между клиническими факторами, ассоциированными с показателями суицидальности, и изученными генетическими факторами может объясняться различными временными окнами действия этих факторов. Генетические факторы оказывают свой эффект, начиная с самых ранних периодов онтогенеза, тогда как клинические факторы отражают лишь текущее состояние пациента в момент обследования. Согласно данным A. Bani-Fatemi с соавт. (2018), аномальные эпигенетические модификации, вызванные дисфункцией активности ферментов во время беременности, такие как гипометилирование ДНК, всё чаще признаются имеющими долгосрочные последствия в отношении развития суицидального поведения [33]. Научные данные подтверждают, что гипометилирование ДНК может увеличивать коэффициент мутаций и вызывать нестабильность хромосом с последствиями для развития нервной системы за счёт влияния на дофаминергические и серотонинергические системы, что может повышать риск суицидального поведения в более позднем возрасте [34]. Фолатный обмен является одним из важнейших участников процессов метилирования и представляется непосредственным донором метильных групп, в том числе для осуществления эпигенетической регуляции генома [35, 36].

Таким образом, можно предположить, что кумулятивное влияние генетических факторов фолатного обмена осуществляется посредством дизонтогенетических нарушений в раннем онтогенезе, которые впоследствии могут проявляться суицидальным фенотипом.

Ограничения.

Полученные в рамках данного исследования ассоциации требуют дальнейшей репликации для проверки предиктивной способности изученной генетической

component associated with suicidal ideation may be a factor independent of depression [28]. In addition, genetic epidemiological studies point to a specific genetic component of suicide attempts, which is partly different from the genetic component of mental illness itself [29]. Two large-scale epidemiological studies of adult twins conducted in Australia and the United States have shown the existence of lifetime heritability of suicidal ideation as part of a distinct suicide spectrum phenotype [30, 31, 32].

Another important explanation for the inconsistency between clinical factors associated with suicidality rates and the genetic factors studied may be due to the different time windows of action of these factors. Genetic factors have their effect starting from the earliest periods of ontogenesis, while clinical factors reflect only the current condition of the patient at the time of examination. According to A. Bani-Fatemi et al. (2018), abnormal epigenetic modifications caused by dysfunctional enzyme activity during pregnancy, such as DNA hypomethylation, are increasingly recognized as having long-term consequences in relation to the development of suicidal behavior [33]. Scientific evidence supports that DNA hypomethylation may increase mutation rates and cause chromosome instability with neurodevelopmental consequences through effects on dopaminergic and serotonergic systems, which may increase the risk of suicidal behavior in later life [34]. Folate metabolism is one of the most important participants in methylation processes and appears to be a direct donor of methyl groups, including for epigenetic regulation of the genome [35, 36].

Thus, it can be assumed that the cumulative influence of genetic factors of folate metabolism is carried out through dysontogenetic disorders in early ontogenesis, which can subsequently manifest themselves as a suicidal phenotype.

Restrictions.

The associations obtained in this study require further replication to test the predictive ability of the studied ge-

панели в отношении показателей суицидальности, что является задачей следующего этапа нашего исследования.

Заключение

Таким образом, суммарное носительство полиморфных гомозиготных генотипов в локусах одноуглеродного метаболизма может оказывать кумулятивный эффект на показатели суицидальности при шизофрении независимо от актуального психического статуса. Полученные результаты требуют репликации в независимой выборке.

netic panel in relation to suicidality indicators, which is the task of the next stage of the study.

Conclusion

Thus, the total carriage of polymorphic homozygous genotypes at one-carbon metabolism loci may have a cumulative effect on suicidality rates in schizophrenia, regardless of the current mental status. The results obtained require replication in an independent sample.

Литература / References:

- Zaheer J., Jacob B., de Oliveira C., et al. Service utilization and suicide among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia research*. 2018; 202: 347–353. DOI: 10.1016/j.schres.2018.06.025
- Li Q.S., Shabalin A.A., DiBlasi E., et al. Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behavior. *Molecular psychiatry*. 2023; 28 (2): 891–900. DOI: 10.1038/s41380-022-01828-9.
- Zai C.C., de Luca V., Strauss J., et al. Genetic factors and suicidal behavior. In Y. Dwivedi (Ed.), *The neurobiological basis of suicide*. CRC Press / Taylor & Francis, 2012.
- Krynicky C.R., Uptegrove R., Deakin J.F.W., et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2018; 137 (5): 380–390. DOI: 10.1111/acps.12873
- Sokero T.P., Melartin T.K., Rytsälä H.J., et al. Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003; 64 (9): 1094–1100. DOI: 10.4088/jcp.v64n0916
- Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders - who, when, and why? *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 2014; 59 (3): 120–130. DOI: 10.1177/070674371405900303
- Shen H., Gelaye B., Huang H., et al. Polygenic prediction and GWAS of depression, PTSD, and suicidal ideation / self-harm in a Peruvian cohort. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45 (10): 1595–1602. DOI: 10.1038/s41386-020-0603-5
- Mullins N., Bigdeli T.B., Børglum A.D., et al. GWAS of suicide attempt in psychiatric disorders and association with major depression polygenic risk scores. *Am J Psychiatry*. 2019; 176 (8): 651–660. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18080957
- Yadav U., Kumar P., Gupta S., et al. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian journal of psychiatry*. 2016; 20: 41–51. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.02.002
- Wu Y.L., Ding X.X., Sun Y.H., et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: An updated meta-analysis of 26 studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 46: 78–85. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.06.015
- Wan L., Li Y., Zhang Z., et al. Methylene tetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational psychiatry*. 2018. 8 (1): 242. DOI: 10.1038/s41398-018-0276-6
- Gibbons R.D., Hur K., Lavigne J.E., et al. Association between folic acid prescription fills and suicide attempts and intentional self-harm among privately insured us adults. *JAMA psychiatry*. 2022; 79 (11): 1118–1123. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2990
- Liu J.H., Zhu C., Zheng K., et al. MTHFR Ala222Val polymorphism and clinical characteristics confer susceptibility to suicide attempt in chronic patients with schizophrenia. *Scientific reports*. 2020; 10 (1): 5008. DOI: 10.1038/s41598-020-57411-1
- Kempisty B., Sikora J., Lianeri M., et al. MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatric genetics*. 2007; 17 (3): 177–181. DOI: 10.1097/YPG.0b013e328029826f
- Lajin B., Alhaj Sakur A., Michati R., et al. Association between MTHFR C677T and A1298C, and MTRR A66G polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in a Syrian study cohort. *Asian J. Psychiatry*. 2012; 5 (2): 144–149. DOI: 10.1016/j.ajp.2012.03.002
- Clelland J.D., Read L.L., Smeed J., et al. Regulation of cortical and peripheral GCH1 expression and biopterin levels in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry research*. 2018; 262: 229–236. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.02.020
- Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z., et al. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2011; 39 (2): 330–338. DOI: 10.1093/schbul/sbr150
- Жилыева, Т.В., Сергеева, А.В., Благоданова, А.С. и соавт. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении: генетические и терапевтические аспекты. *Нейрохимия*. 2019; 36 (2): 91–100. [Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blagodarova A.S., et al. One-carbon metabolism disorders in schizophrenia: genetic and therapeutic aspects. *Neurochemical Journal*. 2019; 36 (2): 91–100.] (In Russ) DOI: 10.1134/S1027813319020158
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13 (2): 261–276. DOI: 10.1093/schbul/13.2.261

20. Addington D., Addington J., Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl.* 1993; 22: 39-44.
21. Snaith R.P., Hamilton M., Morley S., et al. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995; 167 (1): 99-103. DOI: 10.1192/bjp.167.1.99
22. Royo J.L. Hardy weinberg equilibrium disturbances in case-control studies lead to non-conclusive results. *Cell Journal.* 2021; 22 (4): 572-574. DOI: 10.22074/cellj.2021.7195
23. Whetstone J.R., Flatley R.M., Matherly L.H. The human reduced folate carrier gene is ubiquitously and differentially expressed in normal human tissues: identification of seven non-coding exons and characterization of a novel promoter. *The Biochemical Journal.* 2002; 367 (Pt 3): 629-640. DOI: 10.1042/BJ20020512
24. Papadopoulou M.T., Dalpa E., Portokalas M., et al. Cerebral folate deficiency in two siblings caused by biallelic variants including a novel mutation of FOLR1 gene: Intrafamilial heterogeneity following early treatment and the role of ketogenic diet. *JIMD reports.* 2021; 60 (1): 3-9. DOI: 10.1002/jmd2.12206
25. Serrano M., Pérez-Dueñas B., Montoya J., et al. Genetic causes of cerebral folate deficiency: clinical, biochemical and therapeutic aspects. *Drug discovery today.* 2012; 17 (23-24): 1299-1306. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.07.008
26. Matherly L.H., Wilson M.R., Hou Z. The major facilitative folate transporters solute carrier 19A1 and solute carrier 46A1: biology and role in antifolate chemotherapy of cancer. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals.* 2014; 42 (4): 632-649. DOI: 10.1124/dmd.113.055723
27. Hor K., Taylor M. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England).* 2010; 24 (4 Suppl): 81-90. DOI: 10.1177/1359786810385490
28. Dutta R., Ball H.A., Siribaddana S.H., et al. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. *Psychological Medicine.* 2017; 47 (14): 2438-2449. DOI: 10.1017/S0033291717000940
29. Brent D.A., Melhem N. Familial transmission of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 2008; 31 (2): 157-177. DOI: 10.1016/j.psc.2008.02.001
30. Statham D.J., Heath A.C., Madden P.A.F., et al. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychological Medicine.* 1998; 28: 839-855.
31. Fu Q., Heath A.C., Bucholz K.K., et al. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychological Medicine.* 2002; 32: 11-24.
32. Schosser A., Butler A.W., Ising M., et al. Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression. *PLoS ONE.* 2011; 6: e20690
33. Bani-Fatemi A., et al. Epigenome-wide association study of suicide attempt in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2018; 104: 192-197. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.011
34. Giner L., Blasco-Fontecilla H., De La Vega D., et al. Cognitive, emotional, temperament, and personality trait correlates of suicidal behavior. *Curr Psychiatry Rep.* 2016; 18: 102. DOI: 10.1007/s11920-016-0742-x
35. Clare C.E., Brassington A.H., Kwong W.Y., et al. One-carbon metabolism: linking nutritional biochemistry to epigenetic programming of long-term development. *Annual review of animal biosciences.* 2019; 7: 263-287. DOI: 10.1146/annurev-animal-020518-115206
36. McKay J.A., Williams E.A., Mathers J.C. Folate and DNA methylation during in utero development and aging. *Biochemical Society transactions.* 2004; 32 (Pt 6): 1006-1007. DOI: 10.1042/BST0321006

CUMULATIVE EFFECT OF GENETIC FACTORS OF FOLATE METABOLISM ON SUICIDALITY INDICATORS IN SCHIZOPHRENIA

T.V. Zhilyaeva, E.D. Kasyanov,
O.M. Chekanina, G.E. Maso

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia; bizet@inbox.ru
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract:

Suicide is one of the most common causes of premature death in patients with schizophrenia. There are several prerequisites for this: some genetic risk factors for suicide are common to genetic risk factors for schizophrenia; Patients with schizophrenia are more likely than the general population to experience depression, the association of which with suicidality has been confirmed in numerous studies. Suicide is a complex multifactorial behavioral phenotype that is associated with a large number of genetic and environmental factors. Hypothetically, disorders of folate metabolism, including genetic factors affecting folate metabolism, may contribute to the development of depressive symptoms and suicidality in schizophrenia. Genetic polymorphism of the key enzyme of folate metabolism, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677 C>T), is a risk factor for both schizophrenia and depression. At the same time, there are studies demonstrating the connection between folate deficiency and the risk of suicide and the connection of this genetic factor with the presence of a suicide attempt in schizophrenia. At the same time, a number of other genetic factors of folate metabolism, the influence of which on folate metabolism and the development of pathology has been confirmed outside the context of this topic, have not yet been studied from the point of view of their influence on suicidality in schizophrenia. *The aim of this work* was to study the association of combined carriage of polymorphic variants in folate

metabolism genes with suicidality and depressive symptoms in schizophrenia. *Materials and methods:* in 119 patients with schizophrenia, the carriage of alleles in 10 polymorphic loci associated with folate metabolism was studied using real-time PCR. Patients were assessed clinically using the Columbia Suicide Risk Scale, the Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, the Calgary Depression in Schizophrenia Scale, and the Sniht-Hamilton Anhedonia Scale, blinded to laboratory results. *Results:* 9 out of 10 studied genetic factors were weakly associated with indicators of suicidal risk, however, the total number of polymorphic genotypes and the total allelic load for 9 out of 10 studied loci makes a statistically highly significant contribution to most indicators of suicidality. The severity of depression and the PANSS scale of productive symptoms and general psychopathology in patients is also associated with indicators of suicidal risk, but the genetic factor is not associated with clinical indicators at the time of examination. It is likely that the clinical and genetic factors studied in this work make independent contributions to suicide risk in schizophrenia. *Conclusion:* The total carriage of polymorphic homozygous genotypes at one-carbon metabolism loci may have a cumulative effect on suicidality rates in schizophrenia, regardless of the actual mental status, which requires replication in further studies.

Keywords: schizophrenia, suicide, depression, folate metabolism, genetic polymorphism

Вклад авторов:

Т.В. Жилиева: написание текста и редактирование рукописи, статистическая обработка, набор материала;

Е.Д. Касьянов: подготовка данных для статистической обработки, написание текста рукописи, статистическая обработка;

О.М. Чеканина: лабораторные исследования;

Г.Э. Мазо: разработка дизайна, руководство проектом, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions:

T.V. Zhilyaeva: writing the text and editing the manuscript, statistical processing, a set of material;

E.D. Kasyanov: preparation of data for statistical processing, writing the text of the manuscript, statistical processing;

O.M. Chekanina: laboratory tests;

G.E. Maso: design development, project management, editing of the manuscript text.

Финансирование: грант РФФИ № 23-15-00347 «Модели прогноза высокого риска суицида у пациентов с психическими расстройствами на основе комплексного анализа взаимодействия генома и неблагоприятного детского опыта».

Financing: RNF grant No. 23-15-00347 "Models for predicting high risk of suicide in patients with mental disorders based on a comprehensive analysis of the interaction of the genome and adverse childhood experiences."

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 12.09.2023. Принята к публикации / Accepted for publication: 10.10.2023.

Для цитирования: Жилиева Т.В., Касьянов Е.Д., Чеканина О.М., Мазо Г.Э. Кумулятивное влияние генетических факторов фолатного метаболизма на показатели суицидальности при шизофрении. *Суицидология*. 2023; 14 (3): 51-68. doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-51-68

For citation: Zhilyaeva T.V., Kasyanov E.D., Chekanina O.M., Maso G.E. Cumulative effect of genetic factors of folate metabolism on suicidality indicators in schizophrenia. *Suicidology*. 2023; 14 (3): 51-68. (In Russ / Engl) doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-03(52)-51-68