

Активність фолатного циклу та метаболізм нейромедіаторів у патогенезі нейропсихічних порушень. Огляд літератури. Частина 1



А. А. Шупрович¹, О. В. Зінич¹,
Н. М. Кушнарєва¹, К. П. Комісаренко²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

² Медичний центр «Адоніс-лаб»

Нейропсихічні зміни, які відбуваються під впливом стресових умов та нервово-психічного напруження, можуть визначатися взаємодією між генетичними та екологічними чинниками, що зумовлює формування індивідуальних особливостей людини. Відомо, що стресові чинники, до яких належать умови воєнного стану, неоднаково впливають на різних людей. Індивідуальні реакції на стрес залежать від зовнішніх соціальних чинників, а також від успадкованих особливостей індивіда [1].

Кінцевий фенотип організму визначається сукупністю ознак, сформованих на основі успадкованого генотипу під впливом зовнішніх чинників, що зумовлюють стійкі модифікації експресії генів. Ці епігенетичні модифікації є одним із молекулярних механізмів формування індивідуальних відмінностей, які виявляються в поведінці, психологічній стійкості та здатності до адаптації до несприятливих чинників і впливу довкілля (наприклад, природного та соціального оточення, стресових умов, інфекцій, вживання лікарських препаратів тощо) [2]. Зміни експресії генів спричиняють підвищення ризику розвитку хронічних фізіологічних дисфункцій або

порушення ментального здоров'я. Дослідження взаємозв'язків між генетичними, епігенетичними та зовнішніми чинниками може допомогти визначити природу генетичної дисрегуляції при нервово-психологічних розладах [3].

Нейропсихічні та когнітивні порушення є одним з аспектів вияву дисфункції нервової системи, які можуть негативно впливати на широкий спектр нейрокогнітивних та сенсомоторних здібностей. Порушення пам'яті, когнітивний дефіцит і деменція поступово знижують потенціал соціального, особистого та біологічного життя [4, 5].

Монокарбоновий метаболізм — регулятор ключових епігенетичних механізмів нейрогормональної системи

У патогенезі неврологічних розладів важливе місце посідає дисметаболізм нейромедіаторів — потужних гуморальних регуляторів метаболічних шляхів, що впливають на всі ланки метаболічних процесів в організмі на рівні експресії ключових генів відповідних процесів. Метаболізм нейромедіаторів і амінокислот залежить від процесів переносу

Шупрович Анжела Анатоліївна, к. біол. н., ст. наук. співр. E-mail: angelaanat7070@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-7437-0309>; Зінич Олеся Вадимівна, д. мед. н., пров. наук. співр., керівник відділення. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0516-0148>; Кушнарєва Наталія Миколаївна, к. мед. н., ст. наук. співр. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5390-6784>; Комісаренко Катерина Петрівна, лікар-ендокринолог. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6318-755X>

одновуглецевих груп (залишків метилу, формілу), який здійснюється за участі похідних фолієвої кислоти у фолатному циклі. Реакції переметилювання відіграють ключову роль в епігенетичному регулюванні експресії генів специфічних ферментів, виробництві важливих молекул, таких як фосфоліпіди, нуклеотиди, поліаміни, амінокислоти, креатин, нейротрансмітери [6, 7].

Донори метилу (холін, бетаїн, фолієва кислота, метіонін і вітаміни B₆ та B₁₂) мають нейропротекторні функції, будучи критично важливими учасниками одноуглецевого метаболізму. Дисбаланс у вмісті цих елементів у критичні періоди розвитку мозку пов'язаний з епігенетичними змінами в експресії генів, які регулюють нормальну роботу мозку. Установлено зв'язок між дисбалансом у рівнях донорів метилу, епігенетичними змінами та розладами, пов'язаними зі стресом [8].

Монокарбоневий метаболізм включає серію взаємопов'язаних біохімічних шляхів, важливих для нормального функціонування клітин. Серед циклічних процесів провідну роль відіграють цикли метіоніну та фолієвої кислоти, в результаті яких з амінокислоти метіоніну синтезується високоенергетична сполука S-аденозилметіонін (SAM) — універсальний донор метилу для реакцій метилювання гістонів і ДНК, найважливіших епігенетичних механізмів, які регулюють експресію генів і беруть участь у підтримці здоров'я та розвитку хвороб людини [8].

Припускають, що одноуглецевий метаболізм функціонує як ключовий біохімічний канал зв'язку між епігенетичною регуляцією розвитку та зовнішнім середовищем. Міжіндивідуальна варіабельність епігенетичної регуляції генів виникає не лише через генетичні варіанти у відповідних генах, а й через механізми епігенетичної модифікації їхньої активності шляхом диференціального метилювання послідовностей ДНК цих генів [9].

Монокарбоневий метаболізм у межах циклу фолату/метіоніну здійснюється за участі двох основних вітамінів-коферментів для переносу метилу: фолієвої кислоти (B₉, фолат) і кобаламіну (B₁₂). Непрямо оцінити зміни метилювання ДНК та статус фолатного циклу у хворих на цукровий діабет 2 типу можна шляхом визначення балансу між метаболічними біомаркерами: рівнями інгібітора метилювання гомоцистеїну (ГЦ) та універсального донора метильних груп SAM у крові й тканинах, а також інших продуктів фолатного циклу — метіоніну, цистатіоніну, SAM і коферментів — вітамінів групи B.

Реакції метилювання життєво важливі для таких процесів:

- метилювання ДНК, РНК та гістонів є ключовими епігенетичними модифікаціями, які можуть впливати на експресію генів, диференціацію клітин, стабільність і трансляцію РНК. Порушення регуляції цих шляхів може серйозно вплинути на ріст та розвиток організму, стан здоров'я, захворювання;
- метаболізм гомоцистеїну: процес переносу метилу у фолатному циклі є важливим для перетворенні ГЦ на метіонін. Підвищений рівень ГЦ пов'язаний із різними патологіями, зокрема серцево-судинними захворюваннями, що робить цей шлях важливим для загального здоров'я;
- одноуглецевий метаболізм залежить від низки кофакторів, якими є вітаміни групи B (зокрема фолієва кислота, вітамін B₁₂, вітамін B₆). Дефіцит цих вітамінів може порушити метаболічні шляхи та призвести до різних проблем зі здоров'ям;
- антиоксидантний захист: при одноуглецевому метаболізмі синтезується потужний антиоксидант глутатіон. Він допомагає захистити клітини від окисного стресу, нейтралізуючи активні форми кисню;
- синтез фосфоліпідів: метильні групи використовуються в синтезі фосфоліпідів, які є важливими компонентами клітинних мембран;
- виробництво нейромедіаторів: реакції метилювання залучені в синтезі таких нейромедіаторів, як дофамін і серотонін, які виконують важливу роль у нервовій системі, зокрема в регуляції настрою та неврологічного здоров'я. Порушення монокарбоневих метаболізму можуть бути пов'язані з нейродегенеративними процесами, такими як хвороба Альцгеймера й хвороба Паркінсона, оскільки цей шлях пов'язаний із захистом і відновленням нейронів.

Роль порушення метаболізму гомоцистеїну в розвитку нейросудинних уражень і психоемоційних виявів

Гомоцистеїн є сірковмісною амінокислотою, що утворюється в результаті метаболізму метіоніну і цистеїну у межах фолатного циклу, в якому ГЦ може бути повторно метильований до метіоніну (попередника SAM) під дією метаболічних ферментів і кофакторів [10, 11].

Порушення метилювання ГЦ призводить до підвищення його концентрації в сироватці крові (до рівня > 15,0 мкмоль/л) — гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ). Ендотеліотоксичні та нейротоксичні властивості ГЦ можуть провокувати запалення, автоімунну відповідь,

дисфункцію β -клітин і резистентність до інсуліну [12, 13]. Гіпергомоцистеїнемія призводить до виробництва нестабільних нейротоксичних продуктів: гомоцистеїнової та цистеїнсульфінової кислоти. Остання діє як агоніст рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA) і нейротоксично впливає на дофамінергічні нейрони, що також може мати значення в патогенезі депресії [11]. Надлишок ГЦ знижує залежний від SAM синтез катехоламінів (дофаміну, норадреналіну, адреналіну), а також серотоніну (5-HT).

В етіології ГЦ можуть бути задіяні варіації генів, що кодують ключові ферменти у фолатному циклі: метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метіонінсинтази (MTR) і метіонінсинтазоредуктази (MTRR). Відомо, що найпоширеніша мутація гена MTHFR 677 C/T в екзоні 4 (rs1801133) призводить до зниження активності ферменту та підвищення рівня ГЦ у плазмі, особливо в осіб із низьким статусом фолієвої кислоти, що спричиняє ГЦ. Рецесивні мутації гена MTHFR у положенні 677 (TT) можуть знизити активність ферментів фолатного циклу. Пацієнти з гомозиготним генотипом дикого типу (CC) можуть мати менше негативних симптомів, ніж пацієнти з гомозиготним та гетерозиготним генотипами (відповідно TT і CT). Таким чином, одонуклеотидні поліморфізми MTHFR C677T через ГЦ індукують знижений рівень SAM, що призводить до порушення здатності організму до метилювання [6, 7, 14, 15].

Клінічні спостереження показали, що ГЦ як чинник ендотеліальної дисфункції, атерогенезу, протромботичних станів підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, а також нейродегенеративних процесів, пов'язаних із депресією та деменцією. Існують дані, які вказують на причетність зміненого метаболізму ГЦ до розвитку аутизму, шизофренії, депресії, біполярного розладу та хвороби Альцгеймера [16, 17].

В останні десятиріччя виявлено чітку асоціацію між рівнем ГЦ і депресією. У метааналізі 2021 р. [18] показано, що рівень ГЦ був вищим в осіб із депресією порівняно зі здоровими особами (середньозважена різниця 2,53 мкмоль/л, 95 % довірчий інтервал — 1,77, 3,30). Учасники з ГЦ мали вищі шанси на депресію (сукупний ризик — 1,34, 95 % довірчий інтервал — 1,19, 1,52).

Установлено, що більше половини (52 %) пацієнтів із тяжкою депресією мали підвищений рівень ГЦ і низький рівень фолієвої кислоти. Вміст ГЦ особливо великий у пацієнтів із шизофренією, навіть за відсутності в раціоні дефіциту фолієвої кислоти або вітаміну B₁₂ [19].

Повідомляють про випадок ГЦ із дефіцитом вітаміну B₁₂ у 16-річної пацієнтки з характерним депресивним розладом. Клінічний стан хворої поліпшився вже через тиждень лікування селективним інгібітором серотоніну в поєднанні з парентеральними ін'єкціями вітаміну B₁₂ [20].

Численні дослідження показали, що рівні ГЦ були підвищені в пацієнтів із гострою та хронічною шизофренією. Так, у перехресному популяційному дослідженні 2020 р. виявлено зв'язок між індексом маси тіла, рівнем ГЦ і клінічними симптомами в китайських пацієнтів із хронічною шизофренією [21].

Зв'язок між ГЦ і зниженням когнітивних функцій, порушеннями мозкового кровообігу, деменцією або хворобою Альцгеймера був позитивним у більшості ретроспективних та проспективних досліджень. У Сполучених Штатах і Канаді після впровадження збагачення зернових продуктів фолієвою кислотою в 1998 р. спостерігали зростання середніх концентрацій фолієвої кислоти та зниження вмісту гомоцистеїну в крові, що супроводжувалося зменшенням смертності від інсульту в наступні 4 роки [14].

Дослідження 2020 р. за участю 89 дітей і підлітків з депресією, показало, що підвищений рівень ГЦ, а також дефіцит або недостатність вітаміну B₁₂ можуть брати участь у патогенезі депресії. Виявлена позитивна кореляція між тяжкістю депресії та гомоцистеїном і негативна кореляція з вітаміном B₁₂. Отже, гомоцистеїн, вітамін B₁₂ і фолієва кислота — сполуки, залучені в одновуглецевий метаболізм та пов'язані з психічними розладами, зокрема з депресією в дорослому віці [20].

Шляхи трансметилювання та метаболізм нейромедіаторів у патогенезі нейропсихічних розладів

У розвитку нейропсихічних дисфункцій ключову роль відіграє метаболізм неврологічно активних сполук — нейромедіаторів (серотоніну, дофаміну, катехоламінів, мелатоніну), які синтезуються в результаті багатоступеневих процесів перетворення циклічних амінокислот (триптофану, тирозину, фенілаланіну). Для багатьох із цих реакцій необхідний перенос одновуглецевої групи — метилу, головним донором якої є фолатний цикл. Ферменти, що контролюють виробництво і баланс нейромедіаторів, використовують як кофактори фолати, які відновлюються у фолатному циклі.

У біосинтезі катехоламінів, мелатоніну та тиронінів ключову роль відіграють гідроксилази, які

мають кофактором тетрагідробіоптерин (ТГБП, ВН4). Останній є незамінним кофактором гідроксилаз ароматичних амінокислот (фенілаланінгідроксилази, тирозингідроксилази і триптофангідроксилази), що каталізують важливі реакції в синтезі моноамінів (дофаміну, серотоніну, норадреналіну).

Дефіцит ВН4 — це група з шести рідкісних нейрометаболических розладів, що характеризуються недостатнім синтезом дофаміну та серотоніну внаслідок порушення біосинтезу або рециркуляції ВН4. Гіперфенілаланінемія є першою діагностичною ознакою дефіциту ВН4. Міжнародною робочою групою з розладів, пов'язаних із нейромедіаторами (iNTD), розроблено рекомендації, згідно з якими раннє введення попередників нейромедіаторів є доцільним для поліпшення рухової та когнітивної функції при виявленні гіперфенілаланінемії [23].

Порушення утворення або відновлення ВН4 унаслідок дефекту ферменту дигідроптеридинредуктази (ДГПР) є каузальним чинником однієї з форм фенілкетонурії. Через недостатність ДГПР порушується регенерація активної форми В4, яка є донором електронів у згаданих реакціях гідроксилювання ароматичних амінокислот. Недостатність ДГПР — генетичний розлад, спричинений мутаціями гена *QDPR*, що порушує роботу ферменту 6,7-ДГПР, який відповідає за регенерацію ВН4.

Установлено, що біосинтез ВН4 був зниженим у пацієнтів з афективними розладами. Значна позитивна кореляція виявлена між фолатом у плазмі та біоптерином у сечі. Припускають, що дефіцит фолієвої кислоти може порушувати синтез ВН4 — кофактора, необхідного для синтезу 5-НТ та інших моноамінів, які беруть участь у патогенезі афективних розладів [24].

Важливим попередником у біосинтезі неврологічно активних сполук (серотоніну та мелатоніну) є циклічна амінокислота **триптофан** [25].

Існують два основні біохімічні шляхи перетворення триптофану:

- серотоніновий шлях, за яким метаболізується близько 1 % загальної кількості триптофану в організмі, з утворенням кінцевого продукту — серотоніну;
- кінуреніновий шлях (КШ), за яким метаболізується 95—99 % ендogenous триптофану.

Серотоніновий шлях метаболізму триптофану починається з гідроксилювання амінокислоти до 5-окситриптофану, який під дією ферменту триптофан-гідроксилази перетворюється на біологічно активний амін серотонін (5-гідрокситриптамін, 5-НТ)

[26]. Останній у результаті послідовних реакцій карбоксилювання та метилювання може перетворитися на мелатонін.

Серотонінергічна нейромедіаторна система є однією з найактивніших функціональних нейротрансмітерних систем, що реалізує багато фізіологічних ефектів і бере участь у патогенезі та синдромотворенні різних патологічних станів. Установлено, що порушення обміну серотоніну, зокрема його низький рівень у певних ділянках мозку, впливає на патогенез депресивних і тривожних станів, неврозів, шизофренії, алкоголізму, наркоманії та інших психічних розладів. Низький вміст серотоніну спричиняє в людини агресивну поведінку та озлобленість і характерні для депресії та неврозів симптоми.

Серотонін разом із норадреналіном і γ -аміномасляною кислотою (ГАМК) є одним із трьох основних нейромедіаторів, пов'язаних із тривогою. Наприклад, пацієнти, які переживали травматичний стрес, мали хронічно низький рівень серотоніну та змінений вміст дофаміну, що призводило до ангедонії, апатії, порушення уваги та моторних дефіцитів (за низького рівня), а також до психотичних симптомів або збудження (за високого рівня) [27].

Циклічні амінокислоти **фенілаланін** і **тирозин** під впливом відповідних гідроксилаз перетворюються на 3,4-діоксифенілаланін (ДОФА), який метаболізується двома шляхами, що ведуть до утворення катехоламінів або мелатонінів. Після окисного декарбоксилювання (за участі аскорбінової кислоти) з ДОФА утворюється дофамін — попередник норадреналіну, останній шляхом метилювання (за участі SAM) утворює адреналін (епінефрин). За другим шляхом через послідовність реакцій із хінонами утворюються мелатоніни.

Кінуреніновий шлях катаболізму триптофану останнім часом привертає дедалі більше уваги, оскільки очевидним є його зв'язок із запаленням, імунною системою та неврологічними розладами. Це основний шлях метаболізму триптофану, який окиснюється індолеамін-2,3-діоксигеназою до низки сполук, що можуть активувати, блокувати або модулювати звичайні рецептори нейромедіаторів. Кінуреніновий шлях продукує низку життєво важливих біологічно активних метаболітів, зокрема кінцевий продукт — NAD^+ , необхідний для окисно-відновних клітинних процесів. Про роль КШ у нейромодуляції свідчить те, що його активність корелює зі станом хвороби або когнітивною функцією при неврологічних та психічних розладах.

Біологічне значення КШ полягає у наступному:

1) виснаження триптофану та генерація кінуренінів відіграють ключову модуляторну роль в імунній відповіді;

2) деякі кінуреніни, такі як хінолінова кислота (QUIN), 3-гідроксикінуренін і кінуренова кислота (KYNA), є нейроактивними сполуками [28].

Продукт КШ — хінолінова кислота має нейротоксичні, прозапальні та прооксидантні властивості, є агоністом рецепторів N-метил-D-аспартату, тоді як кінуренова кислота, навпаки, виявляє нейропротекторну й антиоксидантну активність, будучи антагоністом глутаматних рецепторів [29, 30].

Порушення, що впливають на КШ, можуть бути первинними (генетичного походження) або вторинними (унаслідок запальних станів) [25]. Периферичне запалення може призвести до накопичення кінуреніну в мозку, що пов'язано з великим депресивним розладом, біполярним розладом та шизофренією. Дисфункція цього шляху не лише спричиняє дисбаланс метаболітів (QUIN і KYNA), а й впливає на синтез серотоніну та мелатоніну [31, 32].

Зміщення метаболічного шляху триптофану в бік кінуренової кислоти із супутнім накопиченням кінуреніну та проміжних метаболічних продуктів може бути спричинене дефіцитом деяких ферментів на КШ, зокрема кінуренін-3-монооксигенази та індолеамін-2,3-діоксигенази, пов'язаним із генетичним поліморфізмом та/або впливом цитокінів [33].

Дисфункціональні стани окремих етапів КШ описані для низки розладів. Наприклад, дефіцит кінуренін-3-монооксигенази був пов'язаний із захворюваннями головного мозку (шизофренія) і печінки. Зазвичай ці розлади спричинені блокадою деяких ферментів на КШ та/або генетичними поліморфізмами, що вражають відповідні гени [25, 34]. Вчені досліджують роль дисрегуляції цього шляху в старінні, нейродегенеративних захворюваннях, психічних розладах, розладах соматичних симптомів і синдромі хронічної втоми [30, 35].

На підставі результатів метааналізу [31] повідомили, що пацієнти з розладами настрою характеризуються більшою величиною співвідношення QUIN/KYNA, ніж особи без афективних розладів, тобто при психічних захворюваннях відбувається переключення метаболізму триптофану із серотонінового шляху на кінуреніновий. В іншому дослідженні виявлено більший коефіцієнт QUIN/піколінова кислота в спинномозковій рідині 137 пацієнтів, які демонстрували суїцидальну поведінку, порівняно зі значеннями

в 71 здорової особи. Це спостереження автори пояснили зниженням вмісту альтернативного метаболіту КШ — піколінової кислоти, яка протидіє нейротоксичній дії хінолінової кислоти [36]. Дослідження показали, що QUIN або її Fe-хелат беруть участь у дегенерації дофамінергічних нейронів у чорній субстанції (SN) пацієнтів із хворобою Паркінсона, за якої дегенерація SN у поєднанні з відкладанням заліза є однією з ключових характеристик [37].

Рівень хінолінової кислоти асоціюється з нейрозапаленням. Виявлена кореляція між вмістом QUIN і прогресуванням хвороби Альцгеймера. Припускають, що периферичні моноцити з підвищеним рівнем QUIN у пацієнтів із хворобою Альцгеймера можуть проникати в мозок і спричиняти ексайтотоксичність [38].

ВИСНОВКИ

Молекулярно-генетичні та метаболомічні дослідження, проведені в останні десятиліття, показали, що монокарбоневий метаболізм, в якому здійснюється транспорт одновуглецевих фрагментів (метилу, формілу) за участі відповідних ферментативних циклів і кофакторів, є ключовою ланкою в утворенні низькомолекулярних біологічно активних сполук. Ці сполуки через процеси метилювання беруть участь у регулюванні експресії генів багатьох ключових ферментів, які відповідають за метаболізм амінокислот (метіоніну, триптофану, фенілаланіну) з утворенням нейромедіаторів, деяких гормонів та енергоносіїв. Підтримання нормального балансу між цими процесами є передумовою збереження енергетичного та окисно-відновного гомеостазу організму. Зміни метилювання та шляхів метаболізму можуть лежати в основі розвитку патологічних станів та захворювань (кардіометаболічних, судинних, імунних порушень, цукрового діабету, запальних станів, нейродегенеративних та нервово-психічних розладів).

Останніми роками клініцисти, біологи та біохіміки приділяють підвищену увагу циклам фолату/метіоніну та серотоніновому/кінуреніновому шляхам, оскільки надходить все більше даних про їх медичне значення. Існує потреба в дослідженні механізмів, за допомогою яких регулюються дані цикли, особливо шляхи біосинтезу ферментів, залучених до переносу метилу та утворення корисних або токсичних продуктів, що може стати мішенню для розробки нових терапевтичних утручань з метою лікування пов'язаних патологій.

Конфлікту інтересів немає.

Джерело фінансування: бюджетне, за підтримки МОЗ України, № 538, від 01.2022 р.

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідний період».

Декларація з етики. Усі процедури, виконані в дослідженнях із залученням пацієнтів, проведено у відповідності з етичними стандартами закладу щодо клінічної практики і з Гельсінською декларацією 1964 р. з поправками.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — А. А. Шупрович, О. В. Зінич; збір та опрацювання матеріалу — Н. М. Кушнарєва, К. П. Комісаренко; написання тексту — А. А. Шупрович; редагування — О. В. Зінич.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pruneti C, Guidotti S. Need for multidimensional and multidisciplinary management of depressed preadolescents and adolescents: a review of randomized controlled trials on oral supplementations (omega-3, fish oil, vitamin D3). *Nutrients*. 2023;15(10):2306. <https://doi.org/10.3390/nu15102306>.
2. Wu YL, Lin ZJ, Li CC, Lin X, Shan SK, Guo B, Zheng MH, Li F, Yuan LQ, Li ZH. Epigenetic regulation in metabolic diseases: mechanisms and advances in clinical study. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Mar 2;8(1):98. doi: 10.1038/s41392-023-01333-7. PMID: 36864020; PMCID: PMC9981733.
3. Smeeth D, Beck S, Karam EG, Pluess M. The role of epigenetics in psychological resilience. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jul;8(7):620-9. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30515-0.
4. Elsharkawy RE, Abdel AG, Osman MA, et al. Peripheral polyneuropathy and cognitive impairment in type ii diabetes mellitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:627-35. doi: 10.2147/NDT.S284308.
5. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J*. 2021 Oct;32(10):2693-2702. doi: 10.1007/s00192-021-04909-5.
6. Maynard A, Petrova B, Kanarek N. Notes from the 2022 Folate, Vitamin B12, and One-Carbon Metabolism Conference. *Metabolites*. 2023;13(4):486. <https://doi.org/10.3390/metabo13040486>.
7. Kaldygulova L, Ukybassova T, Aimagambetova G, Gaiday A, Tussupkaliyev A. Biological role of folic acid in pregnancy and possible therapeutic application for the prevention of preeclampsia. *Biomedicines*. 2023;11(2):272. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020272>.
8. Bekdash RA. Methyl donors, epigenetic alterations, and brain health: understanding the connection. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 25;24(3):2346. doi: 10.3390/ijms24032346.
9. Clare CE, Brassington AH, Kwong WY, Sinclair KD. One-carbon metabolism: linking nutritional biochemistry to epigenetic programming of long-term development. *Annu Rev Anim Biosci*. 2019 Feb 15;7:263-87. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115206.
10. Oner P, Yilmaz S, Doğan S. High homocysteine levels are associated with cognitive impairment in patients who recovered from COVID-19 in the long term. *J Pers Med*. 2023 Mar 10;13(3):503. doi: 10.3390/jpm13030503.
11. 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.
12. Raina JK, Panjajaliya RK, Dogra V, Sharma S, Anupriya, Kumar P. «Association of MTHFR and MS/MTR gene polymorphisms with congenital heart defects in North Indian population (Jammu and Kashmir): a case-control study encompassing meta-analysis and trial sequential analysis». *BMC Pediatr*. 2022 Apr 25;22(1):223. doi: 10.1186/s12887-022-03227-z. PMID: 35468734; PMCID: PMC9036697.
13. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*. 2006 Mar 14;113(10):1335-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570846. PMID: 16534029.
14. Kovács E, Bereczky Z, Kerényi A, et al. Clinical investigation of hereditary and acquired thrombophilic factors in patients with venous and arterial thromboembolism. *Int J Gen Med*. 2023 Nov 22;16:5425-37. doi: 10.2147/IJGM.S412551. eCollection 2023.
15. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, Iannella R, Tomasi A. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J Clin Lab Anal*. 2021 Jul;35(7):e23798. doi: 10.1002/jcla.23798. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34061414; PMCID: PMC8209953.
16. Sun J, Jiang X, Zhao M, Ma L, Pei H, Liu N, Li H. Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphisms with Mild Cognitive Impairment Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Neurol*. 2021 Sep 18;2021:2962792. doi: 10.1155/2021/2962792. PMID: 34580600; PMCID: PMC8464412.
17. Zhu J, Saikia G, Zhang X, Shen X, Kahe K. One-carbon metabolism nutrients, genetic variation, and diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2024 Mar;48(2):170-83. doi: 10.4093/dmj.2023.0272.
18. Moradi F, Lotfi K, Armin M, Clark CCT, Askari G, Rouhani MH. The association between serum homocysteine and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Invest*. 2021 May;51(5):e13486. doi: 10.1111/eci.13486.
19. Holford P. Depression: The nutrition connection. *Prim Care Ment Health*. 2003;1:9-16.
20. Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2020 Nov;25(4):249-55. doi: 10.1111/camh.12387.

21. Huang Y, Wu K, Li H, Zhou J, Xiong D, Huang X, Li J, Liu Y, Pan Z, Mitchell DT, Wu F, Zhang XY. Homocysteine level, body mass index and clinical correlates in Chinese Han patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 2020 Sep 30;10(1):16119. doi: 10.1038/s41598-020-72934-3. PMID: 32999343; PMCID: PMC7527556.
22. Elmaataoui Z, Belhadga H, Kisra H. The involvement of hyperhomocysteinemia in the development of characterized depressive disorder in children and adolescents. *Eur Psychiatry.* 2023 Mar;66(Suppl 1):S280. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.633.
23. Opladen T, López-Laso E, Cortés-Saladelafont E, Pearson TS, Sivri HS, Yildiz Y, et al.; International Working Group on Neurotransmitter related Disorders (INTD). Consensus guideline for the diagnosis and treatment of tetrahydrobiopterin (BH(4)) deficiencies. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 May 26;15(1):126. doi: 10.1186/s13023-020-01379-8.
24. Ilavská L, Morvová M Jr, Paduchová Z, et al. The kynurenine and serotonin pathway, neopterin and biopterin in depressed children and adolescents: an impact of omega-3 fatty acids, and association with markers related to depressive disorder. A randomized, blinded, prospective study. *Front Psychiatry.* 2024 Feb 13;15:1347178. doi: 10.3389/fpsy.2024.1347178.
25. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(7):719-21. doi: 10.1586/14737175.2015.1049999.
26. Saikarthik J, Saraswathi I, Alarifi A, et al. Role of neuroinflammation mediated potential alterations in adult neurogenesis as a factor for neuropsychiatric symptoms in Post-Acute COVID-19 syndrome-A narrative review. *Peer J.* 2022 Nov 4;10:e14227. doi: 10.7717/peerj.14227.
27. Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry.* 2021 Jan-Mar;35(1):62-3. doi: 10.1016/j.ejpsy.2020.10.004.
28. Badawy AA. Kynurenine pathway and human systems. *Exp Gerontol.* 2020 Jan;129:110770. doi: 10.1016/j.exger.2019.110770.
29. Addae J, Stone T. Quinolinic acid and related excitotoxins: mechanisms of neurotoxicity and disease relevance. In: Kostrzewa, R. M. (eds) *Handbook of Neurotoxicity*. Springer, Cham; 2022. P. 839-860. https://doi.org/10.1007/978-3-031-15080-7_127.
30. Hestad K, Alexander J, Rootwelt H, Aaset J. The Role of tryptophan dysmetabolism and quinolinic acid in depressive and neurodegenerative diseases. *Biomolecules.* 2022 Jul 18;12(7):998. doi: 10.3390/biom12070998.
31. Marx W, McGuinness AJ, Rocks T, et al. The kynurenine pathway in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: a meta-analysis of 101 studies. *Mol Psychiatry.* 2021 Aug;26(8):4158-78. doi: 10.1038/s41380-020-00951-9.
32. Bartoli F, Cioni RM, Calloviini T, Cavaleri D, Crocamo C, Carrà G. The kynurenine pathway in schizophrenia and other mental disorders: Insight from meta-analyses on the peripheral blood levels of tryptophan and related metabolites. *Schizophr Res.* 2021 Jun;232:61-2. doi: 10.1016/j.schres.2021.04.008.
33. Boros FA, Bohár Z, Vécsei L. Genetic alterations affecting the genes encoding the enzymes of the kynurenine pathway and their association with human diseases. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2018 Apr-Jun;776:32-45. doi: 10.1016/j.mrrev.2018.03.001.
34. Pathak S, Nadar R, Kim S, et al. The influence of kynurenine metabolites on neurodegenerative pathologies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 10;25(2):853. doi: 10.3390/ijms25020853.
35. Dogrul BN. Indolamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors as a potential treatment for somatic symptoms. *Med Hypoth.* 2022;160:110777. doi: 10.1016/j.mehy.2022.110777.
36. Brundin L, Sellgren CM, Lim CK, Grit J, Pålsson E, Landén M, Samuelsson M, Lundgren K, Brundin P, Fuchs D, Postolache TT, Traskman-Bendz L, Guillemin GJ, Erhardt S. An enzyme in the kynurenine pathway that governs vulnerability to suicidal behavior by regulating excitotoxicity and neuroinflammation. *Transl Psychiatry.* 2016 Aug 2;6(8):e865. doi: 10.1038/tp.2016.133. PMID: 27483383; PMCID: PMC5022080.
37. Stepanova P, Srinivasan V, Lindholm D, Voutilainen M. Cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) protects against quinolinic acid-induced toxicity in in vitro and in vivo models of Huntington's disease. *Sci Rep.* 2020;10:19045. doi: 10.1038/s41598-020-75439-1.
38. Busse M, Hettler V, Fischer V, et al. Increased quinolinic acid in peripheral mononuclear cells in Alzheimer's dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018;268:493-500. doi: 10.1007/s00406-017-0785-y.

РЕЗЮМЕ

Унаслідок психологічного стресу через війну, якого нині зазнає населення України, у чутливих осіб можуть виникати психосоматичні захворювання. Для ефективного лікування та профілактики важливе значення має розуміння нейрпсихологічних і молекулярних механізмів їх розвитку. Нейрпсихологічні порушення пов'язані зі змінами метаболізму нейромедіаторів, які можуть виявлятися різноманітними психокогнітивними розладами. Зміна балансу нейромедіаторів, таких як серотонін, дофамін тощо, може впливати на пам'ять, увагу, настрої, емоційну регуляцію та інші важливі функції мозку. Індивідуальні особливості нервово-психічного напруження виявляються в унікальних реакціях людини на стресові ситуації та залежать як від психосоціальних чинників, так і від генетичних особливостей. Сукупність ознак, сформованих на основі успадкованого генотипу під впливом зовнішніх чинників, що зумовлюють стійкі епігенетичні модифікації експресії генів, визначають кінцевий фенотип організму. В огляді описано ключові епігенетичні механізми, що регулюють нейрогормональну систему. Процеси, залежні від переносу монокарбонових груп (реакцій переметилювання) у фолатному циклі, відіграють ключову роль у синтезі важливого нейромедіатора — серотоніну, який має вирішальне значення в регуляції настрою та неврологічного здоров'я. Порушення метаболізму гомоцистеїну, пов'язане зі змінами первинної структури та/або експресії генів фолатного циклу, є важливим аспектом розвитку нейросудинних

уражень і психоемоційних порушень. Розглянуто серотоніновий шлях метаболізму амінокислоти триптофану з утворенням нейромедіатора серотоніну, а також кінуреніновий шлях. Останній продукує низку життєво важливих біологічно активних метаболітів, зокрема NAD^+ — ключового коферменту в багатьох біохімічних процесах, особливо з виробництва енергії. Активність кінуренінового шляху в нейромодуляції корелює зі станом хвороби або когнітивною функцією при неврологічних та психіатричних розладах. Останнім часом зростає увага дослідників до вивчення метаболічних циклів, які відіграють ключову роль у розвитку різних патологічних станів і захворювань, зокрема кардіометаболічних, судинних та імунних порушень, цукрового діабету, запальних станів, нейродегенеративних і нервово-психічних розладів.

Ключові слова: метаболізм нейромедіаторів, нейропсихічні порушення, фолатний цикл, мутації генів, епігенетичні модифікації, серотонін, гомоцистеїн, кінуреніновий шлях.

ABSTRACT

Folate cycle activity and neuromediator metabolism in the pathogenesis of neuropsychological disorders. Literature review. Part 1

A. A. Shuprovych ¹, O. V. Zinych ¹,
N. M. Kushnaryova ¹, K. P. Komisarenko ²

¹ SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

² Medical Center «Adonis-Lab»

As a result of the current war psychological stress, the population of Ukraine is under constant pressure that results psychosomatic diseases in sensitive individuals. For the effective treatment and prevention of the neurological disorders, it is important to understand the neuropsychological and molecular mechanisms of their development. These disorders are known to associate with changes in neurotransmitters metabolism, which can manifest themselves in various psychocognitive disorders. A change in the balance of neurotransmitters,

such as serotonin, dopamine and others, can affect memory, attention, mood, emotional regulation and other important brain functions. Individual characteristics of neuropsychiatric stress are manifested in the unique reactions of each person to stressful situations and depend on both psychosocial factors and the genetic characteristics of each person. The final phenotype of the organism is determined by the set of traits which form on the basis of the inherited genotype under the influence of external factors that cause stable epigenetic modifications of gene expression. The presented review describes crucial epigenetic mechanisms that regulate the neurohormonal system. The processes dependent on the transfer of monocarbon groups (remethylation reactions) in the folate cycle play a key role in the synthesis of the important neurotransmitter serotonin, which is crucial for the regulation of mood and neurological health. Disruption of homocysteine metabolism associated with changes in the primary structure and/or expression of folate cycle genes is an important aspect of the development of neurovascular lesions and psychoemotional disorders. The serotonin pathway of tryptophan amino acid metabolism with the formation of the neurotransmitter serotonin, as well as the kynurenine pathway, are considered. The latter produces a number of vital biologically active metabolites, including NAD^+ , a key coenzyme in many biochemical processes, especially energy production. The activity of the kynurenine pathway in neuromodulation correlates with the state of disease or cognitive function in neurological and psychiatric disorders. Recently, researchers have been increasingly focusing on the study of metabolic cycles, which play a key role in the development of various pathological conditions and diseases, including cardiometabolic, vascular and immune disorders, diabetes mellitus, inflammatory conditions, neurodegenerative and neuropsychiatric disorders.

Keywords: neurotransmitter metabolism, neuropsychological disorders, folate cycle, gene mutations, epigenetic modifications, serotonin, homocysteine, kynurenine pathway.

Дата надходження до редакції 12.03.2025 р.

Дата рецензування 01.04.2025 р.

Дата підписання статті до друку 02.05.2025 р.