

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОСИТЕЛЬСТВОМ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА МТНFR677C>T НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Т.В. Жилева¹, А.В. Сергеева², А.С. Благоданова²,
Ю.А. Сучков³, Е.Б. Тришкова⁴, В.В. Шамин³, А.Г. Смирнова³,
Д.С. Татанова³, В.В. Константинова⁴

¹ Нижегородская государственная медицинская академия (НижГМА),
кафедра психиатрии,

² НИИ профилактической медицины НижГМА,

³ Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода,

⁴ Нижегородская областная психиатрическая больница №3

В течение последнего десятилетия в большом количестве работ показано, что у больных шизофренией выявляются различные аспекты нарушений одноуглеродного метаболизма: дефицит фолатов и цианокобаламина, гипергомоцистеинемия, а также полиморфизмы в генах фолатного обмена [4, 5, 26]. В частности, в многочисленных зарубежных исследованиях и мета-анализах показано, что среди больных шизофренией полиморфизм гена МТНFR677C>T встречается достоверно чаще, чем в общей популяции [16, 27, 30, 40, 28]. При гомозиготном носительстве дефектного аллеля T (генотипа МТНFR677TT) вероятность заболевания шизофренией на 36% выше по сравнению с носительством нормального генотипа МТНFR677CC [27]. Полиморфизм МТНFR677C>T включен в список 16 генов-факторов риска шизофрении и 4 генов, имеющих «сильную степень эпидемиологической вероятности» в отношении шизофрении [11].

Носительство дефектного аллеля T полиморфизма МТНFR677C>T, приводит к тому, что снижается эффективность работы фермента обмена фолатов метилентетрагидрофолатредуктазы (далее МТНFR). В результате при обычном пищевом рационе субъект подвержен развитию гипергомоцистеинемии и дефицита метионина. Гипергомоцистеинемия обладает широким спектром токсического действия на ряд органов и тканей, в частности на нейроны головного мозга. Дефицит метионина приводит к недостаточности синтеза некоторых биологически активных веществ, в том числе моноаминовых нейромедиато-

ров. Предполагается, что и гипергомоцистеинемия, и дефицит метионина могут вносить независимый вклад в этиопатогенез шизофрении [4, 5]. Дополнительный прием фолатов и других витаминов группы В может компенсировать имеющиеся биохимические нарушения.

В настоящее время все чаще утверждается, что шизофрения представляет собой группу этиопатогенетически разнородных синдромов [10, 38]. Выделение субпопуляций больных шизофренией, имеющих общие биологические факторы риска (выделение эндофенотипов [17]), приобретает особую значимость с точки зрения возможностей профилактики и этиотропного лечения. К настоящему времени получены сведения о полезности аугментации фолатами в отношении негативной [33] и когнитивной симптоматики [7] шизофрении у носителей нарушений обмена фолатов. В связи с этим представляется целесообразным выявление пациентов с наличием этих нарушений для их коррекции. Лабораторная диагностика гипергомоцистеинемии, гипофолатемии и генетических полиморфизмов достаточно дорогостояща и не всегда доступна в практической психиатрии. Поэтому актуальной представляется разработка скрининговых алгоритмов отбора целевой группы для аугментации. Закономерным в связи с этим является интерес разных авторов к взаимосвязи нарушений метаболизма фолатов с различными аспектами шизофрении (клиническими, гендерными, возрастными и т.д.). Исследований по этой теме проводится достаточно много, но их результаты остаются

противоречивыми. Так, Т.Н. Kim и соавт. не выявили каких-либо клинических отличий пациентов с гипергомоцистеинемией от пациентов с нормальным уровнем гомоцистеина [22]. Однако J.L. Roffman и соавт. показали, что носительство дефектного Т-аллеля МТНFR677 ассоциировано с тяжестью негативной симптоматики [32, 35], выраженностью нарушений исполнительного функционирования [34], а также меньшей выраженностью позитивной симптоматики [31]. Имеются данные о взаимосвязи нарушений обмена фолатов с полом больных шизофренией [36] и отягощенностью семейного анамнеза по психическим расстройствам [24].

Согласно E. Zintzaras, ассоциация генетического полиморфизма МТНFR677С>Т с шизофренией более выражена среди представителей монголоидной расы, чем европеоидной [40]. Исследования, проведенные в Скандинавии, не подтвердили связи между генотипом МТНFR677 и заболеваемостью шизофренией [20]. Японские авторы получили противоречивые результаты и сообщают, что требуются дальнейшие исследования в этой области [39]. Таким образом, имеются географические особенности рассматриваемых взаимосвязей. Вероятно, они обусловлены взаимодействием рассматриваемого полиморфизма с другими факторами риска шизофрении, а также особенностями питания в разных регионах. В России аналогичных исследований не проводилось, хотя существуют указания на высокую распространенность дефицита витаминов группы В среди населения. Это говорит об актуальности изучения данной темы в российских выборках больных шизофренией.

В связи с этим **целью** настоящего исследования был сравнительный анализ сведений, полученных из медицинской документации, об особенностях клиники и течения шизофрении у носителей дефектного аллеля МТНFR677Т (генотипов СТ/ТТ) и нормального генотипа МТНFR677СС.

Материалы и методы

У 150 пациентов с диагнозом шизофрения (75 муж. и 75 жен.) в стационарах Клинической психиатрической больницы №1 г. Н.Новгорода и Нижегородской областной психиатрической больницы №3 после письменного информированного согласия были собраны образцы венозной крови. Молекулярная диагностика генетического полиморфизма МТНFR677С>Т осуществлялась на базе проблемной научной лаборатории ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины НижГМА методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами («SNP-экспресс-РВ») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовались тест-системы для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь» и набор для определения мутации МТНFR Ala222Val (С677Т) производства НПФ «Литех», г.Москва.

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) установленный ранее диагноз шизофрении;

2) возраст от 18 до 65 лет; 3) способность понять цели исследования и дать письменное информированное согласие; 4) отсутствие тяжелой соматической патологии, ограничивающей возможность передвижения по отделению; 5) отсутствие гемотрансмиссивных инфекций (протокол №2 клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом НижГМА 21.02.2014 г.).

У всех обследованных пациентов была изучена доступная медицинская документация: медицинские карты стационарного больного (в том числе архивные у ряда пациентов) и медицинские карты амбулаторного больного. Была проанализирована взаимосвязь носительства различных аллельных вариантов изучаемого полиморфизма с возрастом и полом пациентов, формой шизофрении, типом течения, типом дефекта, наличием депрессивной симптоматики и суицидов, зависимости от психоактивных веществ (далее ПАВ) и коморбидных соматических расстройств, особенностями преморбидного и продромального этапов заболевания, а также дееспособностью пациента. Недееспособные пациенты включались в исследование только в том случае, если были способны осмыслить суть исследования и самостоятельно давали добровольное информированное согласие на участие (что соответствует нормам российского законодательства и согласуется с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [1]). Статистический анализ полученных данных осуществлялся на базе MS Excel, Statistica 6,0.

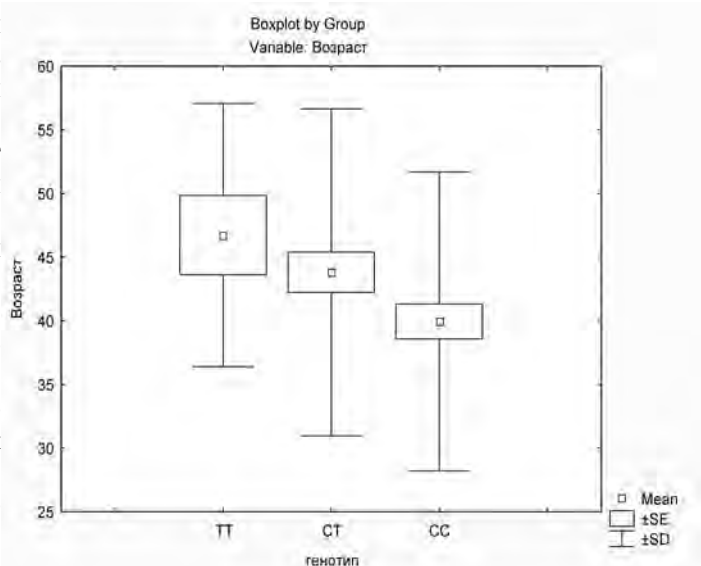
Результаты и их обсуждение

Носительство дефектного аллеля Т полиморфизма МТНFR677С>Т выявлено у 77 пациентов из 150. Среди них 11 пациентов – гомозиготные носители генотипа МТНFR677ТТ, 66 – гетерозиготные носители генотипа МТНFR677СТ. 73 пациента были носителями нормального аллеля С в гомозиготной форме (генотипа МТНFR677СС). Полученное распределение аллельных вариантов позволило сформировать для дальнейшего анализа 2 группы: пациенты с носительством дефектного аллеля Т в гомо- и гетерозиготной форме (n=77) и пациенты с нормальным генотипом по обследуемому гену (n=73).

Средний возраст в группе носителей дефектного аллеля на момент исследования составлял $44,2 \pm 12,5$ лет, в группе носителей нормального генотипа – $39,9 \pm 11,7$ лет, различия по возрасту между двумя группами статистически значимы ($p=0,036$, Mann-Whitney U-test). В связи с этим в дальнейшем при анализе показателей, зависящих от возраста (наличие недееспособности и коморбидных соматических расстройств), осуществлялось сопоставление пациентов из 2 выборок по возрасту. У носителей разных генотипов (ТТ, СТ, СС) различия по возрасту также статистически значимы ($p=0,0379$, критерий Крускала-Уоллиса, рисунок). Как видно из

рисунка, чем больше дефектных аллелей Т имеется в генотипе, тем старше средний возраст пациентов в группе. Является ли различие в возрасте у носителей разных генотипов изучаемого полиморфизма характерным для больных шизофренией или отражает распределение данных аллелей в общей популяции изучаемого региона – вопрос, который требует дальнейшего прояснения в отдельном исследовании. Для этого планируется сравнение носительства полиморфизма МТНFR677С>Т в изученной выборке пациентов со здоровыми донорами того же региона, сопоставимыми по полу и возрасту.

Различия в представленности аллелей и генотипов полиморфизма МТНFR677С>Т у пациенток (n=75) и пациентов (n=75) изученной выборки статистически недостоверны (анализ таблиц сопряженности, p>0,05, табл. 1), но у мужчин дефектный аллель встречался несколько чаще (55% против 48% у женщин). Ранее в ряде исследований обнаружены отличия в гендерной представленности нарушений обмена фолатов при шизофрении. Т.Н. Kim и соавт. обнаружили, что среди мужчин, больных шизофренией, гипергомоцистеинемия встречается достоверно чаще, чем среди женщин [22]. А. Sazci и соавт. выявили, что дефектный аллель МТНFR677Т и генотип МТНFR677ТТ среди больных шизофренией мужчин встречаются достоверно чаще, чем у здоровых мужчин; у женщин же достоверной разницы между больными и здоровыми не обнаружено [36]. Согласно J. Levine и соавт., в популяции больных шизофренией уровень гомоцистеина был значительно выше, чем у здорового контроля, практически полностью за счет молодых пациентов-мужчин [13, 23]. Однако, по данным других исследований, у больных шизофренией обоих полов уровень гомоцисте-



Средний возраст больных шизофренией, носителей различных генотипов МТНFR677С>Т

Примечания: «Mean» – среднее арифметическое, «SE» – стандартная ошибка среднего, «SD» – стандартное отклонение.

ина плазмы выше, чем в контрольных группах здоровых [18]. Вероятно, полученные нами результаты согласуются с данными А. Sazci и соавт. о том, что у мужчин полиморфизм МТНFR677С>Т имеет большую степень ассоциации с шизофренией, чем у женщин. Однако для подтверждения этого необходимо большее число наблюдений. Кроме того, возможно, требуется сравнение мужской и женской выборок пациентов со здоровыми донорами, аналогично тому, как это сделано в работе А. Sazci и соавт. [36].

В табл. 2 приведены сведения о форме шизофрении, установленной у пациента на момент исследо-

Таблица 1

Распределение носительства различных аллелей и генотипов МТНFR677 у пациентов мужского и женского пола

Генотипы и аллели полиморфизма МТНFR677С>Т	Пол			
	Женщины		Мужчины	
	Абс.	%	Абс.	%
ТТ	6	8	5	7
СТ	30	40	36	48
СС	39	52	34	45
Т в гомо- и гетерозиготной форме	36	48	41	55
С в гомозиготной форме	39	52	34	45

Таблица 2

Форма шизофрении у пациентов с носительством различных аллельных вариантов полиморфизма МТНFR677С>Т на момент исследования (по данным медицинской документации)

Форма шизофрении	Носители дефектного аллеля (генотипы ТТ, СТ), абс.	Носители дикого аллеля (генотип СС), абс.
Параноидная	70	65
Кататоническая	3	1
Гебефреническая	1	1
Простая	1	0
Недифференцированная	2	5
Нет данных	0	2
Всего	77	73

Примечания: различия статистически не значимы (анализ таблиц сопряженности).

Тип течения у больных шизофренией с носительством различных аллельных вариантов полиморфизма MTHFR677C>T в первые годы болезни (по данным медицинской документации)

Тип течения	Носители дефектного аллеля (генотипы TT, CT), абс.	Носители дикого аллеля (генотип CC), абс.
Непрерывный	59*	41*
Шубообразный	17*	27*
Не установлен/нет данных	1	5
Всего	77	73

Примечания: * – различия статистически значимы: анализ таблиц сопряженности, критерий $\chi^2=4,3$; $p=0,038$.

вания: различий между двумя группами пациентов не выявлено. Данные о форме заболевания, установленной в дебюте заболевания, аналогичны и различия также статистически не значимы. Однако обращает внимание то, что в группе носителей дефектного аллеля T на момент дебюта заболевания кататоническая форма шизофрении была установлена чаще: в 4 случаях из 77 по сравнению с 0 случаев из 72 в группе носителей нормального генотипа (CC). Результаты исследований взаимосвязи нарушений одноуглеродного обмена с кататонической симптоматикой шизофрении в литературе к настоящему времени не встречается. При этом имеются сообщения об отдельных клинических случаях манифестации кататонической шизофрении с лабораторно подтвержденным дефицитом фолатов в спинно-мозговой жидкости, наличием антител к рецепторам фолатов в головном мозге [19] и дефицитом цианокобаламина [14]. В связи с этим в дальнейшем требуется сравнительный анализ выраженности кататонической симптоматики в изучаемых группах пациентов на основе стандартизированной клинической оценки с использованием рейтинговых шкал.

Непрерывный тип течения заболевания на момент исследования в обеих группах пациентов встречался в подавляющем большинстве случаев без достоверной разницы между группами. При этом на начальных этапах заболевания число пациентов с непрерывным типом течения среди носителей дефектного аллеля T было достоверно больше, чем среди носителей нормального аллеля в гомозиготной форме (табл. 3). Данных о взаимосвязи типа течения шизофрении с наличием нарушений обмена фолатов в литературе не встречается. Однако, согласно R.Joobeg и соавт., T-аллель и TT-генотип значимо чаще выявляется среди пациентов-респондеров к нейролептикам с хорошим прогнозом заболевания, а среди пациентов-нореспондеров к нейролептикам встречается не чаще, чем у здорового контроля. В связи с этим R.Joobeg и соавт. заключают, что полиморфизм MTHFR677C>T вовлечен в патогенез разновидности шизофрении, отличающейся быстрым и устойчивым терапевтическим ответом на типичные нейролептики с хорошим долговременным прогнозом и благоприятным терапевтическим результатом [21]. Полученные нами данные о более частом непрерывном тече-

нии заболевания в дебюте не согласуются с результатами Joobeg R. и соавт., а говорят скорее о менее благоприятном, безремиссионном течении заболевания у носителей дефектного аллеля T.

Тип дефекта в обеих группах на момент исследования не различался, чаще выявлялись апато-абулический (54/74 в группе носителей аллеля T, 46/64 в группе носителей нормального генотипа), аутистический (12/74 и 14/64 соответственно) и психопатоподобный (6/74 и 4/64 соответственно). Распределение дефекта по степени выраженности в обеих группах также не различалось: выраженным дефект был у 56/74 (75,7%) пациентов в группе носителей аллеля T и 50/64 (78%) – в группе пациентов с нормальным генотипом.

При этом количество недееспособных лиц в группе пациентов с носительством дефектного аллеля T достоверно больше, чем в группе пациентов с нормальным генотипом: 18/77 против 7/73 (критерий χ^2 с поправкой Йетса, $p=0,0408$). Учитывая, что группа пациентов с дефектным аллелем изначально была старше по возрасту, это могло повлиять на частоту выявления лиц с недееспособностью из-за большей длительности заболевания в этой группе. Однако после сопоставления двух выборок по возрасту пациентов (42,6 лет в основной группе и 40,6 лет в группе сравнения, $p=0,301$) и длительности течения у них заболевания (13,3 и 13,7 лет соответственно, $p=0,79$) статистически значимые различия сохранялись: 17/71 против 7/71 (критерий χ^2 с поправкой Йетса, $p=0,0439$). Таким образом, при носительстве дефектного аллеля вероятность наступления недееспособности выше более чем в 2 раза, чем при носительстве нормального генотипа ($OR=2,878$, $p<0,05$). Это также не согласуется с данными R.Joobeg и соавт. [21] о более благоприятном течении болезни у носителей нарушений обмена фолатов. На наш взгляд, статус недееспособности у пациента с шизофренией отражает наличие у него выраженных дефицитарных расстройств (негативных и когнитивных симптомов), что согласуется с данными других авторов. Так, в работах J.L.Roffman и соавт. показано, что наличие генетических полиморфизмов в генах, контролирующих обмен фолатов, обуславливает выраженность негативной симптоматики и отдельных когнитивных симптомов (исполнительного функциони-

вания) [31, 32, 34]. Ассоциация гипергомоцистеинемии с выраженностью негативной симптоматики при шизофрении была подтверждена также другими исследователями [29].

В предыдущей работе авторов данной статьи показано, что период с момента первого обращения к психиатру по любому поводу до момента манифестации шизофрении у носителей аллеля T MTHFR677 несколько больше (на 1,7 лет), чем у носителей нормального генотипа. Поэтому имеется необходимость в изучении особенностей преморбидного и продромального этапов развития шизофрении у носителей полиморфизма MTHFR677C>T [6]. Особенности продромального периода (табл. 4) оценивались на основании данных о постановке диагнозов различных психопатологических синдромов в период 1–3 года, непосредственно предшествующий манифестации шизофрении. Достоверных различий между двумя сравниваемыми группами обнаружено не было.

Особенности преморбидного этапа (табл. 5) оценивались на основании данных о наличии психопатологических/неврологических синдромов более, чем за 3 года до начала основного заболевания. У носителей дефектного аллеля частота постановки какого-либо диагноза статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальным генотипом, в основном за счет расстройств поведения, начинающихся в детском и подростковом возрасте (F9) и нарушений психологического развития (F8). Из нарушений психологического развития чаще всего у пациентов был установлен диагноз задержки психического развития (ЗПР). Из расстройств поведения, начинающихся обычно в детском и подростковом возрасте (F9), преобладали тики, энурез, заикание, ночные страхи и кошмары. Неврологические синдромы включали перинатальную энцефалопатию и эписиндром, который у всех пациентов был преходящим: на момент участия в исследовании диагноз отсутствовал.

Таблица 4

Частота выявления психических расстройств в продромальном периоде у больных шизофренией с носительством различных аллельных вариантов полиморфизма MTHFR677C>T (по данным медицинской документации)

Диагноз	Носители дефектного аллеля (генотипы TT, CT), абс.	Носители дикого аллеля (генотип CC), абс.
Отсутствие диагноза	39	43
Расстройства аффективного спектра:	9	9
Депрессии	7	6
БАР	2	3
Шизотипическое расстройство	3	5
Умственная отсталость	3	0
ОЗГМ	4	5
Другие расстройства	5	5
Не известно/ нет данных	14	6
Всего	77	73

Таблица 5

Частота выявления психических и неврологических расстройств в преморбидном периоде у больных шизофренией с носительством различных аллельных вариантов полиморфизма MTHFR677C>T (по данным медицинской документации)

Диагноз	Носители дефектного аллеля (генотипы TT, CT), абс.	Носители дикого аллеля (генотип CC), абс.
Отсутствие диагноза	35*	48*
Наличие диагноза психопатологического или неврологического синдрома:	30*	18*
Неврологические синдромы, специфические для детского возраста	5	4
Расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте (F9)	14	5
Умственная отсталость (F7) и нарушения психологического развития (F8)	8	5
Расстройства аффективного спектра (F3)	3	4
Не известно/ нет данных	12	7
Всего	77	73

Примечания: * – различия статистически значимы: анализ таблиц сопряженности, критерий $\chi^2=4,25$ с поправкой Йетса на непрерывность, $p=0,039$.

Оценивалось наличие в медицинской документации указаний на депрессивные эпизоды в структуре психопатологических расстройств, а также суицидальные мысли и попытки, в том числе повторные. Ни по одному из показателей различий между выборками пациентов с дефектным аллелем и нормальным генотипом различий не обнаружено. Депрессивные эпизоды в течение жизни выявлялись у подавляющего большинства пациентов в обеих группах (47/70 и 47/67 соответственно). Суицидальные мысли и намерения выявлялись у 16/70 и 16/67 пациентов соответственно, а суицидальные попытки, в том числе повторные – у 8/70 и 10/67 пациентов соответственно. Полученные результаты не согласуются с большим количеством данных о том, что дефицит фолатов, генетические нарушения их обмена и гипергомоцистеинемия являются одним из факторов риска развития депрессии [8]. Вероятно, это связано с тем, что депрессия при шизофрении развивается по механизмам, отличным от развития униполярной депрессии: в данном случае большую роль играют побочные эффекты антипсихотиков, реактивные нозогенные механизмы, другие психогенные причины, и, возможно, другие биологические пути развития депрессии.

Указания в медицинской документации на зависимость/злоупотребление ПАВ в группе пациентов с носительством дефектного аллеля встречались в 25 из 68 случаев, в группе нормального генотипа – в 30 из 66 случаев, достоверных различий не выявлено.

Сведения о наследственной отягощенности по психическим расстройствам отмечались в медицинской документации почти у половины пациентов в обеих группах: у 30 пациентов из 62 в группе носителей дефектного аллеля, и у 31 из 64 в группе с нормальным генотипом ($p > 0,05$). В каждой группе наблюдалось по 6 случаев наследственной отягощенности по зависимостям от ПАВ ($p > 0,05$). Полученные нами данные не согласуются с результатами Н.Мабрук и соавт., которые выявили у больных шизофренией с гипергомоцистеинемией меньшее наличие в семейном анамнезе психических расстройств по сравнению с другими больными шизофренией [24].

Нарушения обмена фолатов в настоящее время рассматриваются как фактор риска ряда соматических заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистых [2, 3, 9]. Поэтому была проанализирована частота встречаемости сопутствующих соматических расстройств у больных шизофренией с носительством дефектного аллеля Т и в группе сравнения: статистически значимых различий не выявлено. В обеих группах пациентов в медицинской документации наиболее часто встречались указания на сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, атеросклероз), метаболический синдром и ожирение. Однако метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет

в группе пациентов с дефектным аллелем встречались несколько чаще (10 случаев из 70 против 5 из 69). Полученные результаты говорят о том, что в развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных шизофренией больший вклад, вероятно, вносят другие факторы. При этом взаимосвязь нарушений обмена фолатов с развитием у пациентов метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний требует дальнейшего изучения.

Важным ограничением данной работы является то, что сведения, имеющиеся в медицинской документации, собирались не стандартизованно. У ряда пациентов информация, доступная в медицинской документации, была достаточно ограниченной и формальной, тогда как у других пациентов, наоборот, имелось развернутое описание анамнеза жизни, психического и соматического статуса. Поэтому полученные результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях, однако их можно использовать как ориентир для более целенаправленного изучения выявленных особенностей другими методами.

Заключение

Таким образом, в результате анализа имеющейся к моменту исследования медицинской документации обнаружено, что пациентов с носительством генетического полиморфизма МТНFR677C>Т от пациентов с нормальным генотипом МТНFR677CC достоверно отличает: более старший возраст на момент исследования; течение заболевания с самого начала по непрерывному типу; наличие в преморбидном периоде психических расстройств и неврологических синдромов; большая вероятность наступления недееспособности при сопоставимом возрасте и длительности течения заболевания. Кроме того, в группе пациентов с дефектным аллелем статистически не значимо при имеющемся числе наблюдений, но чаще встречается кататоническая форма шизофрении в момент дебюта заболевания, мужской пол, наличие метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний. При этом не выявлено различий между двумя группами по частоте наследственной отягощенности по психическим расстройствам, частоте депрессивных эпизодов и суицидов, зависимости от ПАВ. В связи с этим в дальнейшем целесообразно более тщательное изучение преморбидных особенностей и особенностей течения заболевания у пациентов с носительством дефектного аллеля Т. Также актуальным представляется изучение кататонической, когнитивной и негативной симптоматики у носителей полиморфизма МТНFR677C>Т с использованием стандартизированных методов оценки. Полученные данные можно использовать для разработки алгоритмов выявления пациентов с нарушениями одноуглеродного обмена для персонифицированной коррекции дефицита фолатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аргунова Ю.Н. О согласии недееспособного лица на участие в клинических исследованиях: коллизии правового регулирования // Независимый психиатрический журнал. 2010. № 1. С. 44–46.
2. Бабунова Н.Б. Изучение ассоциации генов AGT, AGT1R и MTHFR с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Дисс. ... канд. биол. наук: 03.00.03 61 04-3/1218. Москва, 2004.
3. Гнездилова И.В., Ахмадишина Л.З. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (mthfr) в формировании предрасположенности к тромбофилии // Молодой ученый. 2010. № 1–2, Т. 1. С. 123–126.
4. Жилиева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. № 1. С. 88–94.
5. Жилиева Т.В. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. Т. 14, № 6. С. 41–46.
6. Жилиева Т.В., Касимова Л.Н., Благодрава А.С., Сергеева А.В. Генетический полиморфизм обмена фолатов MTHFR677C>T и возраст начала шизофрении // Материалы конференции «Актуальные проблемы подростково-юношеской психиатрии» / Под ред. В.Г.Каледы, И.В.Олейника. Москва. С. 98–101.
7. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Касимова Л.Н., Благодрава А.С. Динамика когнитивных функций на фоне аугментации терапии фолатами у пациентов с шизофренией, носителей полиморфизма гена MTHFR677C>T: пилотное исследование // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 4. С. 147–153.
8. Касимова Л.Н., Жилиева Т.В. Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств // Практическая медицина (Неврология. Психиатрия). 2012. № 2. С. 13–18.
9. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. X, № 1. С.32-38.
10. Шизофрения: смена парадигмы. Пер. Е.Можжаевой. Московский научно-исследовательский институт психиатрии (10.08.2009). Проверено 1 ноября 2011. По материалам: P.C.Groot Schizofrenie. MGv, 2009, N 5, P. 407–409; Van Os J. «A Salience Dysregulation Syndrome» // Brit. J. Psychiatry. 2009. Vol. 194. P. 101–103; Van Os J. «Geen biomarkers, maar syndromen». de Volkskrant, 15.11.08, Sect. Kennis, p. 1.
11. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // Nature. 2008. Vol. 40. P. 827–834.
12. Alpert J.E., Fava M. Nutrition and depression: the role of folate // Nutr. Rev. 1997. Vol. 55, N 5. P. 145–149.
13. Applebaum J., Shimon H., Sela B.A., Belmaker R.H., Levine J. Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients // J. Psychiatr. Res. 2004. Vol. 38, N 4. P. 413–416.
14. Berry N., Sagar R., Tripathi B.M. Catatonia and other psychiatric symptoms with vitamin B12 deficiency. Case report // Acta Psychiatr. Scand. 2003. Vol. 108. P. 156–159.
15. Fava M., Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70, Suppl. 5. P. 12–17.
16. Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: A HuGE review // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165. P. 1–13.
17. Gottesman I.I., Gould T.D. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions // AJP. 2003. Vol. 160, N 4. P. 636–645. doi:10.1176/appi.ajp.160.4.636
18. Haidemenos A., Kontis D., Gazi A., Kallai E., Allin M., Lucia B. Plasma homocysteine, folate and B12 in chronic schizophrenia // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2007. Vol. 15, N 6. P. 1289–1296.
19. Ho A., Michelson D., Aaen G., Ashwal S. Cerebral folate deficiency presenting as adolescent catatonic schizophrenia: a case report // J. Child. Neurol. 2010. Vol. 25, N 7. P. 898–900. doi: 10.1177/0883073809343475
20. Jönsson E.G., Larsson K., Vares M., Hansen T., Wang A.G., Djurovic S., Rønningen K.S., Andreassen O.A., Agartz I., Werge T., Terenius L., Hall H. Two methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) polymorphisms, schizophrenia and bipolar disorder: an association study // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2008. Vol. 5, N 6. P. 976–982.
21. Joaber R., Benkelfat C., Lal S., Bloom D., Labelle A., Lalonde P., Turecki G., Rozen R., Rouleau G.A. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T missense mutation and schizophrenia // Mol. Psychiatry. 2000. Vol. 5, N 3. P. 323–326.
22. Kim T.H., Moon S.W. Serum Homocysteine and Folate Levels in Korean Schizophrenic Patients // Psychiatry Investig. 2011. Vol. 8, N 2. P. 134–140.
23. Levine J., Sela B.A., Osher Y., Belmaker R.H. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 29, N 7. P. 1181–1191.
24. Mabrouk H., Douki W., Mechri A., Younes M.K., Omezzine A., Bouslama A., Gaha L., Najjar M.F. Hyperhomocysteinemia and schizophrenia: case control study // Encephale. 2011. Vol. 37, N 4. P. 308–313.
25. Morris D.W., Trivedi M.H., Rush A.J. Folate and unipolar depression // J. Altern. Complement. Med. 2008. Vol. 14, N 3. P. 277–285.
26. Muntjewerff J.W., Blom H.J. Aberrant folate status in schizophrenic patients: what is the evidence? // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 29, N 7. P. 1133–1139.
27. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis // Mol. Psychiatry. 2006. Vol. 11, N 2. P. 143–149.
28. Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M., Kenis G., Hoogveld L.; MTHFR in Psychiatry Group, de Hert M., Delespaul P., van Winkel R., Rutten B.P. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? // Brain Behav. Immun. 2011. Vol. 25, N 8. P. 1530–1543. Epub 2010 Dec 24.
29. Petronijević N.D., Radonjić N.V., Ivković M.D., Marinković D., Piperski V.D., Duricic B.M., Paunović V.R. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 12, N 8. P. 1921–1926.
30. Regland B., Gergård T., Gottfries C.G., Grenfeldt B., Koch-Schmidt A.C. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis // J. Neural. Transm. 1997. Vol. 104, N 8–9. P. 931–941.
31. Roffman J.L., Brohawn D.G., Friedman J.S., Dyckman K.A., Thakkar K.N., Agam Y., Vangel M.G., Goff D.C., Manoach D.S. MTHFR 677C>T effects on anterior cingulate structure and function during response monitoring in schizophrenia: a preliminary study // Brain Imaging Behav. 2011. Vol. 5, N 1. P. 65–75.
32. Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z., Macklin E.A., Smoller J.W., Goff D.C. Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia // Schizophr. Bull. 2011.
33. Roffman J.L., Lambert J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B 12 Supplementation in Schizophrenia // JAMA Psychiatry. 2013. Vol. 70, N 5. P. 481. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.900
34. Roffman J.L., Weiss A.P., Deckersbach T., Freudenreich O., Henderson D.C., Purcell S., Wong D.H., Halsted C.H., Goff D.C. Effects of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism on executive function in schizophrenia // Schizophr. Res. 2007. Vol. 92, N 1–3. P. 181–188.
35. Roffman J.L., Weiss A.P., Purcell S., Caffarella C.A., Freudenreich O., Henderson D.C., Bottiglieri T., Wong D.H., Halsted C.H., Goff D.C. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2008. Vol. 63, N 1. P. 42–48.
36. Sazci A., Ergul E., Kucukali I., Kara I., Kaya G. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 29, N 7. P. 1113–1123.
37. Taylor M.J., Carney S.M., Goodwin G.M., Geddes J.R. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Psychopharmacol. 2004. Vol. 18, N 2. P. 251–256.
38. Tsuang M.T., Stone W.S., Faraone S.V. Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157, N 7. P. 1041–1050. DOI:10.1176/appi.ajp.157.7.1041
39. Yoshimi A., Aleksic B., Kawamura Y., Takahashi N., Yamada S., Usui H., Saito S., Ito Y., Iwata N., Inada T., Noda Y., Yamada K., Ozaki N. Gene-wide association study between the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and schizophrenia in the Japanese population, with an updated meta-analysis on currently available data // Schizophr. Res. 2010. Vol. 124, N 1–3. P. 216–222.
40. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies // Psychiatr. Genet. 2006. Vol. 16, N 3. P. 105–115.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОСИТЕЛЬСТВОМ РАЗЛИЧНЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМА MTHFR677C>T НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА МЕДИЦИНСКОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Т.В. Жилиева, А.В. Сергеева, А.С. Благонравова, Ю.А. Сучков, Е.Б. Тришкова, В.В. Шамин, А.Г. Смирнова, Д.С. Татанова, В.В. Константинова

Нарушения обмена фолатов активно изучаются в настоящее время за рубежом во взаимосвязи с различными аспектами шизофрении. В частности, имеются сведения о возможной ассоциации генетических полиморфизмов фолатного обмена с негативной симптоматикой, а также возрастом и полом больных. Однако результаты отличаются в зависимости от географии проведенных работ. В России подобных исследований до настоящего момента не проводилось. Целью данной работы был сравнительный анализ особенностей клиники и течения шизофрении у пациентов с носительством дефектного аллеля и нормального генотипа полиморфизма фолатного обмена MTHFR677C>T. Методом ПЦР обследованы 150 пациентов с диагнозом шизофрения, после чего была изучена доступная медицинская документация. Обнаружено, что пациентов с носительством дефектного аллеля T полиморфизма MTHFR677C>T от пациентов с нормальным генотипом досто-

верно отличает более старший возраст на момент исследования, течение заболевания с самого начала по непрерывному типу, наличие в преморбидном периоде психических расстройств и неврологических синдромов, специфических для детского возраста, а также большая вероятность наступления недееспособности. Кроме того, в группе пациентов с дефектным аллелем чаще встречается кататоническая форма шизофрении на момент дебюта заболевания, мужской пол, наличие метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний. Полученные данные можно использовать для разработки алгоритмов выявления пациентов с нарушениями одноуглеродного обмена для персонализированной коррекции дефицита фолатов, а также для планирования дальнейших исследований.

Ключевые слова: шизофрения, дефицит фолатов, генетический полиморфизм MTHFR677C>T, гипергомоцистеинемия.

COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS AND THE COURSE OF SCHIZOPHRENIA IN PATIENTS WITH DIFFERENT ALLELE VARIANTS OF THE MTHFR677C>T POLYMORPHISM (BASED ON ANALYSIS OF MEDICAL DOCUMENTATION)

T.V. Zhilyayeva, A.V. Sergeyeva, A.S. Blagonravova, Yu.A. Suchkov, E.B. Trishkova, V.V. Shamin, A.G. Smirnova, D.S. Tatanova, V.V. Konstantinova

Background: Recently folate metabolism has been actively explored abroad in connection with different aspects of schizophrenia. Specifically, there is some evidence of a possible association between genetic polymorphisms involved in folate metabolism and negative symptoms, and also with age and gender parameters. However, the results of research are inconsistent and depend on location of research centers. So far, such research has never been done in Russia. Objective: Comparative analysis of clinical characteristics and the course of schizophrenia in patients with 'defective' alleles and those with normal genotype of folate metabolism polymorphism MTHFR677C>T. Material and method: 150 patients with schizophrenia were examined using the polymerase chain reaction (PCR); after that the researchers studied available medical documentation about

patients. Results: patients with a 'defective' allele of T-polymorphism in MTHFR677C>T significantly differed from patients with normal genotype by their older age, continuous course of disease since onset, premorbid mental disorders and neurological syndromes specific for childhood and a higher risk of legal incompetence. Besides, in the 'defective' allele group, catatonic form of schizophrenia was more common at onset of disease, as well as male prevalence, presence of metabolic syndrome and associated conditions. Conclusion: the data obtained can be used for development of detection algorithms concerning patients with disordered folate metabolism for its subsequent correction and also for planning further investigations.

Key words: schizophrenia, folate deficit, genetic polymorphism MTHFR677C>T, hyperhomocysteinemia

Жилиева Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии НижГМА; e-mail: bizet@inbox.ru

Сергеева Анжелика Вячеславовна – кандидат медицинских наук, зав. проблемной научной лабораторией профилактической медицины НижГМА; e-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

Благонравова Анна Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии НижГМА, директор НИИ профилактической медицины НижГМА; e-mail: a.blagonravova@mail.ru

Сучков Юрий Александрович – ГУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 Нижнего Новгорода»; e-mail: ngkpb1@mail.ru

Тришкова Елена Борисовна – ГУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №3 Нижнего Новгорода»

Шамин Вадим Владимирович – ГУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 Нижнего Новгорода»; e-mail: ngkpb1@mail.ru

Смирнова Анна Германовна – ГУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 Нижнего Новгорода»; e-mail: ngkpb1@mail.ru

Татанова Диана Сергеевна – ГУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница №1 Нижнего Новгорода»; e-mail: ngkpb1@mail.ru

Константинова Виктория Владимировна – ГБУЗ НО «Нижегородская областная психоневрологическая больница №3»