

ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ АУГМЕНТАЦИИ ТЕРАПИИ ФОЛАТАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTHFR677C>T: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.895.8:576.8.095.52:615.2

Поступила 23.06.2015 г.



Т.В. Жилиева, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии;
А.В. Сергеева, к.м.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии,
зав. проблемной научной лабораторией ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины;
Л.Н. Касимова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии;
А.С. Благодрава, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, директор НИИ профилактической медицины

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение носительства аллелей полиморфизма фолатного цикла MTHFR677C>T и оценка динамики когнитивных функций на фоне аугментации антипсихотической терапии фолатами у больных шизофренией с носительством дефектного аллеля MTHFR677T.

Материалы и методы. 129 пациентам с диагнозом «шизофрения» выполнена молекулярная диагностика полиморфизма гена фолатного обмена MTHFR677C>T методом ПЦР с аллельспецифичными праймерами и последующей детекцией в режиме реального времени. Из них 18 пациентов с носительством дефектного аллеля T в течение месяца получали аугментацию антипсихотической терапии фолатами. До и после аугментации пациенты были протестированы с помощью стандартизированной батареи когнитивных тестов. Больные группы контроля (n=13), сопоставимой с основной по полу, возрасту, психическому состоянию, прошли те же процедуры, но не получали фолаты. У 7 пациентов обследован уровень гомоцистеина плазмы.

Результаты. Носительство дефектного аллеля T полиморфизма MTHFR677C>T выявлено более чем у половины обследованных больных шизофренией — чаще, чем в общей популяции, но не значимо статистически при имеющемся числе наблюдений. При наличии дефектного аллеля T на фоне приема фолатов отмечается улучшение когнитивного функционирования: кратковременной слуховой памяти (p<0,05), фонетической вербальной беглости (p<0,05), проблемно-решающего поведения (p<0,05), зрительно-моторной координации (p<0,01), ригидности (p<0,05), моторной скорости (p<0,05), рабочей памяти, избирательности и распределения внимания (p<0,05). Динамика когнитивных функций в основной группе была более выражена, чем в группе контроля, однако у ряда пациентов наблюдалось обострение продуктивной симптоматики. Наиболее эффективной аугментация фолатами была у пациентов с гомозиготным носительством дефектного аллеля T и наличием гипергомоцистеинемии до интервенции.

Заключение. Аугментация антипсихотической терапии фолатами может оказаться перспективной стратегией для улучшения когнитивных функций у больных шизофренией с наличием нарушений обмена фолатов, что требует персонализированного подхода с изучением биомаркеров перед интервенцией.

Ключевые слова: шизофрения; полиморфизмы гена MTHFR677C>T; гипергомоцистеинемия; фолаты; нарушения обмена фолатов.

English

Cognitive Function Dynamics During Folate Augmented Therapy in Patients with Schizophrenia Carrying MTHFR677C>T Gene Polymorphism: a Pilot Study

T.V. Zhilyaeva, MD, PhD, Tutor, Department of Psychiatry and Medical Psychology;
A.V. Sergeeva, MD, PhD, Senior Tutor, Department of Epidemiology, Head of the Problem Scientific Laboratory of PCR-Investigations, Research Institute of Preventive Medicine;
L.N. Kasimova, MD, DSc., Professor, Head of the Department of Psychiatry and Medical Psychology;
A.S. Blagodraeva, MD, DSc., Professor, Department of Epidemiology, Director of Research Institute of Preventive Medicine

Nyzhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nyzhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Для контактов: Жилиева Татьяна Владимировна, e-mail: bizet@inbox.ru

The aim of the investigation is to study the carriage of alleles of folate cycle MTHFR677C>T polymorphism and to assess cognitive function dynamics in the course of folate augmented antipsychotic therapy in schizophrenic patients carrying defective MTHFR677T allele.

Materials and Methods. 129 patients with schizophrenia underwent molecular diagnosing of 677C>T polymorphism in MTHFR folate metabolism gene using PCR method with allele-specific primers and the following on-line detection. Of them 18 patients carrying defective T allele received antipsychotic therapy augmented by folates. The patients were tested with a standard battery of cognitive tests before and after augmentation. Patients of the control group (n=13) comparable with the main one in gender, age, psychic condition were subject to the same procedures, but did not receive folates. The level of plasma homocysteine was determined in 7 patients.

Results. Carriage of defective T allele of MTHFR677C>T polymorphism was found in more than half the examined patients, more often than in the general population, though being not statistically significant for such a quantity of observations. Improvement of cognitive functioning was noted in those having defective T allele and receiving folates: short-term auditory memory (p<0.05), phonetic verbal fluency (p<0.05), problem-solving behavior (p<0.05), visual-motor coordination (p<0.01), rigidity (p<0.05) motor velocity (p<0.05), working memory, attention selectivity and distribution (p<0.05). The cognitive function dynamics was more pronounced in the main group than in the control one, however in some patients exacerbation of productive symptoms was observed. Augmentation by folates was most effective in patients with homozygous carriage of the defective T allele and hyperhomocysteinemia before intervention.

Conclusion. Augmentation of antipsychotic therapy by folates may appear to be a promising strategy for improving cognitive functions in patient with schizophrenia having folate metabolism impairments, which requires personified approach with biomarker study before intervention.

Key words: schizophrenia; MTHFR677C>T polymorphisms; hyperhomocysteinemia; folates; folate metabolism impairment.

У больных шизофренией чаще, чем в общей популяции, отмечаются различные нарушения одноуглеродного обмена: снижение уровня фолатов плазмы и эритроцитов, гипергомоцистеинемия (интегральный маркер нарушений фолатного обмена), носительство различных генетических полиморфизмов фолатного цикла [1, 2]. Полиморфизм гена MTHFR677C>T наиболее изучен: дефектный аллель T (в отличие от аллеля C) снижает эффективность работы одного из ферментов фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) — до 60% от нормы. Это делает носителя дефектного аллеля чувствительным к дефициту фолатов и способствует развитию гипергомоцистеинемии, что в свою очередь приводит к целому ряду патохимических реакций на тканевом и клеточном уровне. Среди больных шизофренией носительство аллеля MTHFR677T встречается чаще, чем в общей популяции, но данные некоторых авторов этого не подтверждают. Так, в базе данных Ассоциации генетических полиморфизмов с шизофренией [www.szgene.org/geneoverview.asp?geneid=4] приведено 22 опубликованных к настоящему времени в мировой литературе исследования ассоциации полиморфизма гена MTHFR677C>T с шизофренией, в половине исследований выявлена статис-

тически значимая связь носительства аллеля T с этим заболеванием. Однако данные других 11 исследований либо сомнительны, либо отрицательные.

Следует отметить, что носительство полиморфизмов гена MTHFR677C>T значимо отличается у представителей разных географических областей и национальностей (табл. 1), что вносит определенные трудности в изучение ассоциации данных полиморфизмов с отдельными заболеваниями, в частности с шизофренией.

Тем не менее J.W. Muntjewerff с соавт. [1], объединив в мета-анализе данные нескольких исследований, показали, что у носителей TT-генотипа MTHFR вероятность заболеть шизофренией на 36% выше, чем у носителей CC-генотипа. O.L. Peerbooms с соавт. [9] также в мета-анализе показали, что TT-генотип значимо чаще встречается при шизофрении, чем в общей популяции. Согласно ряду источников [10, 11], полиморфизм MTHFR677C>T входит в список 16 генетических факторов риска шизофрении и 4 генов с «сильной степенью эпидемиологической вероятности» в отношении шизофрении.

Причинно-следственные отношения нарушения обмена фолатов с развитием шизофрении активно изучаются. Практический интерес представляет воз-

Таблица 1

Распределение аллелей полиморфизма MTHFR677C>T среди населения отдельных областей РФ и зарубежных стран

Регион	Соотношение частот T:C	Авторы
Московская область, Москва	0,296:0,704	Бабунова Н.Б. [3]; Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. [4]
Ростов-на-Дону	0,32:0,68	Миктадова А.В. с соавт. [5]
Индонезия	0,02:0,98	Botto L.D., Yang Q. [6]
Китай	0,38:0,62	Leclerc D. с соавт. [7]
США	0,55:0,45	Chowdary D. с соавт. [8]

Таблица 2

Результаты исследований по аугментации терапии шизофрении фолатами

Авторы	Время и объем наблюдений	Препарат	Результат
Godfrey P.S. с соавт. [13]	6 мес (n=41)	Метилфолат, 15 мг	Ускорение клинического и социального выздоровления
Hill M. с соавт. [14]	3 мес (n=28)	Фолаты, 2 мг	Значимое улучшение негативной симптоматики у носителей Т-аллеля MTHFR
Roffman J.L. с соавт. [15]	4 мес (n=94)	Фолиевая кислота, витамин B ₁₂	Значимое улучшение негативной симптоматики у носителей Т-аллеля MTHFR
Levine J. с соавт. [16]	3 мес (n=42)	Фолиевая кислота, пиридоксин, витамин B ₁₂	Значительное улучшение состояния по сравнению с плацебо (PANSS и другие тесты)

возможность снижения риска шизофрении путем нормализации обмена фолатов до развития заболевания, а также возможность влиять на течение уже имеющегося расстройства. Так, J.L. Roffman с соавт. [12] предположили, что влияние аллеля Т на негативную симптоматику шизофрении реализуется только при дефиците фолатов в плазме, и это объясняет полезность аугментации фолатами у этих пациентов.

К настоящему времени в нескольких работах (табл. 2) получены предварительные данные о способности фолатов улучшать преимущественно негативные симптомы шизофрении при отсутствии положительно-го влияния на продуктивные симптомы.

При этом возможность коррекции фолатами когнитивных симптомов (важность для реабилитации пациентов и влияние на качество жизни неоспоримы) до сих пор никем не изучалась. Есть несколько подобных исследований пациентов с другими психическими расстройствами (не шизофренией) и здоровых добровольцев, в отдельных работах получены положительные данные, но результаты противоречивы [17]. Оценка когнитивных симптомов в меньшей степени зависит от субъективизма исследователя, так как большинство когнитивных тестов выполняются пациентом без вмешательства экспериментатора, в связи с чем они представляют для открытых исследований особый интерес.

Однако результаты интервенционных исследований в отношении методов коррекции негативных и когнитивных симптомов шизофрении часто неоднозначны, что можно объяснить неоднородностью всей совокупности больных шизофренией. В настоящее время все больше данных свидетельствует в пользу того, что шизофрения является не заболеванием в патофизиологическом понимании понятия «болезнь», а синдромом или даже симптомокомплексом, определяющимся внешними (фенотипическими) признаками, сходными у разных больных, при этом внутренние (генетические, морфологические, нейрохимические и др.) механизмы развития этой симптоматики различаются. В связи с этим гомогенизация выборок больных шизофренией с учетом биомаркеров является одним из наиболее перспективных путей преодоления проблемы понимания этого расстройства и отвечает требованиям современной персонифицированной медицины. В частности, при

отборе пациентов для исследования эффективности аугментации фолатами целесообразной представляется предварительная оценка нарушений обмена фолатов с учетом генетических либо биохимических маркеров, поскольку принести пользу пациенту может именно коррекция имеющихся нарушений одноуглеродного метаболизма. И, действительно, J.L. Roffman в интервенционном исследовании [12] убедительно показал, что негативные симптомы шизофрении на фоне аугментации фолатами улучшаются только у тех пациентов, которые имеют дефектные аллели генетических полиморфизмов фолатного цикла.

Цель исследования — изучение носительства аллелей полиморфизма фолатного цикла MTHFR677C>T и оценка динамики когнитивных функций на фоне аугментации антипсихотической терапии фолатами у больных шизофренией с носительством дефектного аллеля MTHFR677T.

Материалы и методы. С сентября 2014 г. по апрель 2015 г. у 129 пациентов с диагнозом «шизофрения» в круглосуточном и дневном стационарах Городской клинической психиатрической больницы №1 Н. Новгорода и стационаре Нижегородской областной психиатрической больницы №3 проводились молекулярно-генетические исследования для изучения носительства аллелей генетического полиморфизма MTHFR677C>T.

Материалом исследования служили образцы крови пациентов. Для определения однонуклеотидных полиморфизмов (SNP — Single nucleotide polymorphism) использовали метод полимеразной цепной реакции с аллельспецифичными праймерами в режиме реального времени (на базе проблемной научной лаборатории ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины НижГМА). Для определения мутации MTHFR Ala222Val (C677T) применяли наборы производства НПФ «Литех» (Москва). Результаты позволяли дать три типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота. Всего проведено 258 исследований.

Диагноз шизофрении (параноидная, кататоническая, гебефреническая, простая) был выставлен лечащими врачами до начала участия пациента в исследовании и был отражен в первичной медицинской документации. Возраст пациентов, участвовавших в исследова-

нии, — от 20 до 65 лет. Среди них женщин — 61, мужчин — 68.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА 21.02.2014 г. От каждого пациента получено информированное согласие.

Часть пациентов — носителей дефектного аллеля MTHFR677T ($n=18$, среди них 3 — гомозиготные, 15 — гетерозиготные) — согласились на дополнение к текущей антипсихотической терапии фолиевой кислоты в дозе 0,5–1,0 мг/сут *per os*. Доза фолиевой кислоты изначально была определена как 1 мг/сут (максимальная профилактическая), однако в процессе исследования стало очевидно, что у ряда больных на фоне приема данной дозы наблюдается усиление психотической симптоматики, поэтому для пациентов с наличием продуктивной симптоматики доза фолатов была снижена до 0,5 мг/сут.

Аугментацию проводили после редукции острых психотических симптомов спустя не менее 2 нед от начала госпитализации в стационар (поведение пациента было упорядоченным, он был способен осмыслить задачи исследования и дать письменное добровольное информированное согласие на участие). Перед назначением фолиевой кислоты пациенты проходили обследование с помощью стандартной батареи когнитивных тестов: методика «заучивание 10 слов», тест Струпа, тест пальцевого нажатия («тэппинг»), тесты вербальной семантической и фонетической беглости, тест упорядочивания букв и чисел, методика «башня Лондона», тест Мюнстерберга и «шифровка» из теста Векслера. Батарея когнитивных тестов была выбрана из инструментов, которые, согласно данным современных исследований, наиболее надежны и часто используются для диагностики когнитивных функций при шизофрении [18].

В среднем через 4 нед непрерывного ежедневного приема фолиевой кислоты на фоне антипсихотической терапии проводили повторное тестирование. Интервал между 1-м и 2-м тестированием когнитивных функций составлял не менее 3 нед в связи с тем, что уровень гомоцистеина на фоне приема фолатов нормализуется в течение 2–3 нед, и не более 5 нед, что обусловлено стандартными сроками лечения шизофрении в стационаре.

Для исключения влияния «эффекта научения» (улучшение результатов из-за повторения обследования) и других артефактов была набрана контрольная группа пациентов ($n=13$), среди которых 6 пациентов — гетерозиготные носители дефектного аллеля, 7 пациентов — гомозиготы по аллелю С, находившиеся в тех же условиях, но им фолиевая кислота не назначалась. Пациенты контрольной группы также имели диагноз «шизофрения», выставленный до начала участия в исследовании, находились в стационаре не менее 2 нед с момента госпитализации и были протестированы с помощью батареи когнитивных тестов дважды с интервалом в 3–5 нед. Основная и контрольная группы были

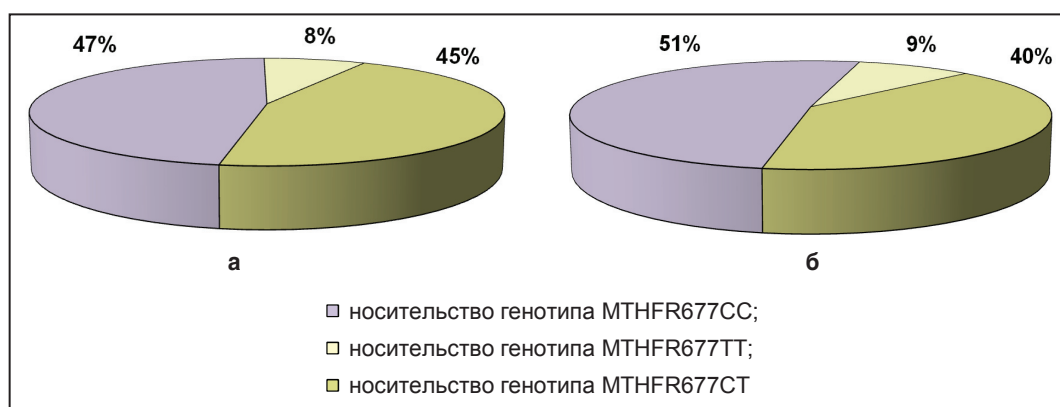
сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения заболевания у пациентов и особенностям основной антипсихотической терапии.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли на базе программного обеспечения MS Excel методом парного двухвыборочного *t*-теста для средних и Statistica 6.0 методами непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Носительство аллеля MTHFR677T выявлено у 68 пациентов из 129 (52,7%), среди них 10 (7,8%) — гомозиготные носители (MTHFR677TT), 58 (45,0%) — гетерозиготные (MTHFR677CT); остальные пациенты ($n=61$, 47,3%) были носителями нормальной гомозиготы (MTHFR677CC). Суммарное носительство (гомо- и гетерозиготное) дефектного аллеля Т отмечается несколько чаще, чем в общей популяции (см. рисунок), но число наблюдений к настоящему моменту не позволяет подтвердить статистическую значимость различий. Обращает на себя внимание большая доля гетерозиготных носителей, но при этом меньшая доля гомозиготных носителей дефектного аллеля в выборке пациентов. Возможно, это связано с ранней летальностью у пациентов при наличии генотипа MTHFR677TT, так как в ряде исследований у его носителей показан более высокий риск тяжелых сердечно-сосудистых, эндокринных и онкологических заболеваний [1, 19, 20]. Это требует в дальнейшем при большем числе наблюдений анализа распределения аллелей С/Т между разными возрастными группами пациентов и по возрасту сравнения выборки больных шизофренией с общей популяцией.

Данные по распределению генотипов MTHFR677C>T в общей популяции (см. рисунок, б) взяты из данных по Московскому региону, поскольку сведений о распространенности данных генотипов в Нижнем Новгороде нет. Московский регион территориально находится близко к Нижегородскому, однако население Москвы в значительной степени представлено мигрантами из других регионов РФ и стран СНГ, что может влиять на носительство тех или иных генетических аллелей, тем более необходимо учитывать, что аллели MTHFR имеют неравномерное географическое распределение [3–8]. Поэтому для получения достоверных результатов по ассоциации носительства аллеля Т с заболеваемостью шизофренией в нашем регионе требуется сравнение изученной выборки с данными по Нижегородскому региону.

В основной группе на фоне приема фолатов ($n=18$) отмечали статистически значимое улучшение показателей кратковременной слуховой памяти («заучивание 10 слов») ($p<0,05$), фонетической вербальной беглости ($p<0,05$), проблемно-решающего поведения («башня Лондона») ($p<0,05$) и зрительно-моторной координации («шифровка» из теста Векслера) ($p<0,01$) (табл. 3), другие когнитивные функции на фоне приема фолатов улучшились, но статистически не значимо (*t*-тест для повторных измерений). У 6 пациентов психическое состояние ухудшилось из-за усиления продуктивных симптомов (среди них 5 пациентов из



Распределение генотипов MTHFR677C>T: а — в обследованной выборке больных шизофренией; б — в общей популяции Московского региона [3, 4]

Таблица 3

Динамика когнитивных функций на фоне аугментации фолатами и в группе контроля

Показатель	Аугментация фолатами (n=18)	Контроль (n=13)
Кратковременная слуховая память «заучивание 10 слов»	↑↑, p<0,05	↑, p>0,05
Фонетическая вербальная беглость	↑↑, p<0,05	↑, p>0,05
Проблемно-решающее поведение («башня Лондона»)	↑↑, p<0,05	↑, p>0,05
Зрительно-моторная координация («шифровка»)	↑↑, p<0,01	↑↑, p<0,05

Здесь: ↑ — слабая, статистически не значимая положительная динамика; ↑↑ — отчетливая, статистически значимая положительная динамика; ↑↑↑ — выраженная, статистически высокосignificant положительная динамика.

основной группы, 1 — из контрольной; все пациенты — гетерозиготные носители аллеля Т), что повлияло на результаты когнитивного тестирования. При исключении этих пациентов из анализа статистически значимой была также положительная динамика показателей ригидности (тест Струпа, p<0,05), моторной скорости («тэппинг», p<0,05), рабочей памяти, избирательности и распределения внимания (тесты Мюнстерберга, p<0,01), упорядочивания букв и чисел (p<0,05) (табл. 4).

В группе контроля в результате лечения без использования фолиевой кислоты значительно улучшились показатели избирательности внимания (тест Мюнстерберга) (p<0,05) и зрительно-моторной координации («шифровка») (p<0,05), при этом ухудшились кратковременная слуховая память («заучивание 10 слов») и семантическая вербальная беглость, остальные когнитивные функции имели небольшую, статистически не значимую тенденцию к улучшению. В связи с этим улучшение показателей по методикам «шифровка» и тесту Мюнстерберга в основной группе также нельзя считать следствием аугментации фолатами,

поскольку может быть, что результаты пациентов в обеих группах улучшались на фоне антипсихотической терапии либо за счет научения при повторном предъявлении теста.

Разнонаправленная динамика когнитивных показателей внутри группы пациентов, получавших фолаты, может быть обусловлена неоднородностью пациентов по степени выраженности изначальных нарушений обмена фолатов в отобранной для аугментации выборке. Так, у всех трех гомозиготных носителей дефектного аллеля Т в основной группе (n=18) отмечалась положительная динамика. Но у гетерозиготных носителей (15 из 18 пациентов основной группы) когнитивные функции менялись в разных направлениях — от значительного улучшения до значительного ухудшения на фоне обострения продуктивной симптоматики. У нескольких пациентов (n=7) был дополнительно обследован интегральный показатель фолатного обмена — уровень гомоцистеина плазмы: у одних пациентов он оказался в пределах нормы, а у других значительно превышал норму (табл. 5). Важно отметить, что рекомендуемая

Таблица 4

Динамика когнитивных функций на фоне аугментации фолатами после исключения пациентов с ухудшением состояния и в группе контроля

Показатель	Аугментация фолатами (n=13)	Контроль (n=12)
Ригидность (тест Струпа)	↑↑, p<0,05	↑, p>0,05
Моторная скорость («тэппинг»)	↑↑, p<0,05	↑, p>0,05
Рабочая память, распределение и избирательность внимания («упорядочивание букв и чисел»)	↑↑, p<0,05	↑, p>0,05
Избирательность внимания (тест Мюнстерберга)	↑↑↑, p<0,01	↑↑, p<0,05

Здесь: ↑ — слабая, статистически не значимая положительная динамика; ↑↑ — отчетливая, статистически значимая положительная динамика; ↑↑↑ — выраженная, статистически высокосignificant положительная динамика.

Таблица 5

Уровень гомоцистеина у отдельных пациентов с различными генотипами MTHFR

Пациенты	Генотип MTHFR	Уровень гомоцистеина, мкмоль/л
Пациент 1	ТТ	28
Пациент 2	ТТ	166
Пациент 3	СТ	23
Пациент 4	СТ	8,14
Пациент 5	СС	8,65
Пациент 6	СС	12,53
Пациент 7	СС	11,02

большинством российских лабораторий «норма» гомоцистеина плазмы — до 13 мкмоль/л — в настоящее время устарела: согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальным можно считать уровень гомоцистеина ниже 10 мкмоль/л. Пациенты с более тяжелой гипергомоцистеинемией имели более выраженный положительный ответ на терапию фолатами. Вероятно, разница уровня гомоцистеина внутри генетически однородных групп по полиморфизму MTHFR677C>T обусловлена особенностями взаимодействия изученного гена с другими генетическими полиморфизмами фолатного цикла, а также со средовыми факторами (особенностями питания и образа жизни).

Таким образом, носительство дефектного аллеля Т полиморфизма MTHFR677C>T выявлено более чем у половины обследованных больных шизофренией — чаще, чем в общей популяции, но статистически не значимо при имеющемся числе наблюдений. При наличии дефектного аллеля Т на фоне приема фолатов отмечается улучшение когнитивного функционирования, более значимое и выраженное, чем в группе контроля, однако при этом есть риск обострения продуктивной симптоматики. Предиктором эффективности аугментации фолатами терапии шизофрении может являться выраженность гипергомоцистеинемии до интервенции.

Заключение. Аугментация фолатами терапии больных шизофренией, носителей дефектного аллеля MTHFR677T, способствует улучшению когнитивных симптомов заболевания, особенно при наличии у пациента гипергомоцистеинемии, что предполагает полезность внедрения данного подхода в клиническую практику.

Финансирование исследования. Работа выполнена за счет финансирования НИР НИИ профилактической медицины НижГМА «Инновационные технологии мониторинга и профилактики актуальных болезней» и НИР кафедры психиатрии и медицинской психологии НижГМА «Изучение нарушений одноуглеродного метаболизма у пациентов с психическими расстройствами» (номер государственной регистрации 01201460720).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. 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; 11(2): 143–149, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4001746>.
2. Жилиева Т.В. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина 2012; 14(6): 41–46. Zhilyaeva T.V. One-carbon metabolism impairment in schizophrenia. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina* 2012; 14(6): 41–46.
3. Бабунова Н.Б. Изучение ассоциации генов AGT, AGT1R и MTHFR с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Дис. ... канд. биол. наук. М; 2004. Babunova N.B. *Izuchenie assotsiatsii genov AGT, AGT1R i MTHFR s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami*. Dis. ... kand. biol. nauk [The study of AGT, AGT1R and MTHFR gene associations with cardiovascular diseases. PhD Thesis]. Moscow; 2004.
4. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. Ассоциация наследственных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности у женщин в русской популяции. Медицинская генетика 2005; 4(8): 386–390. Kalashnikova E.A., Kokarovtseva S.N. Association between congenital thrombophilia and fetal loss in russian population. *Meditinskaya genetika* 2005; 4(8): 386–390.
5. Миктадова А.В., Коваленко К.А., Машкина Е.В., Шкурат Т.П., Баронян Е.С. Анализ частот аллельных вариантов генов среди жителей Ростова-на-Дону. Современные проблемы науки и образования 2012; 5: 276–285. Miktadova A.V., Kovalenko K.A., Mashkina E.V., Shkurat T.P. Analysis of allele frequencies of candidate genes in Rostov-on-Don. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; 5: 276–285.
6. Botto L.D., Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9): 862–877, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010290>.
7. Leclerc D., Wilson A., Dumas R., Gafuik C., Song D., Watkins D., Heng H.H., Rommens J.M., Scherer S.W., Rosenblatt D.S., Gravel R.A. Cloning and mapping of a cDNA for methionine synthase reductase, a flavoprotein defective in patients with homocystinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(6): 3059–3064, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.6.3059>.
8. Chowdary D., Streck D., Schwab M.N., Dermody J.J. High incidence of two methylenetetrahydrofolate reductase mutations (C677T and A1298C) in Hispanics. *Genet Test* 2003; 7(3): 255–257, <http://dx.doi.org/10.1089/109065703322537296>.
9. Peerbooms O.L., van Os J., Drukker M., Kenis G., Hoogveld L., 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, 25(8): 1530–1543, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2010.12.006>.
10. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet* 2008; 40(7): 827–834, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.171>.
11. van den Buuse M. Modeling the positive symptoms of schizophrenia in genetically modified mice: pharmacology and methodology aspects. *Schizophr Bull* 2010; 36(2): 246–270, <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbp132>.

12. 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; 39(2): 330–338, <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbr150>.
13. Godfrey P.S., Toone B.K., Carney M.W., Flynn T.G., Bottiglieri T., Laundry M., Chanarin I., Reynolds E.H. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 336(8712): 392–395, [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91942-4](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)91942-4).
14. Hill M., Shannahan K., Jasinski S., Macklin E.A., Raeke L., Roffman J.L., Goff D.C. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype. *Schizophr Res* 2011; 127(1–3): 41–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.006>.
15. Roffman J.L., Lamberti J.S., Achtyes E., Macklin E.A., Galendez G.C., Raeke L.H., Silverstein N.J., Smoller J.W., Hill M., Goff D.C. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(5): 481–489, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.900>.
16. Levine J., Stahl Z., Sela B.A., Ruderman V., Shumaico O., Babushkin I., Osher Y., Bersudsky Y., Belmaker R.H. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry* 2006; 60(3): 265–269, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.10.009>.
17. Balk E.M., Raman G., Tatsioni A., Chung M., Lau J., Rosenberg I.H. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 21–30, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.1.21>.
18. Саркисян Г.П., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). Социальная и клиническая психиатрия 2010; 20(3): 13–19. Sarkisyan G.R., Gurovich I.Ya., Keefe R.S. Normative data for the russian population and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Scale. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya* 2010; 20(3): 13–19.
19. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. Вестник новых медицинских технологий 2007; X(1): 32–38. Fetisova I.N., Dobrolyubov A.S., Lipin M.A., Polyakov A.V. The polymorphism of folate metabolism genes and human diseases. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2007; X(1): 32–38.
20. Гнездилова И.В., Ахмадишина Л.З. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в формировании предрасположенности к тромбофилии. Молодой ученый 2010; 1(2–1): 123–126. Gnezdilova I.V., Akhmadishina L.Z. The study of methylenetetrahydrofolate-reductase (MTHFR) gene role in the formation of susceptibility to thrombophilia. *Molodoy uchenyy* 2010; 1(2–1): 123–126.