

# Носительство аллеля Т генетического полиморфизма фолатного обмена *MTHFR* с.677С>Т – управляемый фактор риска и неблагоприятного прогноза шизофрении

**Жуляева Т.В., Благоданова А.С., Сергеева А.В.**

ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия МЗ РФ Минздрава России,  
Нижний Новгород, Россия

## Введение

В ряде мета-анализов продемонстрировано, что нарушения обмена фолатов, в частности, носительство дефектного аллеля генетического полиморфизма фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы (далее *MTHFR*) с.677С>Т среди больных шизофренией встречаются достоверно чаще, чем в общей популяции (Allen et al., 2008: N = 7 420; Gilbody et al., 2007: 2 762 пациентов и 3 363 субъектов контрольной группы; Yadav et al., 2016: 10 069 пациентов и 13 372 субъектов контрольной группы). Согласно мета-анализу Muntjewerff et al. (2006, 2 265 пациентов и 2 721 субъектов контрольной группы) риск шизофрении у носителей генотипа *MTHFR*677ТТ на 36 % выше по сравнению с носителями дикого генотипа *MTHFR*677СС. Имеются данные о неравномерном географическом распределении генотипов полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т. В России аналогичных исследований не проводилось, несмотря на высокую распространённость дефицита фолатов среди населения (до 40 %), что обуславливает высокую актуальность исследования.

## Цель

Целью данной работы было изучение ассоциации генетического полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т с шизофренией у госпитализированных пациентов в популяции Европейской России в сравнении с контрольной группой здоровых доноров крови. Также были изучены отдельные особенности шизофрении у пациентов с / без носительства аллеля Т полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т.

## Материал и методы

500 пациентов с диагнозом шизофрения и 499 здоровых доноров крови обследованы на носительство аллелей полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т методом ПЦР-анализа венозной крови (в возрасте от 18 до 65 лет, европеоидной расы, проживающие на территории Нижегородской области). Проведён сравнительный анализ особенностей клиники и течения заболевания у носителей аллеля Т (n = 77) и генотипа *MTHFR* с.677СС (n = 73) (по данным из амбулаторных карт). Часть пациентов обследована с помощью психодиагностических шкал: PANSS (n = 52), SANS (n = 64), личностного и социального функционирования (PSP, n = 76), Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS, n = 62) и прошли тестирование с помощью батареи когнитивных тестов (n = 66). 118 пациентов обследованы на наличие синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ).

## Результаты

Носительство аллеля Т генетического полиморфизма *MTHFR* с.677С>Т у больных шизофренией встречается достоверно чаще, чем у здоровых доноров: 255/500 против 219/499 (p = 0,0287,  $\chi^2 = 4,79$ ; OR = 1,33, 95 % CI [1,037; 1,707]), независимо от пола и возраста. Носительство аллеля Т у пациентов, госпитализированных в зимне-весенний период, встречается достоверно чаще, чем у пациентов, госпитализированных в летне-осенний период (56 %, 150/270 против 46 %, 103/223 соответственно, p = 0,0476,  $\chi^2 = 3,92$  с поправкой Йетса на непрерывность). Пациенты с носительством аллеля Т в отличие от пациентов с нормальным генотипом СС имели достоверно более высокие суммарные баллы по шкалам негативных синдромов (31,4 против 24,4 баллов, p = 0,035) и общей психопатологии PANSS (57,0 против 46,0 баллов, p = 0,0039), SANS (88,75 против 73,3 баллов, p = 0,042), большую сумму баллов когнитивного кластера (28,7 против 22,2 баллов, p = 0,014).

и кататонических симптомов PANSS (26,0 против 20,3 баллов,  $p = 0,013$ ), меньший уровень личностного и социального функционирования по шкале PSP (37,2 баллов против 45,5,  $p = 0,048$ ). Различия не связаны с полом и возрастом пациентов, длительностью течения заболевания, выраженностью депрессии (6,9 против 6,3 баллов по CDSS,  $p = 0,62$ ). Когнитивные нарушения, выявленные с помощью батареи когнитивных тестов, более выражены у носителей полиморфизма, но не достоверно. Таких пациентов также отличает более частое начало заболевания по непрерывному типу: 59/76 против 41/68 случаев в группе сравнения ( $\chi^2 = 4,3$ ,  $p = 0,038$ ), более частое наличие в преморбиде психопатологических расстройств и неврологических синдромов, специфических для детского возраста: 30/65 против 18/66 ( $\chi^2 = 4,25$ ,  $p = 0,039$ ), большая вероятность наступления недееспособности при сопоставимом возрасте и длительности течения заболевания: 17/71 против 7/71 в группе сравнения ( $\chi^2 = 4,06$ ,  $p = 0,0439$ ). СНДСТ чаще выявлялся у пациентов с носительством Т-аллеля (42/60 против 24/58;  $\chi^2 = 9,8$ ,  $p = 0,0017$ ).

### Заключение

Таким образом, носительство аллеля Т полиморфизма *MTHFR c.677C>T* у больных шизофренией в российской популяции выявляется чаще, чем у здоровых доноров и ассоциировано с сезоном обострения заболевания, является предиктором развития ряда неблагоприятных характеристик заболевания; при носительстве аллеля Т чаще выявляется СНДСТ, а в детстве – психопатологические и неврологические синдромы, что может служить маркером нарушений обмена фолатов при первом психотическом эпизоде. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода при изучении шизофрении и внедрении результатов исследований в клиническую практику.

### Литература

1. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P.A., 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.
2. Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 2007, 165 (1): 1–13.
3. 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.
4. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.*, 2016, 20: 41–51.