

Нарушения обмена фолатов при шизофрении как системный мультимодальный фактор этиопатогенеза и коморбидности: клинический случай

Т.В. Жияева¹, А.Г. Смирнова², А.С. Благодирова¹, Г.Э. Мазо³

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

² ГБУЗ НО «Клиническая психиатрическая больница № 1 г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Согласно литературным данным, нарушения обмена фолатов ассоциированы с риском развития шизофрении, ее неблагоприятным прогнозом (выраженностью негативных и когнитивных симптомов), неблагоприятным ответом на лекарственное лечение, развитием у пациента метаболического синдрома. Этот биохимический фактор риска изучается при шизофрении как с позиций дизонтогенеза, так и с позиций нейродегенерации, обладает комплексным этиопатогенетическим влиянием на целый ряд органов и систем, что частично объясняет высокую коморбидность шизофрении с соматическими заболеваниями. В данной статье представлен клинический случай, который демонстрирует системность и мультимодальность воздействия нарушений одноуглеродного обмена, а также возможность и перспективность их коррекции даже у пациентов с длительным тяжелым резистентным течением заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия, коморбидность, дизонтогенез

КОНТАКТЫ: bizet@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0001-7910-9129>

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Жияева Т.В., Смирнова А.Г., Благодирова А.С., Мазо Г.Э. Нарушения обмена фолатов при шизофрении как системный мультимодальный фактор этиопатогенеза и коморбидности: клинический случай // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 40–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.77.40.004

Введение

Согласно имеющимся к настоящему времени данным, опубликованным как зарубежными, так и отечественными авторами, нарушения обмена фолатов ассоциированы с риском развития шизофрении [1, 2], выраженностью негативной симптоматики [3, 4], неблагоприятным прогнозом данного заболевания [4, 5], а также плохим ответом на лекарственную терапию [6]. Кроме того, имеются сведения о том, что у больных шизофренией с нарушениями одноуглеродного метаболизма повышен риск развития метаболического синдрома [7–9], чаще встречается синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани [10]. Более того, отдельные исследования демонстрируют, что дефицит фолатов в самые ранние периоды онтогенеза (во время внутриутробного развития) повышает риск шизофрении [11, 12], что свидетельствует о дизонтогенетическом влиянии этого фактора, в раннем онтогенезе формирующего предрасположенность к развитию шизофрении в течение жизни [13]. Однако имеется также обширный ряд исследований, демонстрирующих возможность редукции симптомов шизофрении (прежде

всего негативных и когнитивных) с помощью нормализации фолатного обмена [14–20], что косвенно свидетельствует о вероятном нейродегенеративном влиянии этого фактора и, что наиболее важно, о возможности компенсации его патогенетического воздействия после манифестации психоза.

Огромное количество научных исследований доказывает, что нарушения обмена фолатов являются фактором риска развития сердечно-сосудистых [21, 22], онкологических расстройств [23], акушерской патологии [24], врожденных пороков и хромосомных аномалий [25], что дает возможность предполагать системное мультиорганное действие этого биохимического фактора риска [26] и по крайней мере частично объясняет данные о высокой коморбидности шизофрении с широким диапазоном соматических расстройств, а также о ранней смертности среди больных шизофренией [27].

Молекулярные механизмы, посредством которых нарушения обмена фолатов могут служить причиной симптомов шизофрении и коморбидных состояний, в настоящее время широко изучаются. Развивающийся при дефиците фолатов избыток гомоцистеина (гипергомоцистеинемия – интегральный

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 20-015-00301 А «Молекулярные механизмы нарушений одноуглеродного метаболизма при шизофрении (разработка подходов к персонализированной коррекции)»; № 19-015-00420 А «Механизмы развития дефицита тетрагидробиоптерина при шизофрении».

This work was supported by RFBR grants No. 20-015-00301 A; No. 19-015-00420 A.

биохимический маркер нарушений обмена фолатов) может быть вовлечен в дисфункцию глутаматергической системы (в частности, благодаря аффинности к NMDA-рецепторам глутамата [28], а также метаболитным глутаматным рецепторам [29]), участвовать в окислительном стрессе, эндотелиальной дисфункции и воспалении [28, 30–32]. С одной стороны, это может иметь непосредственное отношение к патогенезу шизофрении, поскольку гипофункция NMDA-рецепторов, дисфункция метаболитных глутаматных рецепторов, а также нейровоспаление и окислительный стресс активно изучаются при шизофрении, причем как с позиции нейродегенеративных процессов у пациентов с манифестацией заболевания, так и в качестве процессов дизонтогенеза, формирующих предрасположенность к шизофрении при воздействии в раннем онтогенезе [33, 34]. С другой стороны, эндотелиальная дисфункция, воспаление сосудистой стенки и окислительные процессы, обусловленные гипергомоцистеинемией, могут вносить независимый вклад в патогенез широкого круга соматических расстройств: сердечно-сосудистых и акушерской патологии [35].

Другой важнейший молекулярный механизм патогенеза при нарушениях обмена фолатов – развивающийся дефицит метионина и его производных, и соответственно – дефицит метилирования, развитие вследствие этого нарушений репарации ДНК, эпигенетических нарушений, конформационных изменений белков, в том числе ферментов, нарушений синтеза нейротрансмиттеров [36], что также может вносить вклад в патогенез шизофрении и целого ряда других расстройств, в частности способствовать развитию онкологической патологии и врожденных пороков у потомства. Эпигенетические механизмы (изменение экспрессии генов, регулирующих развитие нервной системы и других органов и тканей) могут играть роль при дефиците фолатов во время беременности в качестве неспецифического фактора риска психических расстройств, а также других хронических заболеваний [37]. Известно, что дефицит фолатов в прекоцепционный период препятствует синтезу и репарации ДНК и соответственно повышает риск мутаций *de novo* [38], что может быть причиной не только врожденных пороков и хромосомной патологии у плода, но и хронических психических расстройств [39]. И, наконец, фолаты могут участвовать в ресинтезе тетрагидробиоптерина (BH4) – ключевого кофактора синтеза целого ряда нейротрансмиттеров [40], что предполагает вовлеченность дефицита фолатов в развитие дефицитарных симптомов шизофрении.

Описание клинического случая

Рассмотренный ниже клинический случай уникален тем, что сочетает в себе широкий диапазон аспектов, ассоциированных с нарушениями обмена фолатов: признаки дизонтогенеза и нейродегенерации в этиопатогенезе шизофрении, системность патологических проявлений у пациента, коморбидность с рядом соматических расстройств, накопление в семье широкого ряда патологических состояний, а также ассоциация дефицита фолатов с развитием ряда

клинических характеристик заболевания.

Пациентка К.А.В., 33 года, окончила 9 классов средней общеобразовательной школы, инвалид детства, не работает.

Из анамнеза известно, что старший брат больной страдает синдромом Клайнфельтера, наблюдается в психоневрологическом диспансере (ПНД). У матери пациентки рак молочной железы, прооперирована, получала полихимиотерапию, имеет инвалидность 2-й группы. Отец умер от острого инфаркта миокарда в возрасте 56 лет. Пациентка родилась вторым ребенком в семье. Особенности протекания беременности мать вспомнить не может, однако сообщает, что роды были преждевременными: на 6-м месяце беременности выполнена операция кесарева сечения. До шести месяцев, со слов матери, пациентка развивалась без отклонений. С шести месяцев появились приступы с запрокидыванием головы, совершала стереотипные качательные движения по несколько минут. Был выставлен диагноз «перинатальная энцефалопатия, эпилепсия». Получала терапию седативными средствами, антиконвульсантами (фенобарбитал), дегидратационную и сосудистую (без уточнений) терапию – без эффекта.

В 2 года 8 месяцев получила консультацию невролога, доктора медицинских наук, был выставлен диагноз «минимальная мозговая дисфункция»; пациентка направлена для наблюдения и лечения к детскому психиатру. К трем годам прием лекарств отменили. К десяти годам приступы самопроизвольно прекратились.

Отставала в развитии с дошкольного возраста: детский сад посещала, но с детьми не общалась, в игрушки не играла. Дома, со слов матери, проявляла интерес к книгам, при этом «подолгу смотрела на одну и ту же картинку». Пошла учиться в массовую школу с семи лет, но с программой не справлялась, дублировала 1-й класс, в другой школе имела тот же результат, затем была переведена в класс коррекции. С 5-го класса на индивидуальном обучении. По характеристике учителей с места учебы, была старательной, аккуратной, но «успеваемость была удовлетворительной лишь условно». Наблюдалась в ПНД с 10-летнего возраста с диагнозом «задержка интеллектуального развития», затем с диагнозом «органическое заболевание головного мозга» (ОЗГМ) с когнитивными расстройствами. В возрасте 13 лет ранней весной (март) в течение недели отказывалась от приема пищи и воды, ничем это не объясняла, лежала дома, затем состояние самопроизвольно улучшилось. Через 2 года также в марте состояние повторилось. Амбулаторно получала тиоридазин, клозапин, переносила их плохо (не уточняется, как именно).

В подростковом возрасте проживала с бабушкой, мамой и братом. Дома поведение было спокойным. Из характеристики: «подчиняема, агрессии не проявляет, в повседневных делах нарушена целенаправленность и последовательность в действиях, затруднено самообслуживание». Занятия часто носили нелепый характер. Ежедневно исписывала одними и теми же именами несколько листов бумаги, разговаривала сама с собой, повторяла стереотипно

фразы, беседовала с котом, давала ему различные задания. С 15-летнего возраста инвалид детства.

ЭЭГ в 15 лет: умеренные общемозговые изменения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга ирритативного характера, патологическая активность с локализацией в центрально-теменно-затылочной области, усиливается после гипервентиляции, признаки снижения порога судорожной готовности.

В возрасте 16 лет в течение двух месяцев находилась на лечении в дневном стационаре психиатрического профиля, куда была направлена подростковым психиатром по рекомендации бюро медикосоциальной экспертизы (МСЭК) для уточнения диагноза и трудовой экспертизы. Со слов матери, был установлен диагноз «аутизм (смешанный тип)». От стационарного лечения мать больной категорически отказывалась.

ЭЭГ в 16 лет: пароксизмальной и очаговой активности не выявлено, легкая дисфункция неспецифических структур головного мозга.

Впервые госпитализирована в стационар в возрасте 17 лет. Из эпикриза: госпитализация обусловлена ухудшением состояния (в начале мая), стала тревожной, отказывается от еды, постоянно слышит голоса угрожающего характера, разговаривает с ними. Госпитализируется по направлению диспансерного отделения. Психический статус: ориентирована правильно. При беседе на лице неадекватная улыбка. Ответы на вопросы формальные, односложные, на вопрос отвечает словами вопроса. К общению не стремится. Подчиняема, управляема. Крайне инфантильна. Рассказывает, что слышит голоса, которые «говорят плохое», при этом стереотипно улыбается. При достаточно богатом словарном запасе не может построить длинной фразы. В поведении спокойна. В движениях скована, угловата.

Обследована специалистами:

эндокринолог: узловой зоб;

ревматолог: пролапс митрального клапана 1-й степени с регургитацией;

физиотерапевт: диспластический сколиоз;

офтальмолог: астигматизм;

экспериментально-психологическое исследование (заключение): крайне низкая продуктивность деятельности, пассивность, формальность, низкая побудительная сила мотивации, разноплановость мышления, выраженное ослабление функций социально-коммуникативной сферы.

Диагноз: шизофрения, детский тип с полиморфной симптоматикой и выраженным дефектом смешанного типа (псевдоолигофренический и аутистический).

На фоне проведенного лечения значительно уменьшился галлюциноз: голоса слышит эпизодически, без эмоциональной вовлеченности. В поведении упорядочена. Однако на фоне лечения галоперидолом у больной развились выраженные проявления нейролептического синдрома, поэтому его прием был прекращен. Выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями: наблюдение диспансерного отделения, трифлуоперазин 2,5–2,5–5 мг, тригексифенидил 2 мг утром, Паглюферал-1 на ночь 1 таблетка.

Из эпикриза после повторного стационарного лечения в 18 лет: состояние вновь ухудшилось с января, усилилась галлюцинаторная симптоматика, внутри головы слышала голоса, которые угрожали сбросить ее с 5-го этажа. В течение пяти дней отказывалась от еды и воды, так как «голоса запрещают». Лечилась стационарно с 21 марта по 11 мая. На фоне проведенного лечения значительно уменьшилась галлюцинаторная симптоматика. Была упорядочена в поведении и общении. Нормализовались сон, аппетит. Для поддерживающего лечения был назначен рисперидон до 6 мг.

Новое ухудшение состояния наступило в августе того же года: обострились вербальные псевдогаллюцинации угрожающего содержания, нарушился сон, стала тревожной, ухудшилось настроение.

Психический статус: ориентирована правильно. Фон настроения несколько снижен, при этом на лице неадекватная улыбка. Ответы на вопросы формальные, односложные. К общению не стремится. Подчиняема, управляема. Крайне инфантильна. Рассказала, что слышит голоса угрожающего характера, которые ругают ее, при этом стереотипно улыбается. Выписана с рекомендациями: трифлуоперазин по 5 мг утром и вечером, клозапин 12,5–12,5–12,5 мг, тригексифенидил по 2 мг 2 раза.

Диагноз с 19 лет: шизофрения параноидная, непрерывное течение, галлюцинаторно-параноидный синдром на фоне выраженного эмоционально-волевого дефекта.

Результаты дополнительных обследований:

MPT (19 лет, заключение): картина умеренно выраженной смешанной заместительной гидроцефалии на фоне кортикальной атрофии.

ЭЭГ (19 лет, заключение): 1) негрубые диффузные изменения БЭА головного мозга с признаками межполушарной асимметрии с преобладанием синхронизации альфа-активности, острых волн и медленной тета-активности справа с акцентом в правой затылочно-теменно-центрально-височной области и дисфункцией срединно-стволовых структур со снижением порога судорожной готовности (регистрируются генерализованные асинхронные вспышки альфа-, бета-, тета-, острых волн, полифазных волн и эпикомплексов «острая – медленная волна»); 2) гипервентиляция выявляет локальные изменения в затылочно-теменной области, грубее в правом полушарии (регистрируется патологическая медленная тета-активность, множественные острые волны и эпикомплексы «острая – медленная волна»).

КТ головного мозга (20 лет): энцефалопатия с явлениями атрофии лобных долей.

ЭЭГ (20 лет): 1) выражены диффузные изменения БЭА головного мозга с раздражением коры головного мозга и признаками межполушарной асимметрии с акцентом патологических проявлений в правых затылочно-теменно-височных отведениях и значительной дисфункцией срединно-стволовых структур с правополушарным акцентом; 2) очаговой активности не зарегистрировано; 3) ЭЭГ выявляет признаки повышения судорожной активности; 4) динамика отрицательная за счет усиления диффузных

изменений, срединно-стволовой дисфункции и нарастания эпилептиформной активности.

К лечению добавлен Паглюферал-1.

В дальнейшем пациентка госпитализировалась до трех раз в год в психиатрический стационар с обострениями психотической симптоматики (усиление псевдогаллюцинаций, кататоническая, депрессивная симптоматика), а также по социальным показаниям. На фоне лечения голоперидолом-деканоат появились аллергические проявления в виде рецидивирующей крапивницы, отека Квинке, при переводе на другие антипсихотики (оланзапин, кветиапин, рисперидон, палиперидон) аллергические проявления сохранялись, отмечались разнообразные жалобы вегетативного характера (тошнота, головные боли, головокружение, диарея). В возрасте 25 лет было подобрано лечение диазепамом и сульпиридом (600 мг/сут), поведение стало упорядоченным, однако псевдогаллюциноз стал стойким, пациентка сообщила о том, что слышит одновременно 45, 190 или 200 голосов. Появилась гиперпролактинемия, была снижена доза сульпирида. Затем постепенно было подобрано лечение нарастающими дозами флупентиксола (до 11 мг/сут), на этом фоне пациентка постоянно принимала антигистаминные средства. Продолжала прием Паглюферала-1.

В возрасте 27 лет пациентка обследована на гомоцистеин плазмы (23,14 мкмоль/л) и однонуклеотидный генетический полиморфизм фермента фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазы в позиции 677 C>T: гетерозиготное носительство MTHFR 677 CT. Мать также обследована по данному генетическому локусу – имеет гомозиготное носительство низкофункционального аллеля – генотип MTHFR 677 TT.

Пациентка начала принимать фолиевую кислоту 1 мг/сут, через три недели псевдогаллюциноз стал более интенсивным, усилилась тревога («никак не успокоюсь, вся на нервах»), в связи с чем была усилена основная антипсихотическая терапия (увеличена доза сульпирида с 200 до 300 мг/сут), а доза фолиевой кислоты снижена с 1 до 0,5 мг/сут. На фоне приема 0,5 мг/сут фолиевой кислоты в течение нескольких месяцев непрерывно уровень гомоцистеина плазмы нормализовался (9,33 мкмоль/л). На этом фоне без изменения основной антипсихотической терапии снизилась выраженность кататонической симптоматики: стал более подвижным взгляд, уменьшилось количество речевых стереотипий, стала более подвижной мимика, менее угловатой и шарнирной походка, стала менее ригидной (со слов матери: «уменьшилась настойчивость, стала более отходчивой»), менее раздражительной, агрессивной («раньше были вспышки, могла психовать»). Пациентка субъективно отмечала улучшение настроения («стала радоваться жизни, раньше было полнейшее безразличие»), появление мотивации, расширение круга интересов («появилось желание рисовать, купили краски, пластилин. Раньше никогда не было желания играть, что-либо делать»). Субъективно пациентка отмечала улучшение когнитивных функций. Со слов матери: «стало более ясным сознание», «стала более четко выражать свои потребности, объяснять»,

«раньше было мышление 5-летнего ребенка, сейчас появились элементы мышления здравомыслящего взрослого». Стала чаще смотреть телевизор, помогать матери с домашними делами (мыть пол, посуду). Псевдогаллюциноз сохранялся (до 200 голосов одновременно, каким образом пациентка понимает количество «голосов», пояснить не может: «Просто знаю, что сейчас их 197»), с элементами императивного («голоса приказывают идти гулять»). Мышление оставалось малопродуктивным, сохранялись стереотипии, персеверации. Тошнота, головные боли, головокружение, расстройства стула редуцировались. Снизилась выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, уменьшилось количество кожных высыпаний, на этом фоне подобрано лечение левомепромазином в дозе 175 мг/сут.

Спустя 2 года дополнительно обследована на носительство аллелей В12-зависимых ферментов фолатного цикла – метионинсинтазыредуктазы в позиции 66A>G и метионинсинтазы в позиции 2756A>G, выявлено носительство минорных низкофункциональных аллелей в гетерозиготной форме и в гомозиготной форме соответственно MTRR66AG, MTR2756GG, в связи с чем для профилактики латентного дефицита кобаламина в дополнение к приему фолатов рекомендован кобаламин в профилактических дозах.

Анализ клинического случая

Данный клинический случай демонстрирует неспецифическое мультимодальное системное действие нарушений обмена фолатов: клиническая картина психического расстройства изначально носит неспецифический характер и имеет черты аутизма, сопровождается неврологическими нарушениями (эписиндром), отклонениями развития (задержка развития, снижение успеваемости в школе), проявлениями дизонтогенеза и дисплазии (сколиоз, пролапс митрального клапана, астигматизм). Основной клинический диагноз «шизофрения параноидная непрерывная» был выставлен пациентке по формальным критериям в связи с преобладанием в психическом статусе псевдогаллюцинаций комментирующего (практически непрерывно) и императивного характера, которые начались в подростковом возрасте, нарастающих негативных нарушений (апатико-абулического синдрома), а также наличием кататонических включений. Но наличие симптомов органического круга с раннего детства усложняет клиническую картину психического расстройства и делает этот случай сложным для дифференциальной диагностики, что отражает несовершенство современных классификационных подходов к психическим расстройствам, основанных не на биологических маркерах, а на фенотипических проявлениях.

Актуальными в отношении данной категории пациентов являются слова Дж. Ван Ос: «Интересно, что различные параметры могут оказаться «сквозными» для самых разных расстройств. То есть исследования не обязательно выстраивать исходя из какого-то одного психического расстройства в соответствии с действующей на настоящий момент дефиницией.

Тогда мы сможем исследовать естественные фенотипы и выйдем в другую парадигму» (по материалам [41]). У данной пациентки такими сквозными симптомами могут являться двигательные нарушения, которые существовали на разных этапах развития и значительно усилились после манифестации психотической симптоматики (стереотипии в рамках аутизма; кататонические симптомы, достигающие эпизодов кататонического ступора с негативизмом в период манифестации психоза), когнитивные нарушения (в частности, можно отметить такие особенности, как персеверативное мышление, трудности переключения внимания), нарушение социализации и проявления апатико-абулического синдрома.

При этом у близких родственников отмечаются хронические соматические заболевания, риск которых повышен при дефиците фолатов (рак молочной железы у матери, сердечно-сосудистые заболевания – инфаркт миокарда у отца, синдром Клайнфельтера у брата – как результат нерасхождения хромосом, что, согласно данным литературы, может быть связано с нарушениями обмена фолатов у матери (гомозиготным носительством матерью аллеля *T* полиморфизма *MTHFR677 C>T*) [34–36, 42, 43].

Мать пациентки имеет гомозиготное носительство дефектного аллеля *T MTHFR677 C>T*, поэтому с высокой степенью вероятности внутриутробное развитие мозга пациентки могло подвергаться воздействию гипергомоцистеинемии, что могло привести к дизонтогенетическим аномалиям. Дефицит фолатов и гипергомоцистеинемия в пренатальном периоде развития могут участвовать в этиопатогенезе эндогенных психических расстройств посредством нескольких механизмов. Согласно ряду исследований, гомоцистеин играет роль частичного антагониста глицинового сайта NMDA-рецепторов. Дисфункция этих рецепторов может приводить к нарушению нейрональной миграции, формированию цитоархитектоники коры головного мозга и синаптических связей [44]. Даже временная блокада NMDA-рецепторов у животных во время развития нервной системы приводит к хроническим структурным изменениям [45]. Кроме того, гипергомоцистеинемия способна вызывать васкулопатию плаценты, при этом статистически значимо повышается риск преждевременных родов (на 38 %), низкой массы тела при рождении, преэклампсии (на 32 %), отслойки плаценты [24]. Известно, что недоношенность и низкий вес при рождении чаще встречаются среди больных аутизмом, чем в группах сравнения, а преэклампсия повышает риск развития шизофрении у потомства [46, 47].

Сама пациентка, несмотря на гетерозиготное носительство (*MTHFR677CT*), имела высокий уровень гомоцистеина, вероятно, благодаря носительству низкофункциональных аллелей двух других однонуклеотидных генетических полиморфизмов ферментов фолатного цикла, из-за чего хронически на протяжении всей жизни могла подвергаться нейротоксическому действию гомоцистеина.

Не исключено, что патогенетические механизмы, участвующие в развитии предрасположенности к шизофрении при дефиците фолатов в пренатальном периоде, могут подкрепляться (усиливаться)

в более поздние периоды онтогенеза продолжающимся патогенетическим воздействием биохимических нарушений, нарастающей с возрастом гипергомоцистеинемией. Гипотетически ребенок наследует от матери аллельные варианты в генах ферментов обмена фолатов, при которых имеется предрасположенность к дефициту фолатов и гипергомоцистеинемии. При этом внутриутробно действуют патогенетические механизмы, приводящие к дизонтогенезу, а в более позднем возрасте те же самые механизмы (например, блокада NMDA-рецепторов) могут оказывать нейротоксическое влияние (эксайтотоксичность), приводящее к нейродегенерации. Данную ситуацию усложняют также средовые алиментарные факторы, в том числе сезонные. В данном клиническом случае их можно проследить по манифестации шизофрении и наиболее частым обострениям в зимне-весенний период, наиболее бедный природными фолатами в нашей климатической зоне. Множество средовых и генетических факторов непредсказуемым образом взаимодействуют между собой так, что реализация патогенетического эффекта у конкретного индивидуума является сочетанием большого количества случайных комбинаций генетических аллельных вариантов, сезона рождения, образа жизни матери и приема матерью витаминов во время беременности, места проживания, пищевых привычек в семье, употребления кофеина, алкоголя, курения (факторы, способствующие развитию гипергомоцистеинемии).

Кроме того, данный клинический случай демонстрирует, что при восполнении дефицита фолатов и нормализации уровня гомоцистеина можно добиться хотя бы частичного ослабления симптомов заболевания даже у хронических пациентов с терапевтической резистентностью, в том числе отрицательной резистентностью (интолерантностью), поскольку при нормализации биохимического статуса не только снижается выраженность психопатологических расстройств (в данном случае негативных, когнитивных, депрессивных и кататонических симптомов), но и улучшается переносимость терапии.

Представленные в данной статье данные согласуются с недавно предложенной концепцией Kirkpatrick с соавторами о том, что шизофрения является системным заболеванием [48]. Нарушения обмена фолатов можно рассматривать в качестве одного из системных этиопатогенетических факторов, способствующих как дизонтогенетическим нарушениям, так и нейродегенерации у пациентов с шизофренией, а также объясняющих большое количество соматических коморбидных нарушений как у пациентов, так и у их родственников.

Кроме того, имеющиеся в литературе данные о характерных чертах шизофрении, ассоциированной с нарушениями одноуглеродного обмена [2–4, 5, 7, 10], и особенности заболевания, представленные в данном клиническом случае, соответствуют характеристикам шизофрении II типа T. Crow с ведущим негативным синдромом: преобладание негативных расстройств, преморбид с дефицитарными проявлениями, скрытое начало, хроническое течение, низкий уровень социального функционирования, наличие

структурных аномалий (признаков дисплазии) [49], а также плохой ответ на нейролептики в связи с хронической дофаминергической гипoaктивностью [50]. Это соответствует представлениям о том, что нарушения обмена фолатов могут являться причиной дефицита синтеза центральных моноаминовых нейромедиаторов, в том числе дофамина.

Заключение

Возможности своевременной недорогой диагностики и коррекции нарушений обмена фолатов у пациентов с шизофренией могут способствовать редукции биохимических нарушений, оказывающих патогенетическое действие в любой период психи-

ческого расстройства, в том числе в период после манифестации психоза. Поскольку даже у пациентов с тяжелым неблагоприятным течением болезни такой подход может способствовать частичной редукции ряда симптомов, в том числе дефицитарных (как было продемонстрировано в данном клиническом примере), представляется целесообразным внедрение в повседневную клиническую практику диагностики и коррекции нарушений обмена фолатов при шизофрении. При коррекции данного типа биохимических нарушений можно ожидать снижения риска развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых расстройств, что может способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang D., Zhai J.-X., Liu D.-W. Serum folate levels in schizophrenia: a meta-analysis // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 235. – P. 83–89.
2. Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blagonravova A.S. et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism 677C>T with schizophrenia in hospitalized patients in population of European Russia // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 32. – P. 29–33.
3. Roffman J.L., Weiss A.P., Purcell S. et al. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia // *Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63, No. 1. – P. 42–48.
4. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Благоднравова А.С., Касимова Л.Н. Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов MTHFR677C>T // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 5–11.
5. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Благоднравова А.С. и др. Сравнительная характеристика особенностей клиники и течения шизофрении у пациентов с носительством различных аллельных вариантов полиморфизма MTHFR677C>T на основе анализа медицинской документации // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 42–49.
6. Zhilyeva T.V., Marina A.V., Sergeeva A.V. et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism C677T with extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – P. S95–S96.
7. Косатая М.А., Марына А.В., Сергеева А.В., Жилиева Т.В. и др. Однуклеотидный полиморфизм MTHFR677C>T и выраженность метаболических побочных эффектов антипсихотиков у больных шизофренией: результаты пилотного исследования // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2018. – № 3. – С. 40–46.
8. Misiak B., Laczanski L., Sloka N. et al. Genetic variation in One-Carbon metabolism and changes in metabolic parameters in first-episode schizophrenia patients // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 20, No. 3. – P. 207–212.
9. Devlin A.M., Ngai Y.F., Ronsley R. et al. Cardiometabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics // *Translational Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2, No. 1. – P. e71.
10. Жилиева Т.В., Касимова Л.Н., Благоднравова А.С., Сергеева А.В. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани при шизофрении и нарушения обмена фолатов // *Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 46–51.
11. Bresnahan M., Schaefer C., Brown A., Susser E. Prenatal determinants of schizophrenia: what we have learned thus far? // *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. – 2005. – Vol. 14, No. 4. – P. 194–197.
12. Brown A.S., Susser E.S. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, No. 7. – P. 1175–1180.
13. Жилиева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 88–94.
14. Regland B., Gerngård T., Gottfries C.G. et al. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis // *Journal of Neural Transmission*. – 1997. – Vol. 104, No. 8/9. – P. 931–941.
15. Godfrey P.S., Toone B.K., Carney M.W. et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336, No. 8712. – P. 392–395.
16. Levine J., Stahz, Sela B.A. et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, No. 3. – P. 265–269.

REFERENCES

1. Wang D., Zhai J.-X., Liu D.-W. Serum folate levels in schizophrenia: a meta-analysis // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 235. – P. 83–89.
2. Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blagonravova A.S. et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism 677C>T with schizophrenia in hospitalized patients in population of European Russia // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 32. – P. 29–33.
3. Roffman J.L., Weiss A.P., Purcell S. et al. Contribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms to negative symptoms in schizophrenia // *Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63, No. 1. – P. 42–48.
4. Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blagonravova A.S., Kasimova L.N. Psikhopatologicheskaya kharakteristika i osobennosti sotsial'nogo funktsionirovaniya bol'nykh shizofreniei s nositel'stvom T-allelya v polimorfnom lokuse gena obmena folatov MTHFR677C>T // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 5–11.
5. Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Blagonravova A.S. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika osobennostei kliniki i techeniya shizofrenii u patsientov s nositel'stvom razlichnykh allelnykh variantov polimorfizma MTHFR677C>T na osnove analiza meditsinskoi dokumentatsii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 42–49.
6. Zhilyeva T.V., Marina A.V., Sergeeva A.V. et al. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphism C677T with extrapyramidal side effects of antipsychotic treatment // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – P. S95–S96.
7. Kosataya M.A., Mar'ina A.V., Sergeeva A.V., Zhilyaeva T.V. i dr. Odnokleotidnyi polimorfizm MTHFR677C>T i vyrazhennost' metabolicheskikh pobochnykh effektov antipsikhotikov u bol'nykh shizofreniei: rezul'taty pilotnogo issledovaniya // *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. – 2018. – № 3. – С. 40–46.
8. Misiak B., Laczanski L., Sloka N. et al. Genetic variation in One-Carbon metabolism and changes in metabolic parameters in first-episode schizophrenia patients // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 20, No. 3. – P. 207–212.
9. Devlin A.M., Ngai Y.F., Ronsley R. et al. Cardiometabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics // *Translational Psychiatry*. – 2012. – Vol. 2, No. 1. – P. e71.
10. Zhilyaeva T.V., Kasimova L.N., Blagonravova A.S., Sergeeva A.V. Sindrom nedifferentsirovanoi displazii soedinitel'noi tkani pri shizofrenii i narusheniya obmena folatov // *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina*. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 46–51.
11. Bresnahan M., Schaefer C., Brown A., Susser E. Prenatal determinants of schizophrenia: what we have learned thus far? // *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. – 2005. – Vol. 14, No. 4. – P. 194–197.
12. Brown A.S., Susser E.S. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, No. 7. – P. 1175–1180.
13. Zhilyaeva T.V. Narusheniya obmena folatov v svete dizontogeneticheskoi gipotezy etiologii shizofrenii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 88–94.
14. Regland B., Gerngård T., Gottfries C.G. et al. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis // *Journal of Neural Transmission*. – 1997. – Vol. 104, No. 8/9. – P. 931–941.
15. Godfrey P.S., Toone B.K., Carney M.W. et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336, No. 8712. – P. 392–395.
16. Levine J., Stahz, Sela B.A. et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, No. 3. – P. 265–269.

17. Roffman J.L., Lambert J.S., Achtyes E. et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70, No. 5. – P. 481–489.
18. Miodownik C., Lerner V., T. Vishne et al. High-dose vitamin B6 decreases homocysteine serum levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders: a preliminary study // *Clinical Neuropharmacology*. – 2007. – Vol. 30, No. 1. – P. 13–17.
19. Hill M., Shannahan K., Jasinski S. et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 127, No. 1/3. – P. 41–45.
20. Жилиева Т.В., Сергеева А.В., Касимова Л.Н., Благодарова А.С. Динамика когнитивных функций на фоне augmentation терапии фолатами у пациентов с шизофренией, носителей полиморфизма гена MTHFR677C>T: пилотное исследование // *Современные технологии в медицине*. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 147–153.
21. Ford E.S. et al. Homocyst(e)line and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies // *International Journal of Epidemiology*. – 2002. – Vol. 31, No. 1. – P. 59–70.
22. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population – results from the HUNT 2 study // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 141, No. 4. – P. 529–535.
23. Zhong S. et al. A meta-analysis of genotypes and haplotypes of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in breast cancer // *Molecular Biology Reports*. – 2014. – Vol. 41, No. 9. – P. 5775–5785.
24. Aubard Y., Darodes N., Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2000. – Vol. 93, No. 2. – P. 157–165.
25. Kondo A., Kamihira O., Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention // *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*. – 2009. – Vol. 16, No. 1. – P. 49–57.
26. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. и др. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 224.
27. Laursen T.M., Munk-Olsen T., Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2012. – Vol. 25, No. 2. – P. 83–88.
28. Boldyrev A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity // *Biochemistry (Moscow)*. – 2009. – Vol. 74, No. 6. – P. 589–598.
29. Shi Q., Savage J.E., Hufeisen S.J. et al. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2003. – Vol. 305, No. 1. – P. 131–142.
30. Levine J., Sela B.A., Osher Y. et al. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model // *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, No. 7. – P. 1181–1191.
31. Görtz P., Hoinkes A., W Fleischer. et al. Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2004. – Vol. 218, No. 1/2. – P. 109–114.
32. Linnebank M., Lutz H., Jarre E. et al. Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells // *Neurobiology disease*. – 2006. – Vol. 23, No. 3. – P. 725–730.
33. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. Лондон, 2004.
34. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 2–8.
35. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. и др. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека // *Русский медицинский журнал*. – 2009. – № 4. – С. 224.
36. Roffman J.L., Nitenson A.Z., Agam Y. et al. A hypomethylating variant of MTHFR, 677C>T, blunts the neural response to errors in patients with schizophrenia and healthy individuals // *PLoS one*. – 2011. – Vol. 6, No. 9. – P. e25253.
37. Waterland R.A., Jirtle R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases // *Nutrition*. – 2004. – Vol. 20, No. 1. – P. 63–68.
38. Blount B.C., Mack M.M., Wehr C.M. et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1997. – Vol. 94, No. 7. – P. 3290–3295.
39. Jongbloet P.H., Verbeek A., Heijer M., Roelleveld N. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms resulting in suboptimal oocyte maturation: a discussion of folate status, neural tube defects, schizophrenia, and vasculopathy // *Journal of experimental and clinical assisted reproduction*. – 2008. – Vol. 5, No. 5. – P. 5.
40. Kaufman S. Some metabolic relationships between biotin and folate: implications for the "methyl trap hypothesis" // *Neurochemical research*. – 1991. – Vol. 16, No. 9. – P. 1031–1036.
41. DSM-5: Wetenschappelijke Onderbouwd dan Ooit // *De Psychiater*. – 2012. – Nr. 3. – P. 30–31.
42. Hollis N.D., Allen E.G., Oliver T.R. et al. Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project // *Am J Med Genet A*. – 2013. – Vol. 161A, No. 3. – P. 438–444.
17. Roffman J.L., Lambert J.S., Achtyes E. et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia // *JAMA Psychiatry*. – 2013. – Vol. 70, No. 5. – P. 481–489.
18. Miodownik C., Lerner V., T. Vishne et al. High-dose vitamin B6 decreases homocysteine serum levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders: a preliminary study // *Clinical Neuropharmacology*. – 2007. – Vol. 30, No. 1. – P. 13–17.
19. Hill M., Shannahan K., Jasinski S. et al. Folate supplementation in schizophrenia: a possible role for MTHFR genotype // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 127, No. 1/3. – P. 41–45.
20. Zhilyeva T.V., Sergeeva A.V., Kasimova L.N., Blagonravova A.S. Dinamika kognitivnykh funktsii na fone augmentatsii terapii folatami u patsientov s shizofreniei, nositelei polimorfizma gena MTHFR677C>T: pilotnoe issledovanie // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 147–153.
21. Ford E.S. et al. Homocyst(e)line and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies // *International Journal of Epidemiology*. – 2002. – Vol. 31, No. 1. – P. 59–70.
22. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R. et al. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population – results from the HUNT 2 study // *British Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 141, No. 4. – P. 529–535.
23. Zhong S. et al. A meta-analysis of genotypes and haplotypes of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in breast cancer // *Molecular Biology Reports*. – 2014. – Vol. 41, No. 9. – P. 5775–5785.
24. Aubard Y., Darodes N., Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2000. – Vol. 93, No. 2. – P. 157–165.
25. Kondo A., Kamihira O., Ozawa H. Neural tube defects: prevalence, etiology and prevention // *International Journal of Urology: Official Journal of the Japanese Urological Association*. – 2009. – Vol. 16, No. 1. – P. 49–57.
26. Miroshnicenko I.I., Ptitsyna S.N., Kuznetsova N.N. i dr. Gomotsistein – prediktor patologicheskikh izmenenii v organizme cheloveka // *Russkii meditsinskii zhurnal*. – 2009. – № 4. – С. 224.
27. Laursen T.M., Munk-Olsen T., Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2012. – Vol. 25, No. 2. – P. 83–88.
28. Boldyrev A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity // *Biochemistry (Moscow)*. – 2009. – Vol. 74, No. 6. – P. 589–598.
29. Shi Q., Savage J.E., Hufeisen S.J. et al. L-homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective metabotropic glutamate receptor agonists // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2003. – Vol. 305, No. 1. – P. 131–142.
30. Levine J., Sela B.A., Osher Y. et al. High homocysteine serum levels in young male schizophrenia and bipolar patients and in an animal model // *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 29, No. 7. – P. 1181–1191.
31. Görtz P., Hoinkes A., W Fleischer. et al. Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2004. – Vol. 218, No. 1/2. – P. 109–114.
32. Linnebank M., Lutz H., Jarre E. et al. Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells // *Neurobiology disease*. – 2006. – Vol. 23, No. 3. – P. 725–730.
33. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. Лондон, 2004.
34. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // *Современная терапия психических расстройств*. – 2013. – № 4. – С. 2–8.
35. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н. и др. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека // *Russkii meditsinskii zhurnal*. – 2009. – № 4. – С. 224.
36. Roffman J.L., Nitenson A.Z., Agam Y. et al. A hypomethylating variant of MTHFR, 677C>T, blunts the neural response to errors in patients with schizophrenia and healthy individuals // *PLoS one*. – 2011. – Vol. 6, No. 9. – P. e25253.
37. Waterland R.A., Jirtle R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases // *Nutrition*. – 2004. – Vol. 20, No. 1. – P. 63–68.
38. Blount B.C., Mack M.M., Wehr C.M. et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1997. – Vol. 94, No. 7. – P. 3290–3295.
39. Jongbloet P.H., Verbeek A., Heijer M., Roelleveld N. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms resulting in suboptimal oocyte maturation: a discussion of folate status, neural tube defects, schizophrenia, and vasculopathy // *Journal of experimental and clinical assisted reproduction*. – 2008. – Vol. 5, No. 5. – P. 5.
40. Kaufman S. Some metabolic relationships between biotin and folate: implications for the "methyl trap hypothesis" // *Neurochemical research*. – 1991. – Vol. 16, No. 9. – P. 1031–1036.
41. DSM-5: Wetenschappelijke Onderbouwd dan Ooit // *De Psychiater*. – 2012. – Nr. 3. – P. 30–31.
42. Hollis N.D., Allen E.G., Oliver T.R. et al. Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project // *Am J Med Genet A*. – 2013. – Vol. 161A, No. 3. – P. 438–444.

43. Glass I.A., Li L., Cotter P.D. Double aneuploidy (48, XXY,+ 21): molecular analysis demonstrates a maternal origin // *European Journal of Medical Genetics*. – 2006. – Vol. 49, No. 4. – P. 346.
44. McDonald J.W., Johnston M.V. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development // *Brain Research Reviews*. – 1990. – Vol. 15, No. 1. – P. 41–70.
45. Harris L.W., Sharp T., Gartlon J. et al. Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism // *The European Journal of Neuroscience*. – 2003. – Vol. 18, No. 6. – P. 1706–1710.
46. Kihara H., Nakamura T. Early standard development assessment characteristics in very low birth weight infants later classified with autism spectrum disorder // *Early Human Development*. – 2015. – Vol. 91, No. 6. – P. 357–359.
47. Dachew B.A., A Mamun, Maravilla J.C. et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and the development of offspring mental and behavioural problems: a systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 260. – P. 458–467.
48. Kirkpatrick B. Schizophrenia as a systemic disease // *Schizophrenia Bulletin*. – 2009. – Vol. 35, No. 2. – P. 381–382.
49. Crow T.J. Positive and negative schizophrenia symptoms and the role of dopamine // *The British Journal of Psychiatry*. – 1981. – Vol. 139, No. 3. – P. 251–254.
50. Mackay A.V.P., Bird E.D., Spokes E.G. et al. Dopamine receptors and schizophrenia: drug effect or illness? // *The Lancet*. – 1980. – Vol. 316, No. 8200. – P. 915–916.

Disturbances of Folate Metabolism in Schizophrenia as a Systemic Multimodal Factor of Etiopathogenesis and Comorbidity: A Clinical Case

T.V. Zhilyaeva¹, A.G. Smirnova², A.S. Blagonravova¹, G.E. Maso³

¹ *Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia*

² *Clinical Psychiatric Hospital №1 of N. Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia*

³ *National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, St. Petersburg, Russia*

SUMMARY:

According to the literature, folate metabolism disturbances are associated with a risk of schizophrenia, its poor prognosis (severity of negative and cognitive symptoms), an adverse response to drug treatment, and the development of a metabolic syndrome in a patient. This biochemical risk factor is studied in schizophrenia both from the standpoint of dysontogenesis and from the standpoint of neurodegeneration; it has a complex etiopathogenetic effect on a number of organs and systems, which partially explains the high comorbidity of schizophrenia with somatic diseases. This article presents a clinical case that demonstrates the consistency and multimodality of the effects of one-carbon metabolism disturbances, as well as the possibility and prospects of their correction even in patients with a long, severe, resistant course of the disease.

KEY WORDS: schizophrenia, folate deficiency, hyperhomocysteinemia, comorbidity, dysontogenesis

CONTACTS: bizet@inbox.ru; galina-mazo@yandex.ru

galina-mazo@yandex.ru, <https://orcid.org/0001-7910-9129>

CITATION: Zhilyaeva T.V., Smirnova A.G., Blagonravova A.S., Maso G.E. Disturbances of Folate Metabolism in Schizophrenia as a Systemic Multimodal Factor of Etiopathogenesis and Comorbidity: A Clinical Case. // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* – 2020. – No. 2. – P. 40–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.77.40.004