

DOI : 10.31363/2313-7053-2018-3-40-46

Однонуклеотидный полиморфизм MTHFR677C>T и выраженность метаболических побочных эффектов антипсихотиков у больных шизофренией: результаты пилотного исследования

Косатая М.А.¹, Марьина А.В.¹, Сергеева А.В.¹, Жилиева Т.В.¹, Благодирова А.С.¹, Мазо Г.Э.²¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства Здравоохранения РФ, Нижний Новгород

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Для прогнозирования развития побочных эффектов и персонализированного подбора лекарственной терапии актуальным представляется изучение ассоциации носительства минорных аллельных вариантов отдельных функциональных однонуклеотидных полиморфизмов с наличием нежелательных побочных явлений антипсихотиков у хронических пациентов с шизофренией, длительное время получающих лечение. В связи с этим целью данной работы было оценить наличие ассоциации между носительством Т-аллеля однонуклеотидного генетического полиморфизма MTHFR677C>T и выраженностью метаболических побочных эффектов антипсихотиков. В результате исследования выявлена большая выраженность компонентов метаболического синдрома (статистически не значимая при имеющемся малом числе наблюдений), а также достоверно более высокий уровень глюкозы крови натощак в группе пациентов-носителей минорного Т-аллеля полиморфизма MTHFR 677 C>T.

Ключевые слова: шизофрения, дефицит фолатов, однонуклеотидный генетический полиморфизм MTHFR677C>T, метаболический синдром

Single nucleotide polymorphism MTHFR677C>T and the severity of metabolic side effects of antipsychotics in patients with schizophrenia: the results of a pilot study

Kosataya M.A.¹, Marina A.V.¹, Sergeeva A.V.¹, Zhilyaeva T.V.¹, Blagonravova A.S.¹, Mazo G.E.²¹ «Privolzhskiy Research Medical University», Nizhny Novgorod² «National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev», Saint-Petersburg

Summary. To predict the development of side effects and personalized selection of drug therapy, it seems relevant to study the association of individual genetic risk factors with undesirable side effects of antipsychotics in chronic patients with schizophrenia. Thereby the purpose of this study was to evaluate the association between the carriage of the T-allele of the single nucleotide genetic polymorphism MTHFR677C> T and the severity of the metabolic side effects of antipsychotics. As a result of the study a greater risk of developing components of the metabolic syndrome was revealed, as well as a significantly higher fasting blood glucose level in the group of carriers of the minor T-allele of polymorphism MTHFR 677 C> T.

Key words: schizophrenia, folate deficiency, single nucleotide genetic polymorphism MTHFR677C>T, metabolic syndrome

Актуальность. Широкий спектр побочных эффектов антипсихотиков значительно влияет на терапевтический процесс, снижает приверженность пациентов к терапии, создает дополнительные проблемы соматического характера, ухудшает результативность терапии основного заболевания. Если при использовании антипсихотиков первого поколения основной акцент приходился на неврологические побочные эффекты, то в настоящее время, когда препаратами выбора стали антипсихотики второго поколения, одной из наиболее значимых проблем лечения шизофрении стали метаболические побочные эффекты и как следствие — целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Последние занимают весомое место в структуре причин смертности больных шизофренией, приводят к снижению продолжительности их жизни (в среднем на

15 лет меньше, чем в общей популяции) [1]. Причем, в последние годы наблюдается значительный рост смертности больных шизофренией именно от сердечно-сосудистых расстройств [10].

Современная персонализированная медицина подразумевает индивидуальный подбор терапии пациентам с учетом оценки рисков, в том числе с учетом генетических факторов риска развития тех или иных побочных эффектов [2, 3].

Согласно результатам ряда исследований, при шизофрении чаще, чем в общей популяции, выявляются нарушения обмена фолатов, в том числе носительство минорных аллелей однонуклеотидных полиморфизмов в генах ферментов фолатного (одноуглеродного) метаболизма. Показано, в частности, что у больных шизофренией генетический полиморфизм фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (далее MTHFR) 677C>T встреча-

ется чаще, чем в общей популяции. По результатам одного из мета-анализов, наличие минорного аллеля Т этого полиморфизма в гомозиготной форме повышает вероятность развития шизофрении на 36% по сравнению с носительством «дикого» генотипа. В ряде работ было установлено, что носительство минорного Т-аллеля МТНFR677С>Т ассоциировано с тяжестью негативной симптоматики при шизофрении [17].

Фермент МТНFR является ключевым ферментом фолатного цикла, который превращает 5,10-метилентетрагидрофолат в биологический активный 5-метилтетрагидрофолат, последний в свою очередь играет ведущую роль в преобразовании гомоцистеина в метионин. Полиморфизм МТНFR677С>Т (замена цитозина на тимин в позиции 677 гена) представляет собой наиболее изученный в связи с заболеваниями человека функциональный однонуклеотидный полиморфизм фермента МТНFR. При носительстве минорного аллеля Т активность фермента МТНFR снижается и развиваются биохимические нарушения (гипергомоцистеинемия, дефицит метионина и другие), которые обладают мультимодальным патогенетическим эффектом на различные ткани и органы [6, 12]. Гомоцистен обладает патологическим воздействием на сосудистую стенку, участвует в оксидативном стрессе, может оказывать влияние на NMDA- и метаболитные рецепторы глутамата, за счет чего участвовать в процессах эксайтотоксичности и вызывать апоптоз нейронов. Дефицит метионина может приводить к нарушениям процессов метилирования ДНК, а также белков, в связи с чем меняется активность ферментативных реакций, возникает риск мутаций *de novo*. Кроме того, производные метионина участвуют в процессах синтеза моноаминов, поэтому дефицит метионина может приводить к дефициту ряда нейромедиаторов.

При этом уже более 15 лет известно, что носительство Т-аллеля МТНFR677С>Т, а также гипергомоцистеинемия являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых расстройств [9]. В течение последних лет объем данных о влиянии гипергомоцистеинемии на заболеваемость и исходы сердечно-сосудистых заболеваний неуклонно увеличивается, хотя механизмы остаются не до конца изученными [14, 19]. Более того, в последних мета-анализах получены данные о возможности снижения риска сердечно-сосудистых расстройств путем коррекции гипергомоцистеинемии дополнительным приемом фолатов [5, 11].

Учитывая, что носительство минорного Т-аллеля МТНFR677С>Т является фактором риска и шизофрении, и сердечно-сосудистых расстройств, можно предположить, что данный генетический полиморфизм может обуславливать развитие метаболических побочных эффектов антипсихотиков, лежащих в основе развития сердечно-сосудистой патологии у больных шизофренией. При этом антипсихотики в ряде случаев могут выступать как триггеры развития сердечно-сосудистых заболеваний у генетически

предрасположенных к ним пациентов с психическим расстройством.

Van Winkel R. et al. (2010) впервые провели исследование ассоциации аллельных вариантов полиморфизмов гена МТНFR с метаболическими побочными эффектами антипсихотиков и получили противоречивые результаты: была выявлена роль полиморфизма МТНFR A1298С, но не МТНFR С677Т в развитии метаболических побочных эффектов [18]. Согласно Delvin A.M. et al. (2012) носительство полиморфного аллеля Т МТНFR С677Т ассоциировано с риском развития метаболического синдрома у детей, получавших лечение антипсихотиками второго поколения (OR 5.75, 95% CI= 1.18-28.12) [7]. В исследовании Као А.С.С. et al. (2014) были получены противоречивые результаты: уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был выше у носителей полиморфных аллелей МТНFR 1298А>С и 677С>Т, но значимого влияния этих аллелей на набор веса на фоне приема оланзапина и клозапина обнаружено не было [8]. В дальнейшем Misiak B. et al. (2016) обнаружили, что носительство минорного Т-аллеля МТНFR677С>Т коррелирует с отдельными параметрами метаболического синдрома при шизофрении в самом начале лечения антипсихотиками, однако, в долгосрочной перспективе эта ассоциация не была изучена, кроме того, определенные параметры метаболического синдрома (индекс массы тела и окружность талии) по разному ассоциировались с минорным аллелем Т [16]. В 2016 MacNeil R.R. и Müller D.J. в обзорной статье отметили, что полиморфизм МТНFR677С>Т преждевременно рассматривать как генетический маркер развития метаболического синдрома у больных шизофренией из-за противоречий в результатах разных исследований [15]. Согласно базе данных «PharmGKB» (<https://www.pharmgkb.org/>) уровень доказательности данных по ассоциации носительства аллеля Т МТНFR677С>Т с выраженностью метаболических побочных эффектов антипсихотиков «3(С)» (проведены только нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов) [15]. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение выраженности метаболических побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с носительством разных аллелей МТНFR677С>Т.

Целью данного исследования было проанализировать ассоциацию между носительством минорного Т-аллеля генетического полиморфизма МТНFR677С>Т и выраженностью метаболических побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы

С сентября 2014 по май 2017 года были собраны образцы венозной крови 500 пациентов, соответствовавших критериям МКБ-10 для шизофрении (F20), проходивших на момент забора биообразцов лечение в круглосуточном пси-

психиатрическом стационаре (Клинической психиатрической больницы №1 г. Н.Новгорода и Нижегородской областной психиатрической больницы №3). У всех 500 биообразцов была выделена ДНК и проведена молекулярная диагностика аллелей полиморфизма MTHFR677C>T 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 аллелей MTHFR Ala222Val (C677T) производства НПФ «Литех», г.Москва. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании (протокол № 2 клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии 21.02.2014 г.).

Согласно данным ретроспективного анализа амбулаторных карт 150 пациентов, первых включенных в исследование, метаболический синдром и соматические заболевания, ассоциированные с ним (ожирение, сахарный диабет 2 типа) в группе пациентов с носительством минорного аллеля T встречались чаще, чем в группе сравнения (генотип MTHFR677CC): 11/77 (0,14) против 5/73 (0,068) случаев соответственно, однако статистически не достоверно при имеющемся числе наблюдений ($\chi^2=1,533$, $p=0,216$, группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности течения заболевания). Ретроспективный дизайн исследования с оценкой формальных записей в медицинской документации обладает слабой степенью доказательности, так как врачи-терапевты, консультирующие пациентов в отделениях психиатрического стационара, не всегда отражали в заключениях данные о наличии у пациента метаболических нарушений (ожирения), кроме того, не всегда данные о заключении врача консультанта выносятся в эпикриз, который в дальнейшем остается в амбулаторных картах.

В связи с этим далее было проведено одномоментное обследование 34 пациентов с известным генотипом MTHFR677C>T на наличие метаболических нарушений на фоне приема антипсихотиков. Проводилась оценка массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ).. Все пациенты на момент обследования находились на стационарном лечении. Результаты ПЦР-анализа были заслеплены для исследователя, проводившего физикальное обследование. Из медицинских карт стационарного больного были получены данные о результатах исследования уровня глюкозы крови натощак во время текущей госпитализации ($n=22$).

Проверка нормальности распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Вилка. Для статистического анализа полученных данных использовался двухвыборочный t-тест с различными дисперсиями, двухсторонний вариант, если распределение было нормальным: возраст пациентов ($W=0,95$, $p=0,14$), длительность течения заболевания ($W=0,97$, $p=0,58$), рост

($W=0,96$, $p=0,42$), вес ($W=0,95$, $p=0,11$), объем талии ($W=0,97$, $p=0,43$), или критерий Манна-Уитни, если распределение отличалось от нормального: дозы антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте ($W=0,83$, $p=0,0001$), ИМТ ($W=0,92$, $p=0,019$), глюкоза крови натощак ($W=0,85$, $p=0,0029$). При анализе таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (Statistica 6.0). Проводился анализ статистической мощности выборки одномоментного обследования для определения необходимого объема выборок для достижения статистической значимости результатов при $p<0,05$ (Power Analysis, Statistica 6.0).

Характеристика групп сравнения по полу, возрасту, длительности течения заболевания и особенностям лечения представлена в таблице 1. Рассчитывались суточные дозы антипсихотиков, которые пациенты получали в день физикального обследования в стационаре.

Результаты

Как видно из Таблицы 2, у носителей минорного аллеля T полиморфизма MTHFR677C>T больше выражены все измеренные проявления метаболического синдрома (ИМТ, окружность талии и глюкоза крови натощак). Наличие ожирения (ИМТ>30) в этой группе пациентов встречается почти в 3 раза чаще, чем среди пациентов с «диким» генотипом MTHFR677CC. При этом уровни статистической значимости различия достигали только по уровню глюкозы крови натощак.

Таким образом, в результате проведения пилотного исследования была выявлена большая частота развития компонентов метаболического синдрома (статистически не достоверная при имеющемся числе наблюдений), а также достоверно более высокий уровень глюкозы крови натощак в группе пациентов-носителей минорного T-аллеля MTHFR677. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения полномасштабного исследования. Согласно оценке мощности выборки (Power Analysis) по показателям «доля пациентов с ожирением» и «средний ИМТ» при заданной целевой мощности 0,8 (Statistica 6.0), в таком исследовании необходимый объем выборок для достижения статистически достоверных различий при $p<0,05$: $n=47$ в каждой группе — для получения различий по частоте ожирения, и $n=134$ в каждой группе — для получения различий по показателю «средний ИМТ» (t-тест, двусторонний вариант).

Обсуждение результатов

Выявленная в данном пилотном исследовании большая частота развития компонентов метаболического синдрома, а также достоверно более высокий уровень глюкозы крови натощак в группе пациентов-носителей минорного T-аллеля MTHFR677 дополняет данные, полученные в зарубежных исследованиях [7, 8, 15, 16, 18], и гово-

Показатель	Носители аллеля Т (генотипы СТ), n=14	Носители генотипа СС, n=20	Уровень значимости различий
Пол: мужчины / женщины, абс.	7 / 7	10 / 10	$\chi^2=0,12$, $p=0,73$
Возраст, лет, $m \pm \sigma^1$	46,86 \pm 10,93	45,35 \pm 13,94	$p=0,73$
Длительность течения заболевания, лет, $m \pm \sigma$	16,86 \pm 5,67	18,20 \pm 10,55	$p=0,64$
Доза антипсихотиков, хлорпромазиновый эквивалент, мг, Me [Q1; Q3] ²	293 [200; 500]	400 [200; 675]	Z=-0,55; $p=0,58$
Число пациентов, получавших АПП ³ / АВП ⁴ / АПП+АВП, абс.	8 / 4 / 2	14 / 3 / 3	$\chi^2=0,95$, $p=0,62$
Доля пациентов, получавших дополнительную психофармакотерапию (абс.):			
Антидепрессанты	1 / 14	0 / 20	$\chi^2=0,033$, $p=0,86$
Нормотимики	1 / 14	3 / 20	$\chi^2=0,025$, $p=0,87$
Транквилизаторы	1 / 14	0 / 20	$\chi^2=0,033$, $p=0,86$
Корректоры нейролепсии	4 / 14	5 / 20	$\chi^2=0,026$, $p=0,87$

Примечание: здесь и далее ¹ «M \pm SD» - среднее \pm стандартное отклонение; ² «Me [Q1; Q3]» - медиана и межквартильный размах; ³ «АПП» - антипсихотики первого поколения; ⁴ «АВП» - антипсихотики второго поколения.

Показатель	Носители аллеля Т (генотипы ТТ, СТ), n=14	Носителя генотипа СС, n=20	Уровень значимости различий
Масса тела, кг, M \pm SD	82,43 \pm 24,96	75,60 \pm 16,76	P=0,35
ИМТ, Me [Q1; Q3], кг/м ²	26,90 [21,63; 35,98]	25,69 [22,95; 28, 85]	P=0,59
Наличие ожирения (ИМТ>30), доля пациентов	6/14 (0,43)	3/20 (0,15)	P=0,16, $\chi^2= 2.01$
окружность талии, M \pm SD, см	96,29 \pm 17,14	94,95 \pm 11,73	P=0,79
уровень глюкозы крови натощак, Me [Q1; Q3], ммоль/л	4,89 [4,52; 5,00]	4, 32 [3,94; 4,49]	P=0,0037

рит о том, что носительство Т аллеля однонуклеотидного полиморфизма фермента MTHFR677C>T в российской популяции может играть роль генетического фактора, предрасполагающего к развитию метаболических побочных эффектов антипсихотиков у пациентов с шизофренией. Для получения достоверной ассоциации выраженности параметров метаболического синдрома (средний ИМТ в подгруппе) и частоты выявления ожирения, очевидно, требуется большее число наблюдений (не менее 134 и 47 пациентов в каждой подгруппе соответственно). При этом, исходя из анализа статистической мощности выборки, более перспективным (мене затратным) будет выбор дизайна исследования с оценкой качественного параметра — частоты выявления ожирения в каждой подгруппе.

Природа ассоциации носительства однонуклеотидных полиморфизмов ферментов фолатного цикла с развитием метаболического синдрома у больных шизофренией требует специального изучения. С одной стороны, больший ИМТ у пациентов с шизофренией — носителей минорного аллеля Т может объясняться большей выраженностью именно у данной категории больных негативной симптоматики [17], а значит и гиподинамии, гипобулии, способности контролировать аппетит. С другой стороны, повышенный уровень гомоцистеина ассоциирован с повышенным ИМТ и окружностью талии не только при шизофрении, что говорит о возможных причинно-следственных отношениях этих показателей, вовлечении особых молекулярных механизмов одноуглеродного обмена в развитие метаболического синдрома [13].

К настоящему времени практически не существует сведений об ассоциации минорных аллельных вариантов генетических полиморфизмов ферментов фолатного обмена с выраженностью параметров метаболического синдрома и его отдельных компонентов у пациентов, не получавших антипсихотики (“drug-naïve”), что представляет чрезвычайный интерес, поскольку позволило бы ответить на вопрос, является ли развитие метаболического синдрома только ответом на терапию или представляет собой коморбидное состояние, обусловленное общими молекулярными механизмами. Также не существует проспективных наблюдательных исследований об эффективности приема фолатов в качестве средства, способствующего профилактике развития метаболического синдрома у больных шизофренией, хотя уже появились первые положительные результаты о способности фолатов снижать риск осложнений метаболического синдрома в общей популяции — сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Таким образом, если полученные в данном предварительном исследовании результаты подтвердятся в дальнейшем, группу пациентов с шизофренией с наличием нарушений одноуглеродного метаболизма (в частности, наличием полиморфизма MTHFR677C>T) можно будет рассматривать как наиболее сложных в терапевтическом отношении, так как у них повышены риски развития одних из наиболее частых побочных эффектов антипсихотиков второго поколения (метаболический синдром), наиболее часто применяющихся в настоящее время. При этом возможность коррекции нарушений обмена фолатов аугментацией витаминами открывает возможности для персонализированного снижения рисков этих побочных эффектов, что является перспективной задачей для дальнейших проспективных исследований.

Литература

1	Волков, В.П. Естественные причины смерти больных шизофренией // Психическое здоровье. — 2013. — Т. 11. — №. 12. — С. 52-57.	Volkov, V.P. Natural causes of death of patients with schizophrenia // <i>Psihicheskoe zdorove</i> . — 2013. — Т. 11. — №. 12. — S. 52-57. (In Rus.).
2	Кибитов, А. О., Иващенко, Д. В., Сычев, Д. А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. — 2017. — №. 1. — С. 2-13. DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.	Kibitov, A.O., Ivaschenko, D.V., Syichev, D.A. Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics // <i>Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroystv</i> . — 2017. — №. 1. — S. 2-13. (In Rus.). DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4982.
3	Кибитов, А.О., Мазо, Г.Э. Метаболические побочные эффекты атипичных антипсихотиков: межиндивидуальная вариабельность и генетический риск. Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — Т. 28. — № 1. — С.78-88.	Kibitov, A.O., Mazo, G.E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics: interindividual variability and genetic risk. <i>Sotsialnaya i klinicheskaya psichiatriya</i> . — 2018. — Т. 28. — № 1. — S. 78-88. (In Rus.).
4	Мазо, Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Сборник научных трудов «Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств». — С.-Пб., 2008. — С. 210 — 224.	Mazo, G.E. Prospects for development of endocrinological psychiatry / <i>Sbornik nauchnykh trudov «Sovremennyye dostizheniya v diagnostike i lechenii endogennykh psichicheskikh rasstroystv»</i> . — S.-Pb., 2008. — S. 210 — 224. (In Rus.).
5	Незнанов, Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э., Шляхто Е.В., Смирнов Б.И. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза // Журнал неврологии и психиатрии им Корсакова. — 2015. — № 5. — С. 20-26. DOI:10.17116/jnevro20151155120-26	Neznanov, N.G. Kozlova S.N., Mazo G.E., Shlyakhto N.G., Smirnov B.I. Comorbidity of depressive disorders and coronary heart disease: general aspects of pathogenesis // <i>Zhurnal nevrologii i psichiatrii im Korsakova</i> . 2015. № 5. S. 20 — 26. (In Rus.). DOI:10.17116/jnevro20151155120-26
6	Boldyrev, A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. <i>Biochemistry (Moscow)</i> . — 2009. — Vol. 74. — № 6. — P. 589–598. doi:10.1134/s0006297909060017	Boldyrev, A.A. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity. <i>Biochemistry (Moscow)</i> . — 2009. — Vol. 74. — № 6. — P. 589–598. doi:10.1134/s0006297909060017
7	Devlin, A.M., Ngai, Y.F., Ronsley, R., Panagiotopoulos, C. Cardiometabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics. <i>Translational Psychiatry</i> . — 2012. — Vol. 2. — №1. — P. e71–e71. doi:10.1038/tp.2011.68	Devlin, A. M., Ngai, Y. F., Ronsley, R., Panagiotopoulos, C. Cardiometabolic risk and the MTHFR C677T variant in children treated with second-generation antipsychotics. <i>Translational Psychiatry</i> . — 2012. — Vol. 2. — №1. — P. e71–e71. doi:10.1038/tp.2011.68

8	Kao, A. C. C., Rojnic Kuzman, M., Tiwari, A. K. et al. Methylenetetrahydrofolate eductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances. <i>Journal of Psychiatric Research</i> . — 2014. — Vol. 54. — P. 36–42. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.03.012	Kao, A. C. C., Rojnic Kuzman, M., Tiwari, A. K. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and antipsychotic-induced weight gain and metabolic disturbances. <i>Journal of Psychiatric Research</i> . — 2014. — Vol. 54. — P. 36–42. doi:10.1016/j.jpsychires.2014.03.012
9	Klerk, M., Verhoef, P., Clarke, R. et al. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. <i>JAMA</i> . — 2002. — Vol. 288. — № 16. — P. 2023–2031. doi:10.1001/jama.288.16.2023	Klerk, M., Verhoef, P., Clarke, R. et al. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. <i>JAMA</i> . — 2002. — Vol. 288. — № 16. — P. 2023–2031. doi:10.1001/jama.288.16.2023
10	Kugathasan, P., Jensen, S. E., Laursen, T. M., Aagaard, J., Nielsen, R. E. P6497Increased mortality following myocardial infarction in patients with schizophrenia: a national population based cohort study. <i>European Heart Journal</i> . — 2017. — Vol. 38(suppl_1). doi:10.1093/eurheartj/ehx493.p6497	Kugathasan, P., Jensen, S. E., Laursen, T. M., Aagaard, J., Nielsen, R. E. P6497Increased mortality following myocardial infarction in patients with schizophrenia: a national population based cohort study. <i>European Heart Journal</i> . — 2017. — Vol. 38(suppl_1). doi:10.1093/eurheartj/ehx493.p6497
11	Li, Y., Huang, T., Zheng, Y. et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of the American Heart Association</i> . — 2016. — Vol. 5. — № 8. — P. e003768. doi:10.1161/jaha.116.003768	Li, Y., Huang, T., Zheng, Y. et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Journal of the American Heart Association</i> . — 2016. — Vol. 5. — № 8. — P. e003768. doi:10.1161/jaha.116.003768
12	Liew, S.-C., Gupta, E.D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. <i>European Journal of Medical Genetics</i> . — 2015. — Vol. 58. — № 1. — P. 1–10. doi:10.1016/j.ejmg.2014.10.004	Liew, S.-C., Gupta, E. D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases. <i>European Journal of Medical Genetics</i> . — 2015. — Vol. 58. — № 1. — P. 1–10. doi:10.1016/j.ejmg.2014.10.004
13	Lind, M.V., Lauritzen, L., Vestergaard, H. et al. One-carbon metabolism markers are associated with cardiometabolic risk factors. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> . — 2018. — Vol. 28. — № 4. — P. 402–410. doi:10.1016/j.numecd.2018.01.005	Lind, M. V., Lauritzen, L., Vestergaard, H. et al. One-carbon metabolism markers are associated with cardiometabolic risk factors. <i>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> . — 2018. — Vol. 28. — № 4. — P. 402–410. doi:10.1016/j.numecd.2018.01.005
14	Liu, J., Jia, X., Li, H. et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and abdominal aortic aneurysm risk. <i>Medicine</i> . — 2016. — Vol. 95. — № 36. — P. e4793. doi:10.1097/md.0000000000004793	Liu, J., Jia, X., Li, H. et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and abdominal aortic aneurysm risk. <i>Medicine</i> . — 2016. — Vol. 95. — № 36. — P. e4793. doi:10.1097/md.0000000000004793
15	MacNeil, R.R., Müller, D.J. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. <i>Molecular Neuropsychiatry</i> . — 2016. — Vol. 2. — № 2. — P. 61–78. doi:10.1159/000445802	MacNeil, R.R., Müller, D.J. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. <i>Molecular Neuropsychiatry</i> . — 2016. — Vol. 2. — № 2. — P. 61–78. doi:10.1159/000445802
16	Misiak, B., Łaczmański, Ł., Słoka, N. K. et al. Genetic Variation in One-Carbon Metabolism and Changes in Metabolic Parameters in First-Episode Schizophrenia Patients. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> . — 2016. — pyw094. doi:10.1093/ijnp/pyw094	Misiak, B., Łaczmański, Ł., Słoka, N. K. et al. Genetic Variation in One-Carbon Metabolism and Changes in Metabolic Parameters in First-Episode Schizophrenia Patients. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> . — 2016. — pyw094. doi:10.1093/ijnp/pyw094
17	Roffman, J.L., Weiss, A.P., Purcell, S. et al. Contribution of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Polymorphisms to Negative Symptoms in Schizophrenia. <i>Biological Psychiatry</i> . — 2008. — Vol. 63. — № 1. — P. 42–48. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.017	Roffman, J. L., Weiss, A. P., Purcell, S. et al. Contribution of Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Polymorphisms to Negative Symptoms in Schizophrenia. <i>Biological Psychiatry</i> . — 2008. — Vol. 63. — № 1. — P. 42–48. doi:10.1016/j.biopsych.2006.12.017

18	<i>Van Winkel, R., Moons, T., Peerbooms, O. et al. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. International Clinical Psychopharmacology. — 2010. — Vol. 25. — № 5. — P. 270–276. doi:10.1097/yic.0b013e32833bc60d</i>	<i>Van Winkel, R., Moons, T., Peerbooms, O. et al. MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. International Clinical Psychopharmacology. — 2010. — Vol. 25. — № 5. — P. 270–276. doi:10.1097/yic.0b013e32833bc60d</i>
19	<i>Yeh, J.-K., Chen, C.-C., Hsieh, M.-J. et al. Impact of Homocysteine Level on Long-term Cardiovascular Outcomes in Patients after Coronary Artery Stenting. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. — 2017. — Vol. 24. — №7. — P. 696–705. doi:10.5551/jat.36434</i>	<i>Yeh, J.-K., Chen, C.-C., Hsieh, M.-J. et al. Impact of Homocysteine Level on Long-term Cardiovascular Outcomes in Patients after Coronary Artery Stenting. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. — 2017. — Vol. 24. — №7. — P. 696–705. doi:10.5551/jat.36434</i>

Сведения об авторах:

Косатая Мария Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, kkosataya@gmail.com

Марьина Анастасия Владимировна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, ycfncfmz.ru@mail.ru

Сергеева Анжелика Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, зав. проблемной научной лабораторией ПЦР-диагностики НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, sergeeva-av2013@yandex.ru

Жиляева Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, bizet@inbox.ru, 8-904-395-04-89.

Благонравова Анна Сергеевна, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, директор НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, a.blagonravova@mail.ru

Мазо Галина Элевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург, galina-mazo@yandex.ru