

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОЛАТОВ В СВЕТЕ ДИЗОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЫ ЭТИОЛОГИИ ШИЗОФРЕНИИ

Т. В. Жилева

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия

Несмотря на большое количество работ, посвященных этиологии и патогенезу эндогенных психических заболеваний, их причины остаются не до конца изученными. Одна из наиболее обоснованных в настоящее время гипотез этиологии шизофрении – дизонтогенетическая [30, 36] постулирует, что предрасположенность к шизофрении формируется во внутриутробном периоде, во время второго-третьего триместров беременности в результате воздействия нейротоксических факторов на миграцию и дифференцировку нейроцитов [3, 43]. В результате такого воздействия формируются дефектные связи между нейронами, нарушается цитоархитектоника коры головного мозга и лимбической системы, что впоследствии у взрослого человека приводит к манифестации психоза [43]. Согласно этой гипотезе, нарушение вышеописанных процессов является результатом взаимодействия генов и окружающей среды [59, 61, 80].

Тому, какие именно нейротоксические факторы могут формировать предрасположенность к шизофрении, посвящены многочисленные исследования [3]. В ряде работ указывается на вирусную инфекцию у матери и дефицит питания при беременности [12, 14, 16, 19, 71], внутриутробную гипоксию плода и асфиксию новорожденного из-за фетоплацентарной недостаточности и гестоза [23, 30, 36, 43, 50]. Было показано, что преэклампсия приводит к повышению риска шизофрении в 2,5 раза, вероятно, из-за дефицита питания плода [22]. Согласно ряду исследований, беременность на пике голода в различные исторические периоды приводит к повышению риска шизофрении у потомков в 2 раза [19, 71], так как дефицит питания оказывает влияние на формирование структур мозга плода, вовлеченных в патогенез шизофрении [14]. Несмотря на то, что найдено большое количество факторов, механизмы их влияния на нейробиохимические системы мозга остаются непонятными, а потому гипотезы остаются спекулятивными [29]. Ясно лишь то, что все факторы риска приводят к одним и тем же патогенетическим механизмам, поиск и изучение

которых необходимо продолжать [37]. Постепенно становится очевидной необходимость изучения взаимоотношений экзогенных факторов, таких, как вирусная инфекция или дефицит питания с генетическими факторами риска шизофрении, чтобы ответить на вопрос: каким образом внешние факторы могут менять экспрессию генов в мозге и нарушать его развитие? [64].

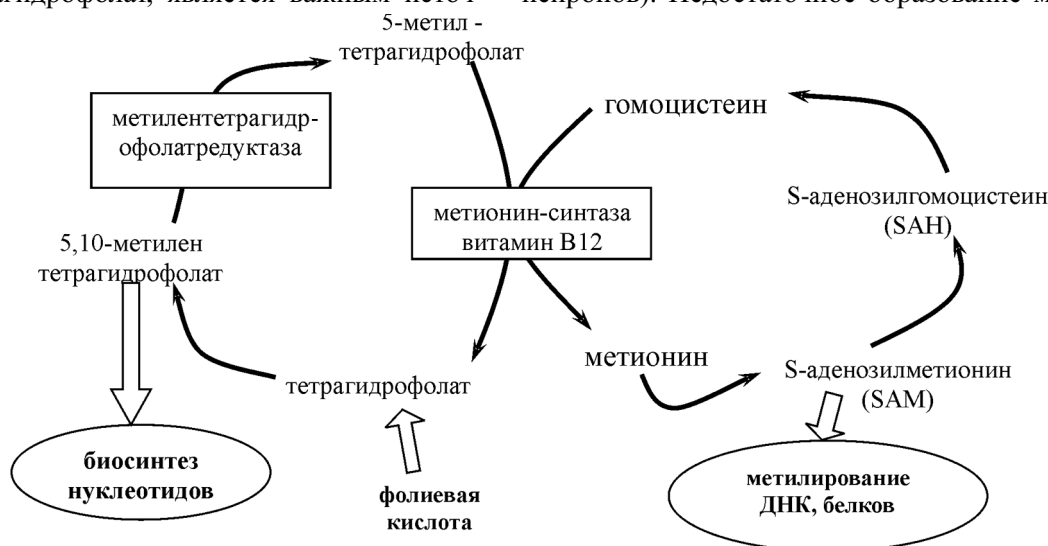
Одним из наиболее важных аргументов в пользу дизонтогенетической гипотезы шизофрении были и остаются наблюдения, что среди больных шизофренией и их ближайших родственников чаще, чем в общей популяции встречаются различные врожденные мальформации, в том числе пороки развития нервной системы [30, 36, 43, 50]. По данным специальных исследований, наличие врожденной мальформации увеличивает риск шизофрении у ее носителя в 2,4 раза [22]. В связи с этим было предложено использовать знания о времени и молекулярных механизмах возникновения мальформаций, часто встречающихся при шизофрении, для понимания механизмов формирования предрасположенности к ней [75]. В течение последнего десятилетия появились работы, демонстрирующие схожесть в большом числе эпидемиологических характеристик шизофрении с дефектами нервной трубки: снижение заболеваемости в последние 20 лет; повышение риска у родившихся зимой-весной; повышенный риск, если у матери в период беременности было голодание, фебрильные гриппоподобные заболевания, повышенная масса тела, сахарный диабет; если был короткий интервал между родами [32, 81]. Это указывает на наличие общего этиологического фактора для этих патологий [51, 82]. В то же время, в данный момент можно считать доказанным, что дефекты нервной трубки вызваны нарушениями фолатного обмена и развивающейся при этом гипергомоцистеинемией у матери во время беременности [82]. Согласно проведенным исследованиям, частота дефектов нервной трубки достоверно снижается на 80% при приеме фолатов и снижении уровня гомоцистеина плазмы до нормы, хотя меха-

низмы этого эффекта остаются неизвестными [17]. По аналогии было высказано предположение, что внутриутробные нарушения фолатного обмена являются фактором, формирующим предрасположенность к шизофрении [70, 82].

В 2007 году были опубликованы результаты более чем 40-летнего исследования Prenatal Determinants of Schizophrenia, которые подтвердили данную гипотезу [11, 13, 72]. С 1959 по 1967 годы в США собирался банк данных сыворотки крови беременных женщин для дальнейших исследований о влиянии различных сывороточных агентов на психическое здоровье потомства. Через сорок лет была произведена оценка и статистическая обработка данных о том, какие компоненты сыворотки крови связаны с повышенной заболеваемостью шизофренией. Было обнаружено, что у детей, родившихся от матерей с повышенным уровнем гомоцистеина в 3-м триместре беременности, риск шизофрении и других расстройств шизофренического спектра повышен более чем в два раза по сравнению с остальными участниками исследования [72]. В качестве механизмов авторы исследования предполагают, что гомоцистеин может влиять на развитие мозговых структур и функций и/или влияет путем тонких повреждений плацентарной васкуляризации, что нарушает оксигенацию плода [72].

Повышение уровня гомоцистеина плазмы является прямым маркером нарушения фолатного обмена. Метаболизм фолатов состоит из связанных между собой биохимических циклов (рисунок). Центральным является цикл превращения тетрагидрофолата и его производных. Субстратом этого цикла в организме является поступающая с пищей фолиевая кислота [56], которая в печени быстро восстанавливается до тетрагидрофолата. Одно из производных тетрагидрофолата – 5,10-метилентетрагидрофолат идет на биосинтез нуклеотидов, необходимых для построения ДНК и РНК. Другое производное, 5-метилтетрагидрофолат, является важным источ-

ником метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Благодаря последнему процессу происходит утилизация гомоцистеина, который в больших количествах обладает рядом токсических эффектов на клеточном и тканевом уровне. Кроме того, происходит синтез метионина – донора метильных групп для ДНК, белков и липидов. Благодаря процессам метилирования с участием метионина осуществляется защита ДНК от мутаций, возможна нормальная работа генетического аппарата, синтез ферментов в клетке и других белковых молекул. Правильная работа циклов обмена фолатов и сопряженных с ним клеточных процессов возможна только при достаточном поступлении с пищей фолиевой кислоты, а также витаминов В6 и В12. Кроме того, необходимой является полноценная работа всех ферментов, осуществляющих вышеописанные превращения. К настоящему времени обнаружен ряд точечных мутаций генов, кодирующих эти ферменты, которые снижают эффективность описанных биохимических процессов. Например, точечная замена нуклеотида цитозина на тимидин в позиции 677 гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (далее МТНFR, рисунок). Если у индивида в обоих аллелях этого гена содержится вышеописанная замена, то он является гомозиготным носителем мутации и имеет генотип МТНFR677ТТ, при котором снижена эффективность работы фермента МТНFR до 60% от нормы. Известно, что 10–12% общей популяции являются носителями генотипа МТНFR677ТТ, а около 40% популяции являются гетерозиготными носителями мутантного аллеля [2]. Последствия гомозиготного носительства заключаются в том, что при дефиците фолатов в пище нарушается процесс восстановления гомоцистеина в метионин. При этом нарастает концентрация в плазме крови гомоцистеина, который обладает токсическим эффектом в отношении ряда клеточных популяций (эндотелия сосудов, нейронов). Недостаточное образование метионина



Основные процессы одноуглеродного метаболизма

приводит к нестабильности генетического аппарата, повышенному риску мутаций и онкологических заболеваний.

Таким образом, механизмы, посредством которых нарушения обмена фолатов и гипергомоцистеинемия могут играть роль в этиологии и патогенезе шизофрении, разнообразны. В настоящее время они всесторонне изучаются в большом количестве исследований. Показано, что гомоцистеин играет роль частичного антагониста глицинового сайта NMDA-рецепторов при нормальном уровне глицина [47, 72], а также может проявлять себя как агонист NMDA рецепторов при патологически повышенном уровне глицина [66, 72]. Роль дисфункции NMDA-рецепторов в этиологии и патогенезе шизофрении к настоящему времени имеет богатое подтверждение и может объяснить некоторые черты этого заболевания [27]. Блокада этого подтипа глутаматных рецепторов кетаминном продуцирует у здоровых субъектов симптомы манифестации шизофрении [44, 48], включая негативные и когнитивные нарушения, увеличение высвобождения дофамина в мезолимбической системе [27]. И, наоборот, усиление функции NMDA-рецепторов через глициновый участок снижает негативные симптомы и улучшает когнитивные функции у пациентов с шизофренией, получающих типичные антипсихотики [27, 28]. Наконец, что наиболее важно в свете дизонтогенетической гипотезы, дисфункция глутаматергических рецепторов может играть роль в процессах формирования нарушенной citoархитектоники, свойственной шизофрении, таких, как нарушение нейрональной миграции [4, 5] или снижение синаптических связей [53], так как глутаматергические рецепторы участвуют в процессах регулирования нейрональной миграции [42], дифференцировки, синаптогенеза, нейрональной селекции [41, 52]. В исследованиях на животных назначение антагониста NMDA-рецепторов, фенциклидина, в перинатальном периоде (3-м триместре) вызывает отклонения, свойственные шизофрении, включая нарушение синаптогенеза, а в последующем остаются длительные поведенческие нарушения, которые могут быть механистически объяснены апоптозом и нейродегенерацией фронтальной коры [77, 78]. В ряде исследований показано, что даже временная и ограниченная блокада NMDA-рецепторов у животных во время развития нервной системы вызывает хронические поведенческие, структурные и молекулярные эффекты, напоминающие изменения при шизофрении [31]. Требуются дальнейшие исследования в этой области, возможно, на животных, в частности, более подробные исследования механизмов влияния именно гомоцистеина, а не диссоциативных анестетиков на эмбриональную нервную ткань в последнем триместре беременности. Так как обширный и функционально разнообразный ряд подтипов глутаматных рецепторов генетически

запрограммирован и может взаимодействовать со стрессорами окружающей среды во время развития мозга, модель глутаматергической дисфункции, в том числе и обусловленной гомоцистеином, может объединять в себе взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды, выявленных при шизофрении [27]. Глутаматная гипотеза не противоречит дофаминовой, так как эти нейрохимические системы находятся в реципрокных взаимоотношениях [60], и изменение функции одной из них приводит к изменениям в другой [10, 57, 68].

Выявлен и другой механизм, связанный с нарушением обмена фолатов, вызывающий дизонтогенетические отклонения, которые могут повышать риск шизофрении. Гомоцистеин способен вызывать акушерские осложнения, а именно васкулопатию плаценты [62, 67, 69]. К настоящему времени описано несколько путей реализации этого эффекта: гомоцистеин активирует факторы коагуляции [45, 65], повреждает эндотелий [33], вызывает апоптоз в трофобласте [39, 67]. Кроме того, в исследованиях было показано, что при гипергомоцистеинемии достоверно повышается риск преждевременных родов (на 38%), низкой массы тела при рождении и преэклампсии (на 32%) [6, 74]. Показано также, что гомоцистеин способен вызывать отслойку плаценты [6]. Все это приводит к гипоксии плода и, как следствие, нарушению развития мозговых структур и отклонению в нейротрансмиттерных системах [6, 49, 55, 74]. Роль гипоксии плода в качестве фактора риска шизофрении доказана статистически в эпидемиологических исследованиях [9, 18, 23, 40], однако механизмы остаются не до конца изученными. Показано, что кора, ядра ствола и гиппокамп при гипоксии страдают от ацидоза, продуктов нарушенного при гипоксии метаболизма и свободных радикалов, и NMDA-рецепторы играют при этом ключевую роль [23]. В пользу данной гипотезы свидетельствуют данные о том, что недоношенность и низкий вес при рождении чаще встречаются среди больных шизофренией, чем в группах сравнения, и являются фактором риска шизофрении [37, 76].

В вышеприведенных исследованиях идет речь о повышенном риске шизофрении именно в связи с повышенным уровнем гомоцистеина, хотя, как можно понять из биохимических механизмов нарушения фолатного обмена, риск шизофрении может быть связан не только с гомоцистеином. Так, некоторые исследователи предполагают, что при дефиците фолатов в качестве фактора риска шизофрении играют роль эпигенетические механизмы, такие как нарушение метилирования ДНК из-за дефицита метионина и вследствие этого изменение экспрессии генов, регулирующих развитие нервной системы [46, 79]. Кроме того, известно, что дефицит фолатов препятствует синтезу и репарации ДНК, а это повышает риск мутаций *de novo* [7, 8, 24], что, согласно

мнению ряда авторов, также может быть причиной шизофрении [17].

Кроме рассмотренных выше, существует гипотеза, согласно которой предрасположенность к шизофрении формируется в результате эпигенетических мутаций в формирующейся яйцеклетке у матери больного шизофренией, если непосредственно перед беременностью у нее был дефицит фолатов, метионина и нарушены процессы метилирования ДНК, что чаще всего рассматривается в связи с мутацией гена MTHFR [38, 46]. Однако это остается только гипотезой в отношении эндогенных психических расстройств и требует дальнейших исследований, возможно на животных.

Важным подтверждением того, что нарушения фолатного обмена участвуют в этиологии и патогенезе шизофрении, являются исследования, демонстрирующие наличие среди больных шизофренией повышенной частоты встречаемости генетического полиморфизма MTHFR677TT [46].

Таким образом, нарушения одноуглеродного обмена и гипергомоцистеинемия все чаще обсуждаются в свете этиологии и патогенеза шизофрении [15]. Получающая все большую поддержку гипотеза о нарушениях фолатного обмена обеспечивает искомую в последние десятилетия функционально-патогенетическую связь между несколькими доказанными факторами риска шизофрении, которые приводились выше: дефицит питания/голодание при беременности (недостаточное поступление фолатов с пищей), внутриутробная гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность, гестоз (гипергомоцистеинемия), наследственная (семейная) отягощенность по эндогенным психозам (наследование гомозиготного носительства MTHFR677TT в семье), наличие врожденных мальформаций/стигм у пациентов и их ближайших родственников (последствия дефицита фолатов в первом триместре беременности). Гомоцистеин может являться тем самым искомым нейротоксическим веществом, поиски которого осуществлялись в течение нескольких десятилетий. Благодаря этой гипотезе, можно более глубоко изучать вероятные дизонтогенетические механизмы, приводящие к эндогенным психозам, в частности связанные с глутаматергической системой мозга [63]. Она является логичным продолжением гипотезы дизонтогенеза, плавно приближающейся не только к механизмам формирования предрасположенности к шизофрении, но и, что наиболее важно, – способам снижения риска [63].

Несмотря на то, что для выяснения молекулярных механизмов влияния нарушений одноуглеродного метаболизма на формирование предрасположенности к эндогенным психозам потребуется еще много лет, уже в настоящее время можно ставить вопрос о снижении заболеваемости путем профилактического назначения фолатов, так как статистические данные говорят о том, что этот фактор играет до-

вольно значительную роль в качестве фактора риска. Причем, доказано, что дополнительный прием фолиевой кислоты (от 200 мкг до 5 мг в сутки по данным разных авторов) позволяет скомпенсировать нарушения обмена фолатов и снизить уровень гомоцистеина в плазме до нормальных значений и скорректировать генетический дефект фермента MTHFR при его наличии [35, 81]. В настоящее время в акушерской практике назначение дополнительного приема фолиевой кислоты перед беременностью и в первом триместре является доказанным эффективным способом профилактики дефектов нервной трубки, а также ряда других врожденных пороков [21, 58], и это входит в повседневную акушерскую практику. Кроме того, проведено большое количество исследований, демонстрирующих, что дополнительное назначение фолатов (в том числе в составе комплексных поливитаминов для беременных) во 2–3 триместрах нормализует уровень гомоцистеина и компенсирует различные отклонения течения беременности [1], ингибирует патологическое влияние гомоцистеина на трофобласт и редуцирует апоптоз в нем [67]. Однако, несмотря на это, после 12 недель беременности фолаты отменяются, поскольку изначально они были включены в схемы ведения беременности только для профилактики врожденных пороков (дефектов нервной трубки). После 12 недель беременности, когда нервная трубка сформирована, это показание теряет смысл, но развивающийся в дальнейшем мозг, очевидно, испытывает те же нейротоксические воздействия при дефиците фолатов, что и раньше, и последствия этого проявляются уже не на макроструктурном уровне, а на микроструктурном (нарушения цитоархитектоники, синаптогенеза и т.д.), поэтому они менее очевидны. Кроме того, эти последствия проявляются в виде манифеста шизофрении только через 2–4 десятилетия. И, безусловно, для того, чтобы установить достоверную связь между нарушениями обмена фолатов при беременности и эндогенными психозами потребуется гораздо больше времени, чем для выяснения таковой связи между дефицитом фолатов и врожденными пороками.

Сложившаяся в настоящее время ситуация в акушерстве может привести к повышению заболеваемости шизофренией и другими эндогенными психозами среди потомков беременных, которые получают фолаты только до 12 недель беременности. Прием фолатов до 12 недель исключает у женщин группы риска привычное невынашивание, несовместимые с жизнью пороки у плода, повышает рождаемость в группах риска [1], при этом повышается доля детей в популяции, родившихся у женщин группы повышенного риска и по эндогенным психозам. Учитывая, что уровень гомоцистеина способен измениться за 2 недели, в последние триместры беременности, в критические для формирования лимбических и корковых структур перио-

ды, развивающийся мозг плода может испытывать влияние гипергомоцистеинемии и других описанных выше факторов. Важно отметить, что в последнем триместре беременности потребности матери в фолатах возрастают [54]. Показано, что женщины с невынашиванием в анамнезе на 35 неделе беременности (среди которых оказался большой процент женщин с полиморфизмом MTHFR677TT – 24%) имеют значимо более высокий уровень го-моцистеина, чем остальные [34]. И уже показано, что назначение фолатов в третьем триместре беременности способно снизить и скомпенсировать уровень го-моцистеина в не меньшей степени, чем в первом триместре [34]. Соотношение риск/польза уже хорошо испытаны за последние десятилетия в первом, самом чувствительном к лекарственным назначениям триместре, и все данные свидетель-

ствуют о пользе при практическом отсутствии риска. Стоимость фолатов ничтожна по сравнению с экономическим бременем эндогенных психозов. Поэтому, по мнению ряда авторов, учитывая возможный вклад нарушений обмена фолатов в формирование предрасположенности к эндогенным психическим расстройствам, требуются обширные исследования эффективности продолжения приема фолиевой кислоты до конца беременности [34, 46]. Так как беременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом, гипергомоцистеинемией и генотипом MTHFR677TT составляют особую группу риска, необходимо поставить вопрос о важности контроля и коррекции у них уровня го-моцистеина до самого конца беременности в плане профилактики эндогенных психических расстройств у потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аржанова О.Н., Алябьева Е.А., Шляхтенко Т.Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности // Гинекология. 2009. Т. 11, № 5. С. 53–55.
2. Гузов И.И. Новая генетика (геномика) в профилактике осложнений беременности. <http://cir.msk.ru>
3. Руководство по психиатрии. В 2-х томах / Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 1999. Т. 1. С. 517–519.
4. Akbarian S., Bunney W.J., Potkin S. et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development // Arch. Gen. Psychiatry. 1993. Vol. 50. P. 169–177.
5. Akbarian S., Vinuela A., Kim J. et al. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development // Arch. Gen. Psychiatry. 1993. Vol. 50. P. 178–187.
6. Aubard Y., Darodes N., Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000. Vol. 93. P. 157–165.
7. Beetstra S., Thomas P., Salisbury C. et al. Folic acid deficiency increases chromosomal instability, chromosome 21 aneuploidy and sensitivity to radiation-induced micronuclei // Mutat. Res. 2005. Vol. 578. P. 317–326.
8. 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 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 3290–3295.
9. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offspring: is there a relationship? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004. Vol. 15, N 2. P. 130–136.
10. Breier A., Adler C.M., Weisenfeld N. et al. Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects: application of a novel PET approach // Synapse. 1998. Vol. 29. P. 142–147.
11. Bresnahan M., Schaefer C.A., Brown A.S., Susser E.S. Prenatal determinants of schizophrenia: what we have learned thus far? // Epidemiol. Psychiatr. Soc. 2005. Vol. 14, N 4. P. 194–197.
12. Brown A.S., Begg M.D., Gravenstein S. et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2004. Vol. 61. P. 774–780.
13. Brown A.S., Bottiglieri T., Schaefer C.A. et al. Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64, N 1. P. 31–39.
14. Brown A.S., Susser E.S., Butler P.D. et al. Neurobiological plausibility of prenatal nutritional deprivation as a risk factor for schizophrenia // J. Nerv. Ment. Dis. 1996. Vol. 184, N 2. P. 71–85.
15. Brown A.S., Susser E.S. Homocysteine and schizophrenia: from prenatal to adult life // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 29, N 7. P. 1175–1180.
16. Brown A.S., Susser E.S. In utero infection and adult schizophrenia // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2002. Vol. 8. P. 51–57.
17. Brown A.S., Susser E.S. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia // Schizophr. Bull. 2008. Vol. 34, N 6. P. 1054–1063.
18. Cannon M., Jones P.B., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review // Am. J. Psychiatry. 2002. Vol. 159. P. 1080–1092.
19. Clair D.S., Xu M., Wang P. et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese Famine of 1959–1961 // JAMA. 2005. Vol. 294. P. 557–562.
20. Cotter A.M., Molloy A.M., Scott J.M., Daly S.F. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 185. P. 781–785.
21. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1832–1835.
22. Dalman C., Allebeck P., Cullberg J. et al. Obstetric complications and the risk of schizophrenia. A longitudinal study of a national birth cohort // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56. P. 234–240.
23. Dalman C., Thomas H.V., David A.S. et al. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia, population-based case-control study // Br. J. Psychiatry. 2001. Vol. 179. P. 403–408.
24. Fenech M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs) // Food Chem. Toxicol. 2002. Vol. 40. P. 1113–1117.
25. Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: A HuGE Review // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165, N 1. P. 1–13.
26. Goddijn-Wessel T.A., Wouters M.G., Van de Molen E.F. et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1996. Vol. 66. P. 23–29.
27. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // Am. J. Psychiatry. 2001. Vol. 158. P. 1367–1377.
28. Goff D.C. Glutamate receptors in schizophrenia and antipsychotic drugs // Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotic medications / M.S.Lidow (Ed.). New York: CRC Press, 2000. P. 121–136.
29. Goodman R. Are complications of pregnancy and delivery causes of schizophrenia? // Dev. Med. Child. Neurol. 1988. Vol. 30. P. 391–406.
30. Gourion D., Gourevitch R., Leprovost J.B. et al. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia // Encephale. 2004. Vol. 30, N 2. P. 109–118.
31. Harris L.W., Sharp T., Gartlon J. et al. Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism // Eur. J. Neurosci. 2003. Vol. 18, N 6. P. 1706–1710.
32. Hoek H.W., Brown A.S., Susser E. The Dutch famine and schizophrenia spectrum disorders // Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1998. Vol. 33, N 8. P. 373–379.
33. Hofmann M.A., Kohl B., Zumbach M.S. et al. Hyperhomocyst(e) inemia and endothelial dysfunction in IDDM // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 841–848.
34. Holmes V.A., Wallace J.M.W., Alexander H.D. et al. Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation // Clin. Chem. 2005. Vol. 51. P. 629–634.

35. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. 1998. Vol. 316. P. 894–898.
36. Ivkovic M., Damjanovic A., Paunovic V.R. Correlation of neurodevelopmental disorders in schizophrenia // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2003. Vol. 131, N 7–8. P. 294–249.
37. Jones P.B., Rantakallio P., Hartikainen A.L. et al. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 355–364.
38. Jongbloet P.H., Verbeek A.L.M., Heijer M., Roeleveld N. Methylenetetra-hydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms resulting in suboptimal oocyte maturation: a discussion of folate status, neural tube defects, schizophrenia, and vasculopathy // *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* 2008. Vol. 5. P. 5.
39. Kamudhamas A., Pang L., Smith S.D. et al. Homocysteine thiolactone induces apoptosis in cultured human trophoblasts: a mechanism for homocysteine-mediated placental dysfunction? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 563–571.
40. Kendell R.E., Juszczak E., Cole S.K. Obstetric complications and schizophrenia: a case control study based on standardised obstetric records // *Br. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 168. P. 556–561.
41. Kerwin R.W. Glutamate receptor, microtubule associated proteins and developmental anomaly in schizophrenia: a hypothesis // *Psychol. Med.* 1993. Vol. 13. P. 547–551.
42. Komuro H., Rakic P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors // *Science*. 1993. Vol. 260. P. 95–97.
43. Kotlicka-Antczak M., Rabe-Jablonska J. Neurodevelopmental schizophrenia: the concept of developmental origins of certain forms of schizophrenia // *Psychiatr. Pol.* 1997. Vol. 31, N 5. P. 527–538.
44. Krystal J.H., D'Souza D.C., Petrakis I.L. et al. NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies for neuropsychiatric disorders // *Harv. Rev. Psychiatry*. 1999. Vol. 7. P. 125–133.
45. Lentz S.R., Sadler J.E. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. P. 1906–1914.
46. Lewis S.J., Zammit S., Gunnell D., Smith G.D. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2005. Vol. 135, N 1. P. 2–4.
47. Lipton S.A., Kim W.K., Choi Y.B. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 5923–5928.
48. Malhotra A., Pinals D., Weingartner H. et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers // *Neuropsychopharmacol.* 1996. Vol. 14. P. 301–307.
49. Mallard E.C., Waldvogel H.J., Williams C.E. et al. Repeated asphyxia causes loss of striatal projection neurons in the fetal sheep brain // *Neuroscience*. 1995. Vol. 65. P. 827–836.
50. Marenco S., Weinberger D.R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave // *Dev. Psychopathol.* 2000. Vol. 12, N 3. P. 501–527.
51. Marzullo G., Fraser F.C. Similar rhythms of seasonal conceptions in neural tube defects and schizophrenia: a hypothesis of oxidant stress and the photoperiod // *Defects Res. Clin. Mol. Teratol.* 2005. Vol. 73, N 1. P. 1–5.
52. McDonald J.W., Johnston M.V. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development // *Brain Res. Rev.* 1990. Vol. 15. P. 41–70.
53. McGlashan T.H., Hoffman R.E. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000. Vol. 57. P. 637–648.
54. McPartlin J., Halligan A., Scott J.M. et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy // *Lancet*. 1993. Vol. 341. P. 148–149.
55. Mercuri E., Ricci D., Cowan F.M. et al. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging // *Pediatrics*. 2000. Vol. 106. P. 235–243.
56. Miller A.L. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression // *Alternative Med. Rev.* 2008. Vol. 13, N 3. P. 216–226.
57. Moghaddam B., Adams B., Verma A., Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17. P. 2921–2927.
58. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study // *Lancet*. 1991. Vol. 338. P. 131–137.
59. Murray R.M., Lewis S.W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? // *BMJ*. 1987. Vol. 295. P. 681–682.
60. Olney J.W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // *J. Neural. Transm.* 1994. Vol. 43. P. 47–51.
61. Opler M.G.A., Susser E.S. Fetal environment and schizophrenia // *Environ. Health Perspect.* 2005. Vol. 113, N 9. P. 1239–1242.
62. Parnetti L., Bottiglieri T., Lowenthal D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases // *Aging (Milano)*. 1997. Vol. 9. P. 241–257.
63. Picker J.D., Coyle J.T. Do maternal folate and homocysteine levels play a role in neurodevelopmental processes that increase risk for schizophrenia? // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2005. Vol. 13, N 4. P. 197–205.
64. Rapoport J.L., Addington A.M., Frangou S., Psych M.R. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005 // *Mol. Psychiatry*. 2005. Vol. 10, N 5. P. 434–449.
65. Rodgers G.M., Kane W.H. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 77. P. 1909–1916.
66. Sharma P., Senthikumar R.D., Brahmachari V. et al. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: A case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies // *Lipids Health Dis.* 2006. Vol. 5. P. 1.
67. Simone N., Riccardi P., Maggiano N. et al. Effect of folic acid on homocysteine-induced trophoblast apoptosis // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. P. 665–669.
68. Smith G.S., Schloesser R., Brodie J.D. et al. Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and ¹¹C-raclopride in normal human subjects // *Neuropsychopharmacol.* 1998. Vol. 18. P. 18–25.
69. Starkebaum G., Harlan J.M. Endothelial-cell injury due to copper-catalyzed hydrogen-peroxide generation from homocysteine // *J. Clin. Invest.* 1986. Vol. 77. P. 1370–1376.
70. Susser E., Brown A.S., Klonowski E. et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 15, N 2. P. 141–143.
71. Susser E., Neugebauer R., Hoek H.W. et al. Schizophrenia after prenatal famine: further evidence // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996. Vol. 53. P. 25–31.
72. Susser E.S., Schaefer C.A., Brown A.S. et al. The design of the prenatal determinants of schizophrenia study // *Schizophr. Bull.* 2000. Vol. 26. P. 257–273.
73. Verdoux H. Perinatal risk factors for schizophrenia: how specific are they? // *Curr. Psychiatry Rep.* 2004. Vol. 6, N 3. P. 162–167.
74. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 71. P. 962–968.
75. Waddington J.L., Lane A., Larkin C., O'Callaghan E. The neurodevelopmental basis of schizophrenia: clinical clues from cerebro-craniofacial dysmorphogenesis, and the roots of a lifetime trajectory of disease // *Biol. Psychiatry*. 1999. Vol. 46, N 1. P. 31–39.
76. Wahlbeck K., Forsen T., Osmond C. et al. Association of schizophrenia with low maternal body mass index, small size at birth, and thinness during childhood // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001. Vol. 58, N 1. P. 48–52.
77. Wang C., Anastasio N., Popov V. et al. Blockade of N-methyl-D-aspartate receptors by phencyclidine causes the loss of corticostriatal neurons // *Neurosci.* 2004. Vol. 125. P. 473–483.
78. Wang C., McInnis J., Ross-Sanchez M. et al. Long-term behavioral and neurodegenerative effects of perinatal phencyclidine administration: implications for schizophrenia // *Neurosci.* 2001. Vol. 107. P. 535–550.
79. 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, N 1. P. 63–68.
80. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987. Vol. 44, N 7. P. 660–669.
81. Wyatt R.J. Neurodevelopmental abnormalities and schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996. Vol. 53, N 1. P. 11–15.
82. Zammit S., Lewis S., Gunnell D., Smith G.D. Schizophrenia and neural tube defects: comparisons from an epidemiological perspective // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33, N 4. P. 853–858.

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ФОЛАТОВ В СВЕТЕ ДИЗОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЫ ЭТИОЛОГИИ ШИЗОФРЕНИИ

Т. В. Жилиева

В статье рассматриваются различные механизмы влияния нарушения обмена фолатов на формирующийся мозг плода в плане возможного повышения риска заболевания шизофренией. Дизонтогенетическая гипотеза этиологии шизофрении принята за основу, а нарушения обмена фолатов рассматриваются во взаимодействии с другими ранее изученными факторами риска шизофрении, действующими на развивающийся мозг в пренатальном периоде. Рассмотрены механизмы влияния гомоцистеина, накапливающегося в повышенных количествах при нарушении метаболизма фолатов, на глутаматэргическую систему мозга плода в процессе его формирования. Приведены данные о ряде альтернативных гипотез, рассматривающих повышенный риск шизофрении как следствие нарушения процессов метилирования ДНК из-за дефицита метионина, а также гипоксии плода из-за

нарушения плацентации вследствие дефицита фолатов в организме беременной. Приведены данные генетических и лонгитюдных исследований, свидетельствующих о повышенной частоте встречаемости нарушений фолатного метаболизма среди больных шизофренией и их матерей. Предложены пути для дальнейших исследований механизмов влияния нарушения фолатного обмена на формирование головного мозга, а также поставлен вопрос о необходимости проведения исследований по профилактике нарушений фолатного обмена путем назначения профилактических доз фолатов беременным во втором-третьем триместрах с целью снижения риска эндогенных психозов у потомства.

Ключевые слова: нарушения обмена фолатов, шизофрения, дизонтогенетическая гипотеза, гомоцистеин

DISORDERED FOLATE METABOLISM IN THE LIGHT OF DYSONTOGENETIC THEORY OF SCHIZOPHRENIA

T. V. Zhilyaeva

The author discusses various mechanisms of disordered folate metabolism and their possible influence on the developing brain of the fetus in terms of risk for schizophrenia. With the dysontogenetic hypothesis of schizophrenia origin being used as a basis, the author considers disturbances in folate metabolism in interaction with other previously reported risk factors for schizophrenia the fetus can be exposed to in utero. The article describes the mechanisms of the homocysteine effect on the glutamatergic system of the fetus brain in the course of brain formation: homocysteine levels happen to increase in disordered folate metabolism. The author also refers to a number of alternative hypotheses that associate the risk for schizophrenia with disordered DNA methylation

due to shortage of methionine or the hypoxia of the fetus because of placental problems caused by insufficient folate level in the body of the mother. The author refers to the findings of genetic and longitudinal investigations concerning increased rate of folate metabolism problems among schizophrenic patients and their mothers. The author concludes with proposals about further investigations of folate metabolism effect on the developing brain, including that of practical prescription of folate additives in the second and third trimesters, in order to decrease the risk of endogenous psychoses in their offspring.

Key words: disordered folate metabolism, schizophrenia, dysontogenetic hypothesis, homocysteine.

Жилиева Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»; e-mail: bizet@inbox.ru