

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Исследования связи между вариантом гена *COMT* rs4680 и когнитивными нарушениями при шизофрении

№	Статья	Этническая принадлежность	Исследуемые когнитивные функции	Шкала оценки когнитивных функций	Число обследуемых		Принимаемые препараты	Статус госпитализации	Результаты	Качество исследования
					Шиз	К				
1	Sun и соавт., 2018 [20]	Хань	Беглость речи, исполнительные функции, рабочая память и внимание, скорость обработки информации, мышление	Verbal Fluency Test, TMT A-B, SCWT, WCST	62 м 34 ж	Нет	76 (38%) — медикаментозно naive, остальные получали антипсихотическое лечение при включении в исследование	Стационарное	На исходном уровне и через 8 недель лечения антипсихотиками значимой генотипической связи между rs4680 и когнитивными функциями выявлено не было	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов; гомогенная клиническая принадлежность; слепая оценка клинических и когнитивных симптомов. <i>Снижающие:</i> выбывшие участники отличались по распределению генотипов от группы, завершившей исследование; не оценивали соответствие закону Харди–Вайнберга
2	Lindenmayer и соавт., 2015 [21]	Афроамериканцы, азиаты, европеоиды, испанцы	Скорость обработки информации, внимание, рабочая память, вербальное и зрительное обучение, рассуждение и решение проблем	MCCB	125 м 13 ж	Нет	Стабильная доза атипичных антипсихотических препаратов в течение не менее 4 недель до включения в исследование	Амбулаторное и стационарное	Испытуемых оценивали на исходном уровне и в конечной точке после 12 недель КРТ. Аллель Met был связан со значительным улучшением в таких областях MATRICS, как вербальное обучение, зрительное обучение и внимание/бдительность вербального обучения, что указывает на его важность в процессах обучения и памяти	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов; измерения проводили эксперты, не знающие гипотезу исследования. <i>Снижающие:</i> не было группы без когнитивного тренинга; отличалась этническая принадлежность, диагноз и статус госпитализации по генотипам; не оценивалось соответствие закону Харди–Вайнберга

3	Nkam и соавт., 2017 [22]	Европейцы	Внимание, скорость обработки информации, исполнительный контроль, рабочая память, мышление	SCWT, Attention Network Test, WCST	36 м 16 ж	19 м 34 ж	Атипичные атипсихотики	Амбулаторное	Пациенты с генотипом Val/Val продемонстрировали увеличение количества персеверативных ошибок, худшие исполнительные функции	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов; однородность групп обеспечивалась включением в исследование только амбулаторных пациентов, принимавших лишь атипичные антипсихотики с однородной картиной заболевания. <i>Снижающие:</i> распределение по возрасту, уровню образования и полу было различно между контролем и пациентами с шизофренией; не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент; не оценивалось соответствие закону Харди–Вайнберга
4	Sagud и соавт., 2023 [23]	Хорватия	Нарушение мышления, внимания	PANSS: N5 (абстрактное мышление) и P2 (концептуальная дезорганизация), G10 (дезориентация) и G11 (проблемы с вниманием)	544 м 385 ж	Нет	Не описано	Стационарное	Носители аллеля Met имели худшие показатели при оценке абстрактного мышления, чем гомозиготы G	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов. <i>Снижающие:</i> отсутствуют сведения о принимаемых препаратах; группы мужчин и женщин отличались по возрасту и тяжести заболевания; нет контрольной группы; не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент
5	Loch и соавт., 2015 [24]	Бразилия	Мышление, рабочая память, внимание, исполнительные функции, скорость обработки информации, вербальная и зрительная память, зрительно-пространственная функция, интеллект	WAIS, WCST-FMS, TMT-A, SCWT, RCFT, FAS, IQ, оценочный IQ (EIQ), IQ исполнения (EXIQ) и вербальный IQ (VIQ)	40 м 18 ж	43 м 67 ж	51 (88%) принимали атипичные антипсихотики, 9 (16%) — типичные антипсихотики, 12 (21%) — стабилизаторы настроения, 24 (41%) — антидепрессанты, 12 (21%) — бензодиазепины	Амбулаторное	Пациенты с генотипом Val/Val продемонстрировали уровень исполнительных функций, схожий с уровнем в группе контроля. По мере увеличения частоты аллеля Met исполнительные функции становились все хуже	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов. <i>Снижающие:</i> различное лечение; диагнозы «шизоаффективное расстройство» и «шизофрения»; возраст в контрольной группе ниже, но авторы не предоставляют статистических показателей; не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент

6	Matsuzaka и соавт., 2017 [25]	Бразилия (европеоиды и не европеоиды)	Рабочая память, зрительная память, внимание, скорость обработки информации	VWM, Keep Track, Letter Memory Task	133	93	Не описано	Стационарное	Пациенты с генотипом Met Met в тестах VWM и КТТ имели наименьшие результаты по обоим тестам по сравнению с контрольной группой, но наивысшие среди пациентов	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов; характеристики основной и контрольной групп не отличались. <i>Снижающие:</i> не описано, как набирали контрольную группу, принимаемые лекарства, длительность болезни; не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент
7	Morozova и соавт., 2019 [26]	Славяне, Россия	Практисис, исполнительные функции, рабочая память, беглость речи, внимание, нарушение мышления	FAB, PANSS: N5 (абстрактное мышление) и P2 (концептуальная дезорганизация), G10 (дезориентация) и G11 (проблемы с вниманием)	186 м 276 ж	100 м 112 ж	Не описано	Стационарное	Аппель Val был связан с более низкими показателями по признакам «концептуализация» и «тормозный контроль», но только у женщин	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов; гомогенная этническая принадлежность; гомогенная группа по диагнозу «шизофрения» с ранним началом. <i>Снижающие:</i> не описаны принимаемые лекарства; не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент
8	Bosia и соавт., 2014 [27]	Не описано	Мышление, интеллект, исполнительные функции, скорость обработки информации, рабочая память	WCST WAIS	53 м 33 ж	Нет	Не описано	Амбулаторное	В группе Val/Val эффект после 3 месяцев КРТ был меньше (исполнительные функции), чем в группе носителей Met	<i>Снижающие:</i> авторы не учитывали вмешивающиеся факторы, не описали критерии исключения и терапию; не было группы контроля и пациентов без КРТ; не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент

9	Syamsuddin и соавт., 2023 [28]	Индонезия	Внимание, скорость обработки информации, рабочая память	TMT-AB	84 м 16 ж	70 м 30 ж	Рисперидон	Стационарное	Пациенты с аллелем Met оказались склонны быстрее завершать тест TMT A и TMT B, чем пациенты с генотипом Val/Val	<i>Повышающие:</i> гомогенная по лечению группа; расчет размера выборки; учитывали влияние вмешивающихся факторов; группа контроля соответствует характеристикам опытной группы. <i>Снижающие:</i> не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент; не оценивалось соответствие закону Харди–Вайнберга
10	Ху и соавт., 2022 [29]	Хань	Рабочая и зрительная память, язык, внимание и отсроченная память	RBANS	181 м 63 ж	168 м 229 ж	Монотерапия различными антипсихотиками	Стационарное	Носители Val/Val демонстрировали более сильные нарушения памяти и внимания, чем носители Met	<i>Повышающие:</i> исследователи учли влияние вмешивающихся факторов; гомогенная этническая принадлежность; независимая оценка нескольких психиатров. <i>Снижающие:</i> не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент; разница в возрасте между контролем и здоровыми людьми
11	Bondrescu и соавт., 2024 [30]	Европейцы	Вербальная память, зрительная память, время реакции, скорость обработки, когнитивная гибкость, рассуждение, социальная острота и рабочая память	CNS Vital Signs	30 м 24 ж Расстройства шизофренического спектра	Нет	Не указано	Стационарное	Пациенты с аллелем Met показывали лучшую скорость обработки информации (особенно пациенты с шизофреническим расстройством)	<i>Повышающие:</i> расчет размера выборки; учитывали влияние вмешивающихся факторов; группа контроля соответствует характеристикам опытной группы. <i>Снижающие:</i> не было сообщено, знал ли человек, проводящий и оценивающий тесты, о том, к какой группе принадлежал пациент; не оценивалось соответствие закону Харди–Вайнберга; не было контрольной группы; не указаны принимаемые препараты

Примечание: FAB — Frontal Assessment Battery; KTT — Keep Track Task; IQ — Intelligence Quotient; MCCB — MATRICS Consensus Cognitive Battery; PANSS — Positive and Negative Syndrome Scale; RBANS — Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RCFT — Rey–Osterrieth Complex Figure Test; SCWT — Stroop Color Word Test; SNP — Single nucleotide polymorphism; TMT — Trail Making Test; VWM — Visual Working Memory; WAIS — Wechsler Adult Intelligence Scale; WCST — Wisconsin Card Sorting Test; COMT — катехол-О-метилтрансфераза; К — контроль; КРТ — когнитивная реабилитационная терапия; ж — женщины; м — мужчины; Шиз — шизофрения.

Список литературы

1. Luck SJ, Gold JM. The construct of attention in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64(1):34–39. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.02.014
2. Morozova A, Zorkina Y, Pavlov K, et al. Association of rs4680 *COMT*, rs6280 *DRD3*, and rs7322347 *5HT2A* With Clinical Features of Youth-Onset Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2019;10:830. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00830
3. Sun Z, Zhang Z, Mao P, et al. Association between *COMT* gene polymorphisms, clinical symptoms, and cognitive functions in Han Chinese patients with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2018;28(3):47–54. doi: 10.1097/YPG.0000000000000194
4. Lindenmayer JP, Khan A, Lachman H, et al. *COMT* genotype and response to cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):279–284. doi: 10.1016/j.schres.2015.07.037
5. Nkam I, Ramoz N, Breton F, et al. Impact of *DRD2/ANKK1* and *COMT* Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170147. doi: 10.1371/journal.pone.0170147
6. Sagud M, Tudor L, Nedic Erjavec G, et al. Genotypic and Haplotypic Association of Catechol-O-Methyltransferase rs4680 and rs4818 Gene Polymorphisms with Particular Clinical Symptoms in Schizophrenia. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1358. doi: 10.3390/genes14071358
7. Loch AA, van de Bilt MT, Bio DS, et al. Epistasis between *COMT* Val158Met and *DRD3* Ser9Gly polymorphisms and cognitive function in schizophrenia: genetic influence on dopamine transmission. *Braz J Psychiatry*. 2015;37(3):235–241. doi: 10.1590/1516-4446-2014-1553
8. Matsuzaka CT, Christofolini D, Ota VK, et al. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*) polymorphisms modulate working memory in individuals with schizophrenia and healthy controls. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(4):302–308. doi: 10.1590/1516-4446-2016-1987
9. Bosia M, Bechi M, Pirovano A, et al. *COMT* and 5-HT1A-receptor genotypes potentially affect executive functions improvement after cognitive remediation in schizophrenia. *Health Psychol Behav Med*. 2014;2(1):509–516. doi: 10.1080/21642850.2014.905206
10. Syamsuddin S, Rakhmawati TA, Limoa E, et al. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*) Val158Met polymorphism in schizophrenia patients: response to antipsychotic treatment and cognitive function. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2023;30(16):49–58. doi: 10.47750/jptcp.2023.30.16.006
11. Xu H, Zhou Y, Xiu M, et al. The inconsistent mediating effect of catechol O methyl transferase Val158 Met polymorphism on the sex difference of cognitive impairment in schizophrenia patients. *Front Psychiatry*. 2022;13:993859. doi: 10.3389/fpsyt.2022.993859