

Н.В. Хоменко

## СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ И ШИЗОФРЕНИЯ: РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И СОБЫТИЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

---

*Известно, что риск развития шизофрении представляет собой интегрированную функцию множества предрасполагающих генов и средовых факторов. Целью данного исследования было выявление средовых факторов перинатального периода и раннего детского возраста, которые могли способствовать развитию шизофрении у молодых мужчин в белорусской популяции. Полученные результаты демонстрируют некоторые особенности в психологическом состоянии во время беременности у матерей, чьи сыновья впоследствии заболели шизофренией, а также отличия акушерского анамнеза по сравнению с контрольной группой женщин, родивших потомство без признаков психических расстройств в белорусской популяции.*

**Ключевые слова:** шизофрения, средовые факторы, перинатальный период.

N. V. Homenko

## ENVIRONMENTAL FACTORS AND SCHIZOPHRENIA: ROLE OF PERINATAL FACTORS AND EVENTS OF CHILDREN'S AGE

*It is known that the risk of development of schizophrenia represents the integrated function of a set of contributing genes and environmental factors. Identification of environmental factors of the perinatal period and early children's age which could promote development of schizophrenia in young men in the Belarusian population was an objective of this research.*

**Key words:** schizophrenia, environmental factors, perinatal period.

---

На сегодняшний день генетический вклад в развитие шизофрении подтвержден многочисленными исследованиями. Известно, что в семьях больных шизофренией заболевание встречается чаще, причем чем выше степень родства, тем более высок риск заболевания: для родственников третьей степени родства (двоюродные братья и сестры) она составляет 2%, а для родственников первой степени родства – 6-17%. Если больны оба родителя, то вероятность развития психоза у детей повышается до 48%. [3, 7]. Однако близнецовые исследования продемонстрировали, что при развитии болезни у одного из однояйцевых близнецов, только в 50% случаев заболевает второй сиблинг [17]. Т.е. шизофрения не является заболеванием с классическим менделевским наследованием, при полном совпадении наследственного материала существенную роль играют другие, негенетические факторы. Риск развития шизофрении, таким образом, представляет собой интегрированную функцию множества предрасполагающих генов и средовых факторов.

Генетические основы заболевания сложны и включают в себя взаимодействие ряда генов. К ним относят гены, участвующие в развитии нервной системы, они кодируют структуру нейротрансмиттеров, рецепторов нейротрансмиттеров, другие сигнальные молекулы и транспортеры, также имеют значение регуляторные гены, которые отвечают за развитие и функционирование нервной системы в более позднем возрасте. Взаимодействие этих генов между собой и факторами окружающей среды происходит на протяжении всей жизни, оно определяет основные психические функции, эмоциональные реакции, особенности мышления, поведения, степень устойчивости к стрессам повседневной жизни. Таким образом, практически любые гены, причастные к функционированию нервной системы, могут потенциально являться факторами риска шизофрении. Современные генетические исследования шизофрении концентрируются на определении и изучении причастных к заболеванию генов и выявлении механизмов, с помощью которых средовые факторы модифицирует действие генов. Нервная система в эмбриогенезе развивается под контролем генов, при этом среда модулирует их действие. Так, негативные факторы внешней среды (гипоксия, инфекционные заболевания матери), взаимодействуя с генотипом, способны приводить к нейропатологии. Т.к. формирование мозга человека происходит в течение 20-25 лет (включая процессы апоптоза и образования синаптических связей), то воздействие стрессов, гормональные нарушения, прочие негативные факторы могут приводить к нейродегенерации, нарушению механизмов нейротрансмиссии, возникновению психотических симптомов. [17]. Вышеописанное представление о развитии шизофрении и некоторых других психических расстройств получило свое развитие около 20 лет назад, исследования проводятся в контексте “gene-environment interaction” (генно-средовое взаимодействие).

Таким образом, одной из наиболее актуальных научных задач является выявление патогенных средовых факторов, а также уязвимого периода онтогенеза, в течение которого воздействие может быть наиболее потенциально опасным.

**Целью** данного исследования было выявление средовых факторов перинатального периода и раннего детского возраста, которые могли способствовать раз-

витию шизофрении у молодых мужчин в белорусской популяции.

### Материалы и методы

Дизайн исследования: поперечное, сравнительное, «случай – контроль».

Выборка формировалась методом направленного отбора. Для исследования в основную группу (ОГ) были отобраны 53 женщины, сыновья которых страдали шизофренией (МКБ-10) и проходили стационарное лечение в «РНПЦ психического здоровья». Контрольную группу составили 51 психически здоровая женщина, дети и другие родственники которых не имели психических расстройств (КГ). Все участники дали согласие на участие в исследовании. Основные социо – демографические показатели обследуемых групп приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, основная и контрольная группы не имели существенных различий по возрасту и полученному образованию.

Участницам исследования предлагалось ответить на вопросы, имеющие отношение к периоду беременности, родов и раннего детства их заболевшего ребенка (в контрольной группе – здорового). Вопросы включали в себя: возраст обоих родителей во время зачатия, планирование беременности и мысли о ее прерывании, употребление отцом алкоголя (за стандарт была принята рекомендованная ВОЗ норма употребления – до 17 стандартных доз алкоголя в неделю для мужчин), перенесенные во время беременности инфекционные и др. заболевания, прием медикаментов, социальное функционирование семьи (доход на одного человека, переезды, особенности работы матери), психологическое состояние женщины во время беременности (подавленное настроение, стрессы, суицидальные мысли, получаемая поддержка, обращение за психиатрической помощью), течение беременности, акушерские осложнения в родовой период, рост и вес новорожденного, грудное вскармливание, посещение дошкольных учреждений, сохранилась ли семья с отцом ребенка (развод, смерть отца). Исследователь фиксировал полученные ответы.

Результаты исследования обрабатывались с помощью статистической программы SPSS, версия 17,0 для Windows. Поскольку распределение исследуемых показателей отличалось от нормального, для описания выборки использовались медиана и интерквартильный размах (Me, 25%-75%). Для оценки различий количественных переменных между основной и контрольной группой использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, различия качественных переменных оценивались с помощью критерия хи-квадрат.

### Результаты

Вначале производился анализ количественных переменных. При анализе факторов дородового периода выяснилось, что возраст матерей не различался значительно в обеих группах: Me (ОГ)=29,5 лет, Me (КГ)=24,5 лет,  $p=0,192$ . Отцы были достоверно старше в основной группе: Me (ОГ)=30,5 лет, Me (КГ)=24,0 года,  $p<0,0001$ . Рост матерей в основной и контрольной группах был соответственно 164 см и 161 см,  $p=0,361$ . Была выявлена разница в массе матерей накануне беременности Me (ОГ)=56 кг, Me (КГ)=60 кг,  $p=0,001$ . Таким образом, индекс массы тела был достоверно ниже у женщин в основной группе: Me (ОГ)=21,2, Me (КГ)=22,3,  $p=0,003$ . Росто-весовые показатели новорожденных детей не различались статистически значимо (мас-

са: Me (ОГ)=3775г, Me (ОГ)=2950,  $p=0,181$ ; рост: Me (ОГ)=54,5см, Me (КГ)=52,5см,  $p=0,440$ ).

Результаты анализа качественных переменных приведены в табл.2

Таблица 1 – Основные характеристики обследуемых групп.

	Основная группа (n=53)		Контрольная группа (n=51)		Критерий Манна – Уитни, p
	Me	25%-75%	Me	25%-75%	
Возраст, лет	54,5	48,0-59,0	52,0	46,5-57,5	3058; 0,089
Образование, лет обучения	14,0	13,0-15,0	14,0	13,0-15,0	3340,5; 0,337

Как видно из таблицы, в основной и контрольной группах имелись некоторые различия в семьях до рождения ребенка: старше возраст отцов, появление ребенка чаще было незапланированным, у большего количества женщин возникло желание прервать беременность. Кроме того, в семьях впоследствии заболевших детей отцы были в большей мере склонны к превышению норм безопасного употребления алкоголя. В семьях из основной группы женщины чаще оставались без эмоциональной поддержки или с поддержкой посторонних людей, при этом большее количество женщин отмечает наличие значительного стресса во время беременности (таких как смерть значимого человека или хронический стресс). Достоверно чаще в семьях заболевших встречались психически больные родственники. Из акушерских осложнений статистически достоверно чаще отмечалась преэклампсия и применение акушерских щипцов. В дальнейшем реже сохранялись семьи с биологическими отцами пациентов, в том числе и из-за их смерти. В нашем исследовании не достигли статистической достоверности различия в группах по таким показателям как интервал между беременностями, смены места жительства во время беременности и раннего детства, прием беременной матерью медикаментов и перенесенные инфекци-

онные заболевания. Семьи не различались существенно по уровню дохода, не было обнаружено различий в сроках грудного вскармливания и времени начала посещения детских дошкольных учреждений.

#### Обсуждение

Возраст отцов уже неоднократно упоминался в литературе как фактор риска развития шизофрении у потомства. Ведущая роль при этом отводится нарушению сперматогенезу, ведущему к увеличенной вероятности мутаций и нарушению эпигенетической регуляции. В некоторых исследованиях указывают на то, что пожилой возраст отца удваивает риск развития болезни [19].

Интересной может являться интерпретация данных о психологическом статусе беременных женщин. Достоверно больше женщин из основной группы сообщили о том, что беременность оказалась незапланированной, были мысли об ее прерывании. Многие из женщин остались без эмоциональной поддержки или их поддерживали посторонние люди, беременность протекала

Таблица 2 – Средовые воздействия перинатального периода и раннего детства.

	ОГ (n=53)	КГ (n=51)	Критерий, p
Планируемая беременность:	да	28(52,8%)	4,31; 0,03
	нет	25 (47,2%)	
Мысли о прерывании беременности:	да	9 (17,0%)	3,14; 0,07
	нет	44 (83,0%)	
Интервал между беременностями:	первая	34 (64,2%)	6,27; 0,99
	менее года	4 (7,5%)	
	1-3года	10 (18,9%)	
	более 3 лет	5 (9,45)	
Смены мест жительства:	не было переездов	36 (67,9%)	2,46; 0,48
	переезды во время беременности	5 (9,4%)	
	переезды в течении первых 5 лет жизни ребенка	8 (15,1%)	
	были во время беременности и до 5 лет ребенка	4 (7,5%)	
Употребление алкоголя отцом:	не употреблял	15 (28,3%)	5,66; 0,056
	в рекомендованных пределах	22 (41,5%)	
	больше рекомендованных пределов	16 (30,2%)	
Прием медикаментов во время беременности:	нет	45 (84,9%)	3,340; 0,503
	анальгетики	2 (3,8%)	
	антибиотики	3 (5,7%)	
	снотворные	0 (0%)	
	другие	3 (5,7%)	
Инфекционные болезни:	не было	45 (84,9%)	3,345; 0,502
	1-й триместр	5 (9,4%)	
	2-й триместр	1 (1,9%)	
	3-й триместр	1 (1,9%)	
ИППП вовремя беременности:	да	2 (3,8%)	0,305; 0,515
	нет	51 (96,2%)	
Доход на одного члена семьи:	до 20 у.е	5 (9,4%)	6,016 0,198
	20-50 у.е	27 (50,9%)	
	50-100 у.е	16 (30,2%)	
	100-300 у.е	5 (9,4%)	
	больше 300 у.е.	0 (0%)	
Работа во время беременности:	не работала	2 (3,8%)	7,460; 0,113
	тяжелый физический труд (в т.ч. посменно)	6 (11,35)	
	квалифицированная рабочая	9 (17,0%)	
	служащая	31 (58,5%)	
	студентка	5 (9,4%)	
Подавленное настроение:	да	19 (35,8%)	1,309; 0,292
	нет	34 (64,2%)	
Суицидальные мысли во время беременности:	да	2 (3,8%)	0,305; 0,515
	нет	51 (96,2%)	

Поддержка во время беременности:				
кто не поддерживал	7 (13,2%)	1 (2%)		
отец ребенка	15 (28,3%)	7 (13,7%)		
родители	7 (13,2%)	1 (2%)		27,847;
др. родственники	3 (5,7%)	0 (0%)		<0,001
друзья	0 (0%)	1 (2%)		
посторонние люди	3 (5,7%)	0 (0%)		
всеобщая поддержка	18 (34,0%)	41 (80,4%)		
Стресс во время беременности:				
не было	41 (77,4%)	47 (92,2%)		
смерть важного человека	3 (5,7%)	1 (2%)		
развод	0 (0%)	1 (2%)		13,376;
хронический стресс	9 (17,0%)	0 (0%)		0,010
другие стрессы	0 (0%)	2 (3,9%)		
Психические расстройства у родственников:				
не было	34 (64,2%)	50 (98,0%)		
отец ребенка	5 (9,4%)	0 (0%)		
родители матери	1 (1,9%)	0 (0%)		23,018;
родители отца	0 (0%)	1 (2%)		<0,001
тетя (дядя) ребенка	6 (11,3%)	0 (0%)		
другие родственники	7 (13,2%)	0 (0%)		
Резус-конфликт:				
да	5 (9,4%)	2 (3,9%)		1,258;
нет	48 (90,6%)	49 (96,1%)		0,262
Маточные кровотечения:				
да	2 (3,8%)	0 (0%)		1,962;
нет	51 (96,2%)	51 (100%)		0,257
Преэклампсия:				
да	6 (11,3%)	0 (0%)		6,127;
нет	47 (88,7%)	51 (100%)		0,015
Гипоксия плода:				
да	9 (17%)	4 (7,8%)		1,984;
нет	44 (83%)	47 (92,8%)		0,133
Акушерские щипцы:				
да	4 (7,5%)	0 (0%)		4,003;
нет	49 (92,5%)	51 (100%)		0,064
Кесарево сечение:				
да	4 (7,5%)	3 (5,9%)		0,115;
нет	49 (92,5%)	48 (94,1%)		0,522
Перинатальное повреждение ЦНС:				
да	2 (3,8%)	0 (0%)		1,962;
нет	51 (96,2%)	51 (100%)		0,257
Грудное вскармливание:				
до 3 месяцев	13 (24,5%)	15 (29,4%)		0,321;
до 3-12 месяцев	27 (50,9%)	24 (47,1%)		0,852
более года	13 (24,5%)	12 (23,5%)		
Посещение дошкольных учреждений:				
нет	3 (5,7%)	3 (5,9%)		
начал посещать до 1 года	1 (1,9%)	0 (0%)		2,403;
начал посещать в 1-3 года	38 (71,7%)	32 (62,7%)		0,493
начал посещать старше 3 лет	11 (20,8%)	16 (31,4%)		
Семья с отцом ребенка:				
сохранилась	24 (45,3%)	37 (72,5%)		7,968;
не сохранилась:	29 (54,7%)	14 (27,5%)		0,004
развод	20 (37,7%)	13 (25,5%)		1,799;
отец умер	12 (22,6%)	3 (5,9%)		0,129
				5,914;
				0,014

но отнести к проявлениям нарушенного социального функционирования. Во многих исследованиях нарушение социального функционирования относят к эндофенотипическим признакам шизофрении [5]. Т.е. матери пациентов, не имея психотического опыта и признаков заболевания, передают своему потомству закодированные в геноме биологические маркеры болезни. Этот «ген-эндофенотип» постулирует причинную роль генов или среды в отрыве от их синергетического влияния.

Третий подход в интерпретации полученных результатов можно причислить к генно-средовым корреляциям. По контрасту с генно-средовыми взаимодействиями, генно-средовые корреляции (rGE) демонстрируют, как индивидуальные различия в генотипе могут служить предпосылкой для определенных дифференцированных воздействий среды («притягивать среду»). В данном случае воздействия на средовые события – это не случайный феномен, а скорее «ветвь» (последствие) генетического фонда. Вероятно, переживание стрессов, сомнения о прерывании беременности и т.п. можно отнести к активным генно-средовым корреляциям: выбор средовых воздействий возникает как результат проявления индивидуальных генетических факторов. Примером может служить

ла на фоне стрессовых ситуаций. С одной стороны, как уже было сказано выше, нервная система у эмбриона развивается под контролем генов, при этом факторы внешней среды (такие, например, как хронический стресс) усиливают или сдерживают экспрессию потенциально причастных к заболеванию генов. Ни гены, ни средовые факторы поодиночке не способны привести к определенному результату [13]. Этот патогенетический механизм описывается в современной психогенетике как генно-средовое взаимодействие (gene-environment interaction, GE).

С другой стороны, все вышеперечисленные неблагоприятные факторы (незапланированность беременности, отсутствие поддержки, переживание стрессов) мож-

применение физических наказаний к ребенку как ответ на генетически заданные личностные особенности поведения или выбор окружающей среды (занятия спортом, увлечение музыкой) в зависимости от наследственно запрограммированных способностей [2]. В нашем случае личностные особенности женщины, вероятно, способствовали попаданию в неблагоприятные жизненные ситуации, такие как неудачное замужество за склонного к чрезмерному употреблению алкоголя мужчину или трудности в формировании стабильных отношений, приводящие к отсутствию эмоциональной поддержки во время беременности.

Как видно из результатов исследования, у матерей, дети которых впоследствии заболели шизофренией,

чаще отмечались и акушерские осложнения. Частота практически всех осложнений (резус-конфликт, маточные кровотечения, преэклампсия, применения акушерских щипцов в родах, гипоксия плода, перинатальное повреждение ЦНС) была выше в основной группе. Статистической значимости достигли большее количество случаев преэклампсии и применение акушерских щипцов в основной группе. В современной литературе все вышеперечисленные факторы относят к факторам риска развития ментальных, в том числе психотических заболеваний [1]. Патологией, лежащей в основе преэклампсии, считается относительно гипоксированная или ишемичная плацента [11]. Применение акушерских щипцов имеет показания со стороны матери (слабость родовой деятельности, тяжелые формы гестозов, инфекционные или тяжелые соматические заболевания) и со стороны плода (гипоксия плода, развившаяся вследствие различных причин во II периоде родов – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, короткая пуповина, обвитие пуповины вокруг шеи и др.)

Перинатальная сублетальная гипоксия обычно использовалась в лабораторных экспериментах. В своем исследовании L. Ment связывает с гипоксией существенное изменение кортикогенеза: недостаточность роста мозга, прогрессивная церебральная вентрикуломегалия, уменьшение размеров субкортикального белого вещества, corpus callosum, уменьшение кортикального объема [8]; D. Fagel et al. находит утрату кортикальных нейронов [4]; S. Rees описывает ослабленное развитие нейрональных процессов и соединений в гиппокампусе, мозжечке и в зрительной зоне коры [14]; A. Rehn отмечает уменьшение веса мозга, вентрикуломегалию, уменьшенный объем базального ганглия и нарушение образования астроцитов [15]. Как известно, большинство из вышеперечисленных морфологических признаков признаются эндофенотипическими для развития шизофрении. В проспективном групповом исследовании генетических и перинатальных влияний в этиологии шизофрении [10] было найдено, что вероятность шизофрении возрастает линейно с увеличением количества ассоциированных с гипоксией акушерских осложнений. При изучении за 19-летний период фетальных/неонатальных осложнений, связанных с гипоксией/ишемией, было найдено [20], что эти осложнения были связаны с удвоением риска развития психотических заболеваний.

Следует заметить, что предрасположенность к осложнениям беременности и родов во многом предопределена генетически [12,18]. Например, носительство гена эстрогенового рецептора альфа (ESR1 T/T) повышает риск преэклампсии в 4,36 раза [9]. Кроме того, существуют доказательства того, что у больных шизофренией женщин достоверно чаще возникают акушерские осложнения, в том числе вышеописанные [6, 16]. Таким образом, важно выявить, является ли появление данных осложнений случайностью или ассоциировано с генотипом? Иначе говоря, можно ли считать повышенный риск акушерских осложнений у женщин эндофенотипическим признаком для шизофрении? Для ответа на этот вопрос необходимо более глубокое генетическое исследование с достаточным объемом выборки и использованием генетических маркеров акушерских осложнений.

Заслуживает внимания факт более часто встречающегося воспитания без отца у впоследствии за-

болевших (в основной группе в 54,7% случаев не сохранилась семья с биологическим отцом ребенка, в контрольной группе – 27,5%). В данной ситуации, вероятно, имеют значение множество факторов: активные генно-средовые корреляции матери (когда женщина с предрасположенным генотипом «выбирает» себе средовые факторы), пассивные генно-средовые корреляции будущего пациента: экзогенные влияния связаны с генетическими эффектами за пределами индивида (к примеру, родители формируют окружающую среду для своего ребенка, при этом родительское поведение, которое отчасти детерминировано генетически, непосредственно воздействует на ребенка). Важно отметить также, что развитию шизофрении в большинстве случаев предшествует преморбидный период, воспитание такого ребенка зачастую сопряжено с дополнительным психом – эмоциональным стрессом для родителей, и это в некоторых случаях может приводить к распаду семей.

Т.о. в нашем исследовании выявлены различия в течении беременности и родов у матерей, чьи дети заболели шизофренией по сравнению с группой женщин, родивших потомство без признаков психических расстройств в белорусской популяции.

### Литература

1. Басович, С.Н. Гипоксия в генезе и терапии ментальных осложнений: обзор / С. Н. Басович // Электронное периодическое издание «Вестник Международной академии наук. Русская секция» – 2011. № 1
2. Хоменко, Н. Генетические и средовые факторы в развитии шизофрении / Н. В. Хоменко // Медицинский журнал – 2012. № 2. P. 15-18.
3. Cannon, T. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study / T. D. Cannon, J. Kaprio, J. Lonnqvist, M. Huttunen, M. Koskenvuo // Archives of General Psychiatry – 1998. № 55. – P. 67–74
4. Fagel, D. M. Cortical neurogenesis enhanced by chronic perinatal hypoxia / D. M. Fagel, Y. Gana., J. Silbereis et al // Experimental Neurology – 2006. № 199. P. 77–91
5. Gur, R. E. The consortium on the genetics of schizophrenia: Neurocognitive endophenotypes / R. E. Gur, M. E. Calkins, R. C. Gur, et al // Schizophrenia Bulletin – 2007. № 33. P. 49–68
6. Jablensky, A.V. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders / A. V. Jablensky, V. Morgan, S. R. Zubrick, C. Bower, L. A. Yellachich // American Journal of Psychiatry – 2005. № 162. P. 79–91
7. Kendler, K. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective / K. S. Kendler, S. R. Diehl // Schizophrenia Bulletin – 1993. № 19. P. 261–285
8. Ment, L. R. Association of chronic sublethal hypoxia with ventriculomegaly in the developing rat brain / L. R. Ment, M. Schwartz, R. W. Makuch, W. B. Stewart // Developmental Brain Research – 1998. № 111. P. 197–203
9. Molvarec, A. Association between estrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and severe preeclampsia / A. Molvarec et al // Hypertension Research – 2007. № 30(3). P. 205-211
10. Morales, P. Perinatal asphyxia induces neurogenesis in hippocampus: an organotypic culture study / P. Morales, P. Huaiquin, D. Bustamante et al // Neurotoxicity Research – 2007. № 12. P. 81–84
11. Myatt, L. Vascular biology of preeclampsia / L. Myatt, R. P. Webster // Journal of Thrombosis and Haemostasis – 2009. № 7. P. 375–384
12. Nałogowska-Głońska, K. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism is associated with the increased risk of pregnancy-induced hypertension / K. Nałogowska-Głońska, B. I. Łacka, M. J. Zychma, W. Grzeszczak, E. Zukowska-Szczechowska, R. Poreba, B. Michalski, B. Kniazewski, J. Rzempełuch // Medical Science Monitor – 2000. № 6. P. 136-138
13. Os, J. Gene – environment interaction in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions / J. v.

★ **Оригинальные научные публикации**  *Лечебно-профилактические вопросы*

Os, B. P. Rutten, R. Poulton // Schizophrenia Bulletin – 2008. №36. P. 1066 – 1082

14. Rees, S. Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: a review / S. Rees, C. Mallard, S. Breen et al // Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology – 1998. № 119. P. 653—660

15. Rehn, A. An animal model of chronic placental insufficiency: relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia / A. Rehn, M. Buuse, D. Copolov et al // Neuroscience – 2004. № 129. P. 381—391

16. Sacker, A. Obstetric complications in children born to parents with schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies / A. Sacker, D. J. Done, T. J. Crow // Psychological – 1996. № 26. P. 279–287

17. Tsuang, M. Schizophrenia: genes and environment / M.

Tsuang // Biological Psychiatry – 2000. № 47. P 210-220

18. Zafarmand, M. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohort study / M. H. Zafarmand et al // Hypertension Research – 2008. № 31(7). P. 1299-1305

19. Zammit, S. Paternal age and risk for schizophrenia / S. Zammit, P. Allebeck, C. Dalman, et al // British Journal of Psychiatry – 2003. № 183. P. 405 -408

20. Zornberg, G. Hypoxic ischemia related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study / G. L. Zornberg, S. L. Buka, M. T. Tsuang // American Journal of Psychiatry – 2000. № 157. P. 196—202

*Поступила 25.06.2013 г.*