

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ОБМЕНА ФОЛАТОВ MTHFR677C>T
И КАТАТОНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ШИЗОФРЕНИИ

*Татьяна Владимировна Жилыева, Анжелика Вячеславовна Сергеева,
Анна Сергеевна Благодравова, Елена Владимировна Акимова, Лала Наримановна Касимова*

*Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ, кафедра психиатрии и
медицинской психологии, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1,
e-mail: bizet@inbox.ru*

Реферат. Нарушения обмена фолатов, в том числе носительство полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C>T, в настоящее время изучаются во взаимосвязи с различными аспектами шизофрении. Показано, что носительство полиморфизма MTHFR 677C>T ассоциировано с тяжестью негативной и когнитивной симптоматики. Носительство данного полиморфизма приводит к гипергомоцистеинемии и дефициту метионина. Согласно ряду исследований, и то, и другое может вносить независимый вклад в этиопатогенез шизофрении. Исследований взаимосвязи нарушений обмена фолатов с кататоническими симптомами шизофрении в литературе не встречается. В связи с этим целью данной работы был сравнительный анализ выраженности кататонической симптоматики в группах больных шизофренией с носительством различных генотипов MTHFR C677T на основе стандартизированной клинической оценки рейтинговыми шкалами. 150 пациентов с диагнозом шизофрения были обследованы на наличие полиморфизма MTHFR677C>T. Ряд пациентов обследованы с помощью Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении (далее PANSS, n=52), Шкалы для оценки негативных симптомов шизофрении (далее SANS, n=64), а также Шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении (далее CDSS, n=62). Для измерения выраженности кататонии использовались пункты PANSS и SANS, которые, согласно источникам литературы, отражают наличие у пациента кататонической симптоматики. Пациентов с носительством полиморфизма MTHFR677C>T (n=77) от носителей нормального генотипа MTHFR677CC (n=73) отличает большая выраженность как отдельных симптомов PANSS и SANS, относящихся к кататонии, так и суммарная оценка этих симптомов. Выявленные различия не связаны с полом, возрастом пациентов, длительностью течения у них заболевания, а также наличием у них депрессивной симптоматики, измеренной с помощью CDSS и фактора «тревога-депрессия» PANSS. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения ассоциации нарушений обмена фолатов (в том числе полиморфизма MTHFR677C<T) с кататонической симптоматикой шизофрении с использованием стандартизированных шкал для оценки кататонии.

Ключевые слова: шизофрения, кататония, полиморфизм MTHFR677C>T, дефицит фолатов, PANSS, SANS.

FOLATE METABOLISM GENETIC POLYMORPHISM
MTHFR 677C> T AND CATATONIC SYMPTOMS OF
SCHIZOPHRENIA

Tatiana V. Zhilyaeva, Angelika V. Sergeeva,
Anna S. Blagonravova, Elena V. Akimova, Lala N. Kasimova

Nizhny Novgorod State Medical Academy,
603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1,
e-mail: bizet@inbox.ru

Folate metabolism disturbances, including the thymetetrahydrofolatereductase (MTHFR) 677C>T genetic polymorphism, is currently being studied in relation to various aspects of schizophrenia. It has been shown that carriage of the polymorphism MTHFR 677C> T is associated with the severity of the negative and cognitive symptoms. The carriage of this polymorphism leads to hyperhomocysteinemia and methionine deficiency. According to several studies, both factors can make an independent contribution to the etiopathogenesis of schizophrenia. The relationship of folate metabolism disturbances with catatonic schizophrenia symptoms was not investigated up to date. In this regard, the aim of this study was the comparative analysis of the severity of catatonic symptoms in samples of schizophrenia patients with carriage of different MTHFR C677T genotypes based on standardized clinical assessment with rating scales. 150 patients with a diagnosis of schizophrenia were examined for the presence of polymorphisms MTHFR677C>T. A number of patients were examined using the Scale for the Assessment of Positive and Negative syndromes of schizophrenia (hereinafter PANSS, n = 52), the Scale for the Assessment of Negative symptoms of schizophrenia (hereinafter SANS, n = 64) as well as the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (hereinafter CDSS, n = 62). Some items of PANSS and SANS reflect the presence of catatonic symptoms in patient, according to the literature. Therefore, they were used to assess the severity of catatonia. Patients with carriage of polymorphism MTHFR 677C>T (n = 77) in contrast to the normal genotype MTHFR677CC carriers (n = 73) have a greater severity of separate PANSS and SANS items, relating to catatonia, and the total score of catatonic symptoms. The differences are not related to gender, age of the patients and the duration of their disease, as well as the presence of their depressive symptoms as measured by CDSS and the factor "anxiety-depression" of PANSS. The results indicate the need for further study of the association of folate metabolism disturbances (including polymorphism MTHFR677C>T) with catatonic schizophrenia symptoms using standardized catatonia rating scales.

Keywords: schizophrenia, catatonia, polymorphism MTHFR677C>T, folate deficiency, PANSS, SANS.

Нарушения обмена фолатов в настоящее время изучаются во взаимосвязи с различными аспектами шизофрении [1, 10]. Показано, что они могут иметь отношение к выраженности негативных и отдельных когнитивных симптомов, а также играть роль в качестве фактора риска шизофрении в целом [11], особенно у пациентов мужского пола [2].

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) 677C>T является наиболее изученным в отношении связи с шизофренией генетическим фактором нарушений обмена фолатов [4, 6, 14, 16]. Носительство дефектного аллеля T данного полиморфизма приводит к снижению эффективности работы фермента МТНFR. В результате субъект подвержен развитию определенных биохимических нарушений: повышению в плазме уровня гомоцистеина (гипергомоцистеинемии) и снижению уровня метионина. Гипергомоцистеинемия обладает широким спектром патологического действия, в том числе на нейрональную ткань. Дефицит метионина приводит к недостаточности синтеза ряда веществ, в частности, нейромедиаторов. Согласно исследованиям, и гипергомоцистеинемия, и дефицит метионина могут вносить независимый вклад в этиопатогенез шизофрении [2]. Дополнительный прием фолатов, витаминов B6 и B12 может скомпенсировать имеющиеся биохимические нарушения. Последнее придает актуальность изучению нарушений обмена фолатов в качестве фактора риска шизофрении и отдельных ее симптомов.

В предварительном анализе взаимосвязи носительства полиморфизма МТНFR677C>T с различными особенностями клиники и течения шизофрении, авторами настоящей работы обнаружено, что у больных шизофренией, носителей данного полиморфизма, на момент манифестации заболевания диагноз кататонической формы шизофрении устанавливался чаще: в 4 случаях из 77 по сравнению с 0 из 72 у носителей нормального генотипа. Исследований взаимосвязи нарушений обмена фолатов с кататоническими симптомами шизофрении в литературе не встречается. При этом имеются сообщения об отдельных клинических случаях манифестации кататонической шизофрении с лабораторно подтвержденным дефицитом фолатов в спинно-мозговой жидкости и наличием антител к рецепторам фолатов в головном мозге, а также дефицитом цианокобал-амина.

В связи с этим актуальным представляется сравнительный анализ выраженности кататони-

ческой симптоматики в группах больных шизофренией с носительством различных генотипов МТНFR 677T на основе стандартизированной клинической оценки рейтинговыми шкалами, что и было целью данного исследования.

Материалы и методы. У 150 пациентов с диагнозом шизофрения после письменного информированного согласия было проведено исследование венозной крови на наличие полиморфизма МТНFR677C>T. Молекулярная диагностика осуществлялась на базе проблемной научной лаборатории ПЦР-исследований НИИ профилактической медицины НижГМА методом ПЦР с аллель-специфичными праймерами и последующей детекцией в режиме реального времени. В исследование включались стационарные пациенты с установленным ранее диагнозом шизофрении в возрасте от 18 до 65 лет, способные понять цели исследования, не имеющие тяжелой соматической патологии и гемотрансмиссивных инфекций*. Ряд пациентов обследованы с помощью Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении (PANSS; n=52), Шкалы для оценки негативных симптомов шизофрении (SANS; n=64), а также Шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS; n=62). Для измерения выраженности кататонии использовались пункты PANSS и SANS, которые, согласно источникам литературы, отражают наличие у пациента кататонической симптоматики [5, 8, 9]. Кроме того, в оценке результатов применялась «пирамидальная модель» шизофрении S.R. Kay и S. Sevy [7]. Распределение пациентов в группы сравнения проводилось по результатам лабораторной диагностики. Основную группу составили 77 пациентов с носительством полиморфизма МТНFR677C>T (11 – гомозиготные, генотип МТНFR677TT; 66 – гетерозиготные, генотип МТНFR677CT). В группу сравнения вошли 73 пациента – носители нормального генотипа МТНFR677CC. После формирования групп сравнения, обследованные выборки были нормированы по полу, возрасту и длительности течения заболевания методом блоковой рандомизации. У всех пациентов проанализированы данные текущей и архивной медицинской документации об особенностях течения шизофрении. Статистический анализ осуществлялся на базе MS Excel и Statistica 6,0. При соответствии распределения критериям нормальности

*Протокол № 2 клинического исследования одобрен Локальным этическим комитетом НижГМА 21.02.2014 г.

(W-тест Shapiro-Wilk, $p > 0,05$) применялся двух-выборочный t-тест с различными дисперсиями, двухсторонний вариант, в противном случае – непараметрический Mann–Whitney U-test. Для анализа качественных признаков применялся анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и их обсуждение. Martenyi F. et al. для оценки кататонической симптоматики использовали в своем исследовании пункты PANSS: G5 (манерность и поза), G7 (моторная заторможенность) и P4 (возбуждение) [9]. Как видно из рис. 1, в группе пациентов с носительством полиморфизма MTHFR677C>T ($n=19$) манерность и моторная заторможенность выражены больше, чем в группе сравнения ($n=19$). Различия по пункту G7 не достоверны ($p=0,27$), а по пункту G5 находятся на границе статистической значимости ($p=0,0504$).

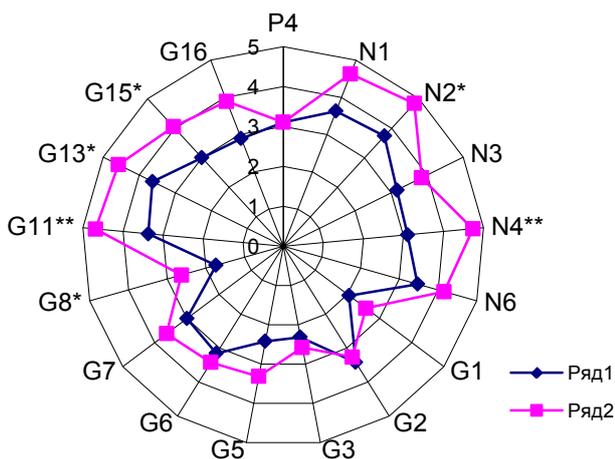


Рис. 1. Результаты обследования пациентов с помощью PANSS (отдельные пункты).

Условные обозначения: Ряд 1 – носители генотипа CC, Ряд 2 – носители аллеля T (генотипы CT, TT); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

A. Kumar et al. в оценку «независимой кататонической дименсии» включают пункты PANSS G11 (нарушения внимания), G13 (нарушения воли) и также G5 [8]. У пациентов с носительством дефектного аллеля T нарушения внимания и воли достоверно более выражены, чем в группе сравнения (соответственно $p=0,0057$ и $p=0,025$; рис. 1).

Согласно V. Peralta и M.J. Cuesta (2001), наличие трех или более из 11 симптомов свидетельствует о диагнозе кататонического синдрома: обездвиженность/ступор, мутизм, *негативизм*, сопротивляемость, вычурные позы, каталепсия, автоматическая подчиняемость, эхо-феномены, ригидность, вербигерация и *аутизм* [13]. В связи

с этим, оценка пунктов G8 (отказ от сотрудничества, *негативизм*) и G15 (загруженность психическими переживаниями, *аутизм*) может дать дополнительную информацию в суммарной оценке кататонической симптоматики. Как видно из рис. 1, негативизм (G8: $p=0,0496$) и аутизм (G15: $p=0,025$) у пациентов основной группы достоверно более выражены, чем в группе сравнения.

Сумма баллов, отражающих наличие кататонических симптомов, согласно приведенным выше данным литературы (G5, G7, P4, G11, G13, G8, G15) в основной группе достоверно больше ($26,0 \pm 7,8$), чем в группе сравнения ($20,3 \pm 4,1$, $p=0,013$).

В 1990 г. после факторного анализа PANSS S.R. Kay и S. Sevu предложили «пирамидальную модель» шизофрении, согласно которой пункты PANSS были сгруппированы в 5 компонентов (негативный, позитивный, возбуждения, депрессивный и когнитивный). Дальнейший анализ показал, что кататоническая форма шизофрении находится на условной грани пирамиды, сформированной негативным и депрессивным полюсами [3, 7], и ее описывают пункты PANSS: N1-4, N6, G1-3, G5-7, G11, G13, G15, G16. Среди них 5 пунктов согласуются с приведенными выше источниками (G5,7,11,13,15). Как видно из рис. 1, учитывая данные «пирамидальной модели» шизофрении, дополнительно выявлены достоверные различия выборок по пунктам N2 (эмоциональная отгороженность: $p=0,023$) и N4 (пассивно-апатическая социальная отгороженность: $p=0,0029$). По большинству остальных пунктов в основной группе симптомы более выражены, чем в группе сравнения, но не достоверно: N1 (уплощение аффекта: $p=0,0708$), N3 (некоммуникабельность: $p=0,31$), N6 (нарушения плавности общения: $p=0,24$), G1 (соматическая озабоченность: $p=0,32$), G16 (активная социальная отстраненность: $p=0,067$). И только по пунктам G2 (тревога: $p=0,55$), G3 (чувство вины: $p=0,44$), G6 (депрессия: $p=0,61$), группы практически не различаются. Суммарная оценка PANSS кататонических симптомов в соответствии с «пирамидальной моделью» в основной группе достоверно более выражена ($58,2 \pm 15,0$), чем в группе сравнения ($46,4 \pm 9,6$, $p=0,0064$).

Согласно Bonnot O. et al [5], а также Ugurad I.K. et al [15] выраженность аффективного уплощения, измеренная SANS, достоверно ассоциирована с наличием кататонической симптоматики у пациента. У носителей полиморфизма MTHFR677C>T ($n=34$) больше, чем в группе срав-

нения (n=20) выражены все симптомы (рис. 2) и суммарная оценка (23,5 балла против 20,7) раздела SANS аффективное уплощение. Различия не достоверны, но по пунктам 1 (застывшее выражение лица, $p=0,057$) и 3 (бедность экспрессивных жестов, $p=0,075$) приближаются к границе статистической значимости.

Вопросы дифференциальной диагностики негативных и кататонических симптомов при шизофрении, в том числе измеренных с помощью PANSS и SANS, остаются до сих пор актуальными и продолжают обсуждаться в литературе [3, 12]. Отдельной проблемой является вторичная кататония, а также нейролептический синдром.

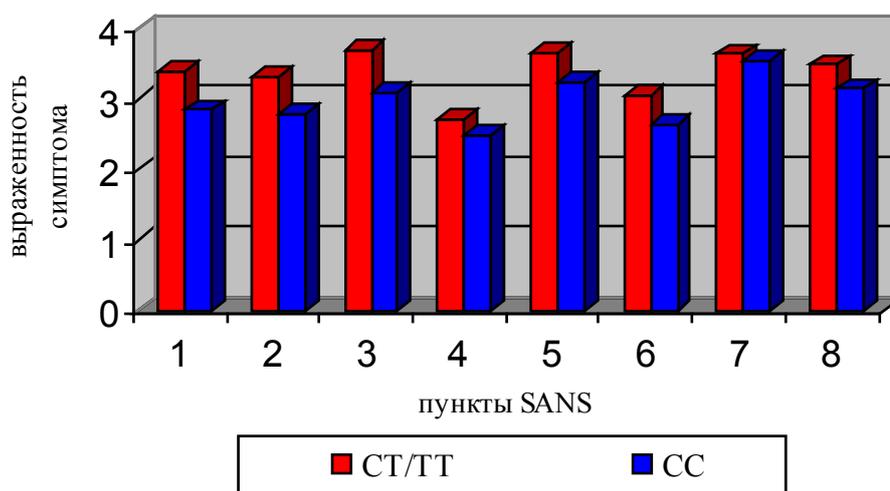


Рис. 2. Результаты оценки по 1-8 пунктам SANS (аффективное уплощение).

Ugurad I.K. et al. [15] выявили достоверную ассоциацию кататонической симптоматики у больных шизофренией с выраженностью алогии и суммой всех баллов SANS. По результатам проведенного исследования в группе пациентов с носительством полиморфизма MTHFR 677C>T достоверно более выражены по сравнению с группой контроля бедность содержания речевой продукции (пункт 10 SANS: $3,68 \pm 1,31$ баллов против $2,70 \pm 1,17$, $p=0,0092$), а также сумма баллов алогии ($13,21 \pm 4,82$ баллов против $10,50 \pm 4,02$, $p=0,045$). Общая сумма баллов SANS также достоверно больше в основной группе пациентов: $88,75 \pm 25,73$ баллов против $73,30 \pm 24,54$ в группе сравнения ($p=0,042$).

Выраженность депрессии, измеренная с помощью CDSS, в основной (n=35) и контрольной (n=27) группах достоверно не различалась ($6,94 \pm 6,15$ и $6,26 \pm 4,74$ баллов соответственно, $p=0,62$). Это согласуется со сравнимой выраженностью пунктов G2, G3 и G6 PANSS в обеих группах (рис. 1) и исключает возможное влияние депрессии на результаты обследования.

Анализ медицинской документации показал, что у 35 пациентов из 150 хотя бы раз в жизни имелись указания на наличие кататонических симптомов: у 19 пациентов основной группы и 16 пациентов контрольной ($p=0,84$).

Наиболее надежными для измерения кататонической симптоматики шизофрении считаются специально разработанные инструменты, например, шкала Bush–Francis для оценки кататонии (BFCRS) или модифицированная шкала Rogers (MRS) [13]. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о необходимости изучения ассоциации нарушений обмена фолатов (в том числе полиморфизма MTHFR677C<T) с кататонической симптоматикой шизофрении с использованием одной из этих шкал.

Кататоническая форма шизофрении является менее благоприятной, чем параноидная. В связи с этим, учитывая большую выраженность кататонических симптомов у носителей полиморфизма MTHFR677C>T, возможно, данный генетический фактор способствует неблагоприятному прогнозу заболевания, что требует дальнейшего изучения.

Заключение. Полученные с помощью PANSS и SANS результаты свидетельствуют о возможной взаимосвязи носительства генетического полиморфизма MTHFR677C>T с кататонической симптоматикой шизофрении, что необходимо подтвердить в специальных исследованиях с использованием стандартизированных рейтинговых шкал для оценки кататонии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жилиева Т.В. Нарушения обмена фолатов в свете дизонтогенетической гипотезы этиологии шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. №1. С. 88–94.
2. Жилиева Т.В. Нарушения одноуглеродного метаболизма при шизофрении // Психиатрия и психофармакотерапия. 2012. Т. 14, №6. С. 41–46.
3. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001. 237 с. С. 49–51.
4. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nature*. 2008. Vol. 40. P. 827–834.
5. Bonnot O., Tanguy M.-L., Consoli A. et al. Does catatonia influence the phenomenology of childhood onset schizophrenia beyond motor symptoms? // *Psychiatry Research*. 2008. Vol. 158(3). P. 356–362.
6. Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. P.1–13.
7. Kay S.R., Sevy S. Pyramidal Model of Schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 1990. Vol. 16(3). P. 537–545.
8. Kumar A., Khess C.R.J. Factor analysis of positive and negative syndrome scale in schizophrenia: An exploratory study // *Indian Journal of Psychiatry*. 2012. Vol. 54(3). P. 233–238.
9. Martenyi F., Metcalfe S., Schausberger B., Dossenbach M.R. An efficacy analysis of olanzapine treatment data in schizophrenia patients with catatonic signs and symptoms // *J. Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, suppl 2. P. 25–27.
10. Muntjewerff J.W., Blom H.J. Aberrant folate status in schizophrenic patients: what is the evidence? // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005, Sep. Vol. 29(7). P. 1133–1139.
11. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis // *Molecular Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 143–149.
12. Peralta V., Cuesta M.J. Negative, parkinsonian, depressive and catatonic symptoms in schizophrenia: a conflict of paradigms revisited // *Schizophrenia Research*. 1999. Vol. 40(3). P. 245–253.
13. Rajagopal S. Catatonia // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007. Vol. 13(1). P. 51–59. doi:10.1192/apt.bp.106.002360
14. Regland B., Germgård T., Gottfries C.G. et al. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis // *J. Neural Transm.* 1997. Vol. 104(8-9). P. 931–941.
15. Ugurad I.K., Sayar K., Solmaz M. et al. The relationship between positive and negative symptoms of catatonia and schizophrenia // *Klinik psikofarmakoloji bulteni-bulletin of clinical psychopharmacology*. 1999. Vol. 9(1). P. 39–46.
16. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies // *Psychiatr. Genet.* 2006, Jun. Vol. 16(3). P.105–115.

REFERENCES

1. Zhilyaeva T.V. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2012. №1. pp. 88–94. (in Russian)
2. Zhilyaeva T.V. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2012. Vol. 14, №6. pp. 41–46. (in Russian)
3. Mosolov S.N. *Shkaly psikhometricheskoi otsenki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroystv*. Moscow: Novyi tsvet, 2001. pp. 49–51. (in Russian)
4. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature*. 2008. Vol. 40. pp. 827–834.
5. Bonnot O., Tanguy M.-L., Consoli A. et al. Does catatonia influence the phenomenology of childhood onset schizophrenia beyond motor symptoms? *Psychiatry Research*. 2008. Vol. 158(3). pp. 356–362.
6. Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. pp.1–13.
7. Kay S.R., Sevy S. Pyramidal Model of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1990. Vol. 16(3). pp. 537–545.
8. Kumar A., Khess C.R.J. Factor analysis of positive and negative syndrome scale in schizophrenia: An exploratory study. *Indian Journal of Psychiatry*. 2012. Vol. 54(3). pp. 233–238.
9. Martenyi F., Metcalfe S., Schausberger B., Dossenbach M.R. An efficacy analysis of olanzapine treatment data in schizophrenia patients with catatonic signs and symptoms. *J Clin. Psychiatry*. 2001. Vol. 62, suppl 2. pp. 25–27.
10. Muntjewerff J.W., Blom H.J. Aberrant folate status in schizophrenic patients: what is the evidence? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005, Sep. Vol. 29(7). pp. 1133–1139.
11. Muntjewerff J.W., Kahn R.S., Blom H.J., den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2006. Vol. 11. pp. 143–149.
12. Peralta V., Cuesta M.J. Negative, parkinsonian, depressive and catatonic symptoms in schizophrenia: a conflict of paradigms revisited. *Schizophrenia Research*. 1999. Vol. 40(3). pp. 245–253.
13. Rajagopal S. Catatonia. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2007. Vol. 13(1). P. 51–59. doi:10.1192/apt.bp.106.002360
14. Regland B., Germgård T., Gottfries C.G. et al. Homozygous thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in schizophrenia-like psychosis. *J. Neural Transm.* 1997. Vol. 104(8-9). pp. 931–941.
15. Ugurad I.K., Sayar K., Solmaz M. et al. The relationship between positive and negative symptoms of catatonia and schizophrenia. *Klinik psikofarmakoloji bulteni-bulletin of clinical psychopharmacology*. 1999. Vol. 9(1). pp. 39–46.
16. Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies. *Psychiatr. Genet.* 2006, Jun. Vol. 16(3). pp.105–115.

Поступила 30.03.16.