

**Л.Н. КАСИМОВА, Т.В. ЖИЛЯЕВА**

Нижегородская государственная медицинская академия

УДК 616.89:615.03

Роль фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессивных расстройств

Жиляева Татьяна Владимировна

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии

603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 229-138, тел. (831) 215-68-48, e-mail: bizez@inbox.ru

В статье рассматривается история изучения роли фолатов в этиологии и патогенезе депрессии. Представлены современные взгляды на проблему взаимоотношения одноуглеродного метаболизма и настроения, на биохимические механизмы и дальнейшие перспективы в их изучении. Обсуждается роль избытка гомоцистеина, дефицита метионина и генетического полиморфизма MTHFR677TT при недостатке фолатов. Приведен обзор клинических испытаний фолатов в качестве монотерапии депрессии, а также в качестве аугментации терапии антидепрессантами. Обсуждаются перспективы дальнейших исследований роли фолатов в этиологии, патогенезе и лечении депрессии.

Ключевые слова: дефицит фолатов, профилактика и лечение депрессии, гомоцистеин, генетический полиморфизм MTHFR677TT.

L.N. KASIMOVA, T.V. ZHILYAEVA

Nizhniy Novgorod State Medical Academy

Role of folate in etiology, pathogenesis and treatment of depressive disorders

The article examines the history of studying the role of folate in the etiology and pathogenesis of depression. The contemporary views on the issue of the relationship between one-carbon metabolism and mood, on the biochemical mechanisms and future prospects in their study are presented. The role of excess homocysteine, methionine deficiency and genetic polymorphism MTHFR677TT is discussed. The review of clinical trials of folate supplementation in depression as monotherapy and as augmentation of antidepressant therapy has been done. The prospects of further studies on the role of folate in the etiology, pathogenesis and treatment of depression are discussed.

Keywords: folate deficiency, prevention and treatment of depression, homocysteine, genetic polymorphism MTHFR677TT.

Согласно ряду недавних публикаций, лишь 20-30% пациентов с депрессивными расстройствами достигают ремиссии в результате применения антидепрессантов первого ряда [1]. Поэтому имеется необходимость более глубокого изучения других подходов к терапии (в том числе аугментации), которые могут оказаться более эффективными [1]. Среди различных способов аугментации в течение последних нескольких лет обсуждается назначение фолатов в дополнение к основной терапии депрессии.

Известно, что эндогенные психические расстройства, в частности эндогенная депрессия, относятся к мультифакторным заболеваниям. В качестве одного из факторов, играющих роль в возникновении депрессии, уже несколько десятилетий изучаются нарушения обмена фолатов. Начало этому про-

цессу было положено в 1960-х, когда в практику было внедрено большое количество лабораторных методов определения уровня фолатов сыворотки крови. В 1963 г. Gough и соавт. предположили, что сниженный уровень фолатов сыворотки ассоциирован с тревогой и депрессией. В 1967 г. Reynolds заметил, что при лечении больных эпилепсией фолатами у них отмечается улучшение настроения. Затем он обнаружил, что у 24% пациентов с депрессией отмечается снижение уровня фолатов плазмы. Причем у пациентов со сниженным уровнем фолатов значительно выше баллы по оценочным шкалам депрессии по сравнению с остальными депрессивными больными как при поступлении, так и при выписке. Reynolds предположил, что дефицит фолатов в плазме может быть как следствием нарушений диеты, характерных для больных депрессией, так



и этиопатогенетическим фактором, который необходимо изучать дальше [2].

В последующем данные о снижении уровня фолатов плазмы при депрессии были получены и в других исследованиях. Согласно Miller, более трети больных с большой депрессией имеют дефицит фолатов [3]. Даже в Китае, где в пищевой рацион входит большое количество зеленых овощей, у пациентов с депрессией уровень фолатов плазмы значимо ниже, чем в группе здорового контроля, хотя и находится в пределах нормы. Levitt и Joffe показали, что тяжесть и длительность депрессии значимо связана с уровнем фолатов сыворотки крови [4]. Wesson продемонстрировал, что тяжесть депрессии обратно коррелирует с уровнем фолатов в эритроцитах. Согласно Wesson и соавт., пациенты с изначально низким уровнем фолатов плазмы крови являются нон-респондерами при лечении антидепрессантами по сравнению с теми, у кого изначально уровень фолатов выше [5]. Аналогичные данные получили Fava и соавт.: амбулаторные пациенты с большим депрессивным расстройством (БДР) с изначально низким уровнем фолатов чаще имеют меланхолическую симптоматику и более склонны быть нон-респондерами на флуоксетин, поэтому Fava предложил оценивать уровни фолатов у пациентов с депрессией, не отвечающих на лечение антидепрессантами. Parakostas и соавт. подтвердили в своих исследованиях, что пациенты с депрессией, имеющие сниженный уровень фолатов плазмы, значимо хуже отвечают на терапию СИОЗС (флуоксетином) и более склонны к рецидивам при лечении флуоксетином [6]. По данным Alpert и соавт., в группе гериатрически пациентов с депрессией низкий уровень фолатов сыворотки ассоциировался с худшим ответом как на СИОЗС (сертралин), так и на ТЦА (нортриптилин) [7].

Hasanah и соавт. показали, что меньший уровень фолатов, чем в группе контроля, отмечается и при мании, причем влияние диеты в данном исследовании было исключено. Согласно Соррен, при долговременной терапии литием униполярного и биполярного расстройства пациенты с низким уровнем фолатов имеют большую частоту рецидивов аффективных расстройств, чем пациенты с нормальным уровнем фолатов [8].

В то же время, по мнению других авторов, среди депрессивных пациентов дефицит фолатов встречается не чаще, чем в популяции.

Кроме изучения пациентов с депрессией был проведен ряд исследований субъектов из общей популяции на предмет взаимосвязи низкого уровня фолатов и риска депрессии. В австралийском исследовании было показано, что среди 412 людей в возрасте 60-64 лет низкий уровень фолатов плазмы и высокий уровень гомоцистеина ассоциирован с повышенным риском депрессии [9]. В США было продемонстрировано, что у субъектов, обследованных в общей популяции, низкий уровень фолатов плазмы и эритроцитов ассоциирован с наличием депрессивных симптомов [10]. Во французском исследовании была показана ассоциация между высоким уровнем фолатов в диете и низким риском депрессии [11], однако в голландском исследовании такой связи обнаружено не было.

Ramos и соавт. провели исследование в латиноамериканской популяции, в которой проводилась фортификация пищи фолатами, и показал, что у пожилых женщин с низким уровнем фолатов плазмы риск возникновения депрессии вдвое выше, чем у таких же женщин с высоким уровнем фолатов, причем у мужчин в том же исследовании такой связи выявлено не было [12]. Таким образом, возможно, существуют половые различия в особенностях влияния фолатов на настроение.

Существуют предположения, что низкий уровень фолатов плазмы при депрессии связан со сниженным аппетитом, более частыми алкогольными эксцессами и не отражает каузальных

взаимоотношений. Однако Ghadirian и соавт. показали, что у больных депрессией уровень фолатов значимо ниже, чем у других пациентов с психическими расстройствами и у пациентов с соматическими заболеваниями, находящихся в таких же условиях (стационар с одинаковой диетой). Кроме того, обратную каузальную связь позволяет исключить проспективный дизайн нескольких исследований. Так, согласно финскому проспективному исследованию, у мужчин среднего возраста (2313 человек) при недостаточном содержании фолатов в пищевом рационе риск появления симптомов депрессии в последующем на 67% выше. В Корейском проспективном 2-летнем исследовании людей в возрасте 65 лет и старше (521 человек завершили) было показано, что низкий уровень фолатов, витамина В12 и высокий уровень гомоцистеина в начале исследования обуславливают повышенный риск заболеваемости депрессией через 2 года. Недавний мета-анализ 11 исследований (15 315 участников) обнаружил значимые взаимоотношения между низким фолатным статусом и риском депрессии после настройки по дополнительным перекрестным факторам [13].

На связь депрессии с дефицитом фолатов указывает также тот факт, что среди пациентов с мегалобластной анемией с установленным дефицитом фолатов и отсутствием дефицита витамина В12 депрессия встречается более, чем у 50%.

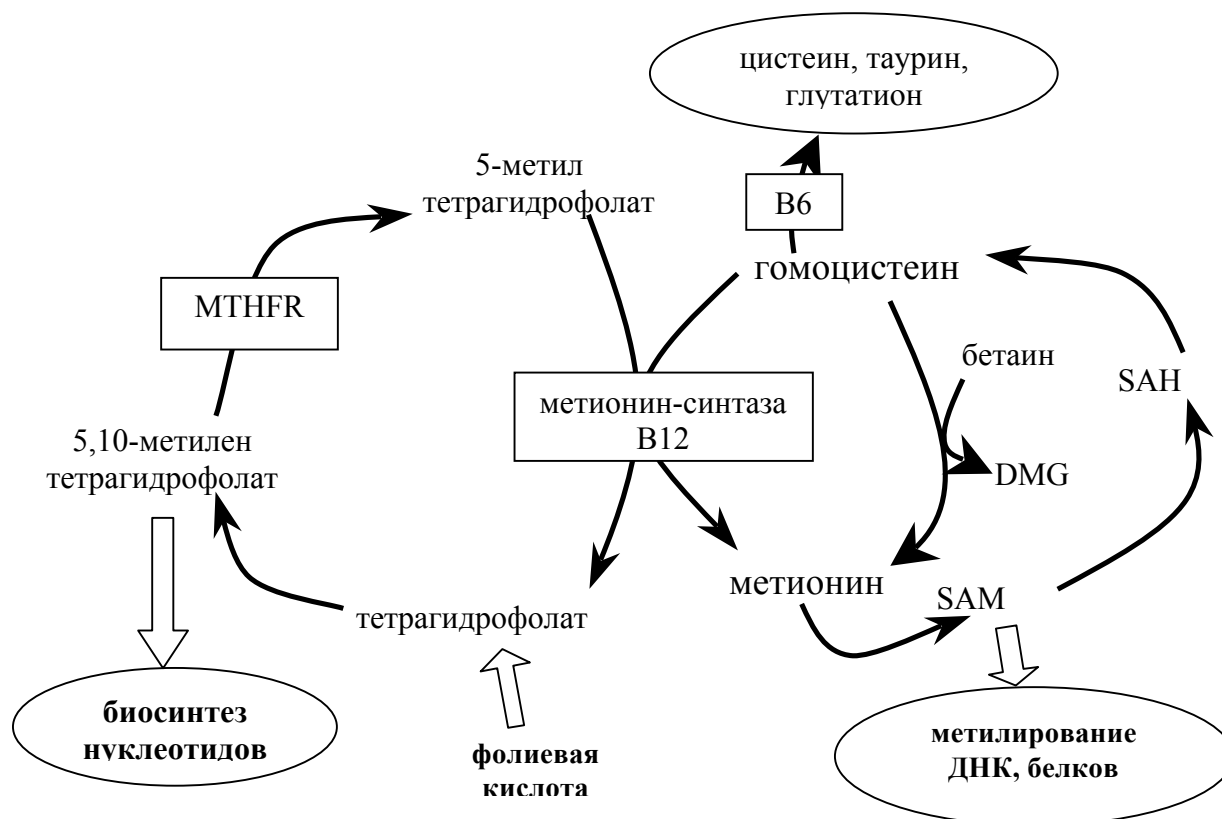
Установленная взаимосвязь дефицита фолатов с депрессией требует объяснений с точки зрения биохимических механизмов. Поэтому к настоящему времени проведен ряд исследований, пытающихся гипотетически объяснить влияние фолатов на настроение.

Метаболизм фолатов является звеном одноуглеродного обмена, который состоит из нескольких связанных между собой биохимических циклов, основной сутью которых является перенос метильных групп с одних субстанций на другие (рисунок 1). Субстратом фолатного цикла в организме являются поступающие с пищей фолаты [3], которые в печени быстро восстанавливаются до тетрагидрофолата. Одно из производных тетрагидрофолата — 5,10-метилентетрагидрофолат — идет на биосинтез нуклеотидов, необходимых для построения ДНК и РНК. Другое производное, 5-метилтетрагидрофолат (далее 5-MTHF), является важным источником метильных групп для превращения гомоцистеина в метионин. Благодаря последнему процессу происходит утилизация гомоцистеина и восстановление метионина (рисунок 1) — превращение двух аминокислот, биологическая роль которых коренным образом различается.

Гомоцистеин является продуктом метаболизма метионина, поступающего в организм с пищей. При накоплении в количествах, превышающих физиологические нормы, гомоцистеин токсичен. Поэтому в организме существует несколько путей его утилизации, среди которых важную роль играет перенос метильной группы с 5-MTHF с помощью фермента метионинсинтазы и метилкобаламина (витамина В12) [14]. Благодаря этому процессу гомоцистеин снова превращается в метионин. При дефиците фолатов или нарушении их обмена вышеописанный процесс нарушается, что приводит к накоплению избытка гомоцистеина и дефициту метионина.

Согласно некоторым исследователям, причиной депрессии является накопление в плазме избыточного количества гомоцистеина вследствие дефицита фолатов в пище или нарушения обмена фолатов — когда нарушается процесс метилирования гомоцистеина в метионин. В большом количестве исследований была показана связь между высоким уровнем гомоцистеина плазмы и депрессией, в том числе в нескольких популяционных исследованиях. Согласно отдельным обзорам литературы, значительно повышенный уровень гомоцистеина плазмы наблюдается у 45-55% больных с депрессией.

Рисунок 1.
Основные процессы одноуглеродного обмена



Примечания:

MTHFR — метилтетрагидрофолатредуктаза, **SAM** — S-аденозилметионин, **SAH** — S-аденозилгомоцистеин, **DMG** — диметилглицин

Bottiglieri и соавт. показали, что более чем у половины (52%) стационарных пациентов с тяжелой депрессией повышен уровень гомоцистеина плазмы, и у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина отмечается снижение концентрации фолатов плазмы, эритроцитов и цереброспинальной жидкости (ниже ЦСЖ), а также снижение концентрации S-аденозилметионина (ниже SAM) и метаболитов норадреналина, дофамина и серотонина в ЦСЖ. Согласно Bottiglieri, повышенный уровень гомоцистеина является достаточно надежным маркером нарушенного обмена и функционального дефицита фолатов. Кроме того, автор считает, что существует биологическая подгруппа среди пациентов с тяжелой депрессией, которая характеризуется дефицитом фолатов и нарушением метилирования и метаболизма моноаминовых нейротрансмиттеров; и обнаружение этой подгруппы с помощью определения уровня гомоцистеина плазмы было бы важно в плане потенциальной выгоды назначения витаминов [15]. Bottiglieri сообщает, что выявление этой подгруппы с помощью определения гомоцистеина плазмы много легче и надежнее, чем с помощью определения уровня фолатов плазмы и эритроцитов [15].

Роль гомоцистеина остается спорной: с одной стороны, он является маркером нарушений обмена фолатов, с другой стороны, он сам является прооксидантом и может повреждать нервную ткань. Гомоцистеин приводит к активации NMDA-рецепторов головного мозга, вызывает повреждения эндо-

телиа и оксидативный стресс. Существует так называемая гомоцистеиновая гипотеза депрессии, согласно которой нарушения настроения вызваны тем, что избыток гомоцистеина вызывает цереброваскулярные нарушения и дефицит нейротрансмиттеров. Она применима к возрастным пациентам, у которых депрессия возникает на сосудистом фоне, однако эта гипотеза имеет больше спекулятивный характер, так как все механизмы, которые авторы предлагают в качестве объяснения влияния гомоцистеина на настроение, являются опосредованными через другие звенья одноуглеродного обмена (например, S-аденозилметионин) [16].

Роль гомоцистеина в развитии депрессии необходимо изучать дальше, но в любом случае при повышенном уровне гомоцистеина требуется терапия фолатами [3]. Прием фолатов с пищей строго ассоциирован с уровнем гомоцистеина крови. При наличии гипергомоцистеинемии дополнительный прием фолатов является методом коррекции этого состояния, как уже было показано в ряде исследований.

Метионин поступает в организм с пищей, а также является продуктом утилизации гомоцистеина. Метионин конвертируется в SAM, который участвует в большом количестве реакций метилирования в ЦНС. После того как SAM отдает метильную группу в этих реакциях, он превращается в S-аденозилгомоцистеин, а затем гомоцистеин. Снижение уровня фолатов и недостаточное образование метилтетрагидрофолата из фолиевой кислоты приводит к нарушению метилирования гомоцистеина



в метионин и, следовательно, к снижению уровня SAM и повышению уровня гомоцистеина [3].

SAM участвует в синтезе эссенциальных фосфолипидов (фосфатидилхолина) и нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин), а также клеточных рецепторов; благодаря процессам метилирования с участием SAM осуществляется синтез ферментов и других белковых молекул в клетке, защита ДНК от мутаций, возможна нормальная работа генетического аппарата [3]. Как было показано на многих разновидностях клеток, метилирование фосфолипидов участвует в передаче биологических сигналов мембранными рецепторными комплексами, в том числе с участием ионов кальция и цАМФ, не исключено, что подобную роль играет SAM и в передаче нервных импульсов в нейросетях, участвующих в патогенезе депрессии. Многие авторы считают недостаток синтеза SAM наиболее вероятным механизмом взаимосвязи дефицита фолатов с депрессией благодаря описанным выше процессам.

Уже в 60–70-е годы стало известно, что дефицит фолатов может вызвать нарушение синтеза моноаминов в центральной нервной системе. Уточнялось, что производные фолиевой кислоты являются коэнзимами для триптофан- и тирозингидроксилаз. Botez и соавт. держали крыс на низкофолатной диете, после чего у них снижался уровень серотонина в головном мозге, который нормализовался дачей физиологических количеств фолатов. Кроме того, они показали, что дача крысам избыточных количеств фолатов тоже приводит к снижению уровня серотонина [17]. (Авторы объясняют это тем, что, возможно, избыток фолатов приводит к ингибированию тетрагидробиоптерина, коэнзима триптофан-гидроксилазы, однако это остается лишь гипотезой.)

Согласно некоторым сообщениям, SAM, введенный извне, обладает антидепрессивными свойствами [15], его дополнительный прием облегчает симптомы депрессии [3]. SAM уже использовался клинически как антидепрессант перорально, внутривенно и внутримышечно [18–20]. S-аденозил-L-метионин (гептрал) имеет в своих показаниях депрессивный синдром и активно изучается в настоящее время как антидепрессант. Уже продемонстрированы его преимущества перед плацебо, хорошо выраженный антидепрессивный эффект даже при сравнении с эталонными антидепрессантами при дистимии, отсутствие нежелательных явлений, хотя он и уступает по эффективности ТЦА при рекуррентной депрессии [21].

Нормальная работа циклов одноуглеродного обмена возможна при достаточном поступлении с пищей не только фолиевой кислоты, но и витаминов B6 и B12, которые являются кофакторами ферментов, осуществляющих превращения в этих циклах (рисунок 1). При дефиците этих витаминов, даже если количество фолатов достаточное, будет также нарушена утилизация гомоцистеина и синтез метионина. В подтверждение этого в нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с депрессией выявляется низкий уровень кобаламина крови. В других исследованиях таких данных обнаружено не было, и эти разногласия (также как и разногласия в исследованиях об ассоциации между дефицитом фолатов и депрессией), согласно мнению авторов, объясняются особенностями питания в конкретных географических областях. Поэтому уровень гомоцистеина является наиболее интегральным и точным показателем нарушений одноуглеродного метаболизма, что и было показано в вышеприведенном исследовании Bottiglieri [15].

Полноценная работа ферментов, осуществляющих вышеописанные превращения, зависит не только от достаточного количества кофакторов, но и от полноценности генов, кодирующих эти ферменты. К настоящему времени обнаружено более 40 точечных мутаций этих генов, снижающих эффективность

процессов одноуглеродного метаболизма. Наиболее изучен генетический полиморфизм, при котором у гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (далее MTHFR, рисунок 1) в позиции 677 цитозин заменен на тимидин. Если индивид является гомозиготным носителем описанной мутации и имеет генотип MTHFR677TT, у него снижена эффективность работы фермента MTHFR до 60% от нормы. Известно, что 10–12% общей популяции являются носителями генотипа MTHFR677TT, а около 40% популяции являются гетерозиготными носителями мутантного аллеля [2]. Последствия гомозиготного носительства заключаются в том, что при недостаточном поступлении фолатов с пищей нарушается процесс восстановления гомоцистеина в метионин. При этом нарастает концентрация в плазме гомоцистеина и снижается количество необходимого для дальнейших биохимических процессов метионина.

Ассоциация полиморфизма MTHFR677TT с депрессией была показана в нескольких исследованиях. Согласно популяционному исследованию Bjelland et al. высокий уровень гомоцистеина и полиморфизм MTHFR677TT значимо ассоциирован с депрессией без коморбидного тревожного расстройства (оценка по HADS) [22]. В ряде работ показано, что среди больных эндогенной депрессией частота встречаемости дефекта гена MTHFR и гипергомоцистеинемии статистически значимо выше, чем в общей популяции, согласно Lewis и соавт. — на 35%. Однако в других работах значимой разницы во встречаемости аллелей этого гена среди больных большим депрессивным расстройством и общей популяцией не обнаружено. Недавний мета-анализ показал, что у индивидов с полиморфизмом MTHFR677TT вероятность депрессии выше на 36% по сравнению с гомозиготными носителями дикого варианта аллеля MTHFR677CC [23]. Другой мета-анализ ассоциации аллелей MTHFR с эндогенными психическими расстройствами показал, что восточно-азиатская популяция имеет больший генетический риск по MTHFR в плане развития депрессии, чем западная популяция (*caucasian*) [24]. Возможно, наличие генетических особенностей фолатного обмена объясняет некоторые противоречия в исследованиях ассоциации фолатов пищевого рациона и депрессии. А данные о географических различиях в особенностях пищевого рациона в отношении фолатов, витаминов B6 и B12, в отношении разной представленности в популяции аллелей гена MTHFR делают проблему взаимоотношения одноуглеродного обмена и эндогенной депрессии специфической для каждой конкретной популяции.

Таким образом, получено достаточно большое количество подтверждений того, что нарушения одноуглеродного обмена различного генеза (дефицит фолатов в пище, дефицит витаминов B6 и B12, генетический полиморфизм ферментов фолатного цикла, в том числе MTHFR677TT) могут являться причиной аффективных расстройств, в частности эндогенной депрессии.

Gilbody и соавт. на основе мета-анализа 11 исследований из 15 315 участников делают вывод, что к настоящему моменту времени очевидно, что низкий фолатный статус ассоциирован с депрессией, и что необходимы когортные исследования и рандомизированные плацебо-контролируемые исследования терапевтической пользы фолатов для подтверждения или опровержения каузальных взаимоотношений дефицита фолатов и депрессии [13]. Поэтому следующим этапом развития этой темы стали интервенционные исследования, направленные на коррекцию одноуглеродного метаболизма при депрессии.

В исследованиях пациентов с сердечно-сосудистой патологией и высоким уровнем гомоцистеина было показано, что лечение фолиевой кислотой достоверно снижает уровень го-



моцистеина, а назначение В6 и В12 не оказало такого предсказуемого эффекта, как назначение фолатов [3]. Недавние исследования на животных показали, что назначение мышам фолатов в качестве автономного лечения оказывает «анти-депрессивноподобный» эффект [25].

Фолиевая кислота и метилтетрагидрофолат в качестве автономной терапии депрессии изучались в нескольких небольших исследованиях, результаты оказались многообещающими, но требуют подтверждения [3]. В открытом исследовании высоких доз 5-MTHF (50 мг/сут) у пожилых пациентов с депрессией значительное улучшение депрессивных симптомов наблюдалось в 81% случаев (16 пациентов, 4-недельный курс) [26].

Passeri с соавт. изучали эффект высоких доз 5-MTHF (50 мг/сут) у 96 пожилых депрессивных пациентов с сопутствующей мягкой или умеренной деменцией и с нормальным уровнем фолатов плазмы на момент включения в исследование. В группе, получавшей 5-MTHF, после 8-недельного курса отмечалось небольшое, но значимое снижение баллов по HDRS. По сравнению с группой, получавшей плацебо, результаты были эквивалентными [27]. Однако дозы тразодона были относительно низкими, а наличие у пациентов деменции ограничивает возможность обобщать результаты [28]. Кроме того, остается непонятным обоснование назначения фолатов пациентам с изначально нормальным их уровнем.

В другом открытом исследовании пациенты с депрессией, осложненной злоупотреблением алкоголем, получали метилфолат в дозе 30 мг/сут в течение 4 недель. К концу терапии у них отмечалось значимое снижение депрессивной симптоматики (HDRS-21 с 35,27 до 18,83 баллов) [29].

В отличие от работ с использованием монотерапии фолатами исследования с дополнением антидепрессивной терапии фолатами являются более многочисленными и строгими по дизайну.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в группе женщин, получавших флуоксетин (20 мг) вместе с фолиевой кислотой (500 мкг/сут), было 94% респондеров, в то время как в группе флуоксетина с плацебо респондеров было 61% ($p < 0,005$). У мужчин в этом исследовании разница в группах была менее значимой, что, согласно автору, говорит о необходимости назначения больших доз фолатов мужчинам (у мужчин, получавших фолаты, уровень гомоцистеина снизился не так выражено, как у женщин). Побочных эффектов терапии в группе, получавшей фолаты, было меньше, чем в группе плацебо. Авторы сообщают, что требуются исследования назначения фолатов с другими антидепрессантами, а также необходимы исследования для установления оптимальных доз фолатов [30].

В другом исследовании с таким же дизайном доза фолиевой кислоты составляла 10 мг/сут, результат аналогичен — в группе пациентов, получавших фолаты с флуоксетином (20 мг), после 6 недель лечения средняя оценка по HDRS была значимо ниже, чем в группе плацебо с флуоксетином [31].

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании Godfrey и соавт. стандартная психотропная терапия успешно дополнялась метилфолатом (15 мг) в течение 6 мес: значительно ускорялось клиническое и социальное выздоровление по сравнению с плацебо, причем с течением времени различия с плацебо увеличивались [32].

Сорреп и соавт. в двойном слепом исследовании показали, что добавление 200 мкг/сут фолиевой кислоты в течение года к основной терапии литием уни- и биполярного расстройства повышало эффективность поддерживающего лечения. Это говорит о том, что фолаты могут снижать резидуальную аффективную симптоматику при поддерживающей терапии [30].

L-метилфолат также продемонстрировал положительный эффект в качестве адъювантной терапии в дополнение к традиционным антидепрессантам.

Фолиевая кислота (лейковорин) при назначении дополнительно пациентам с большим депрессивным расстройством, резистентным к СИОЗС, продемонстрировала себя как слабо эффективное средство (уровень фолатов у пациентов в этом исследовании изначально был в норме).

На основе систематического обзора и мета-анализа 3 рандомизированных контролируемых испытаний Taylor и соавт. делают вывод, что фолаты могут играть потенциальную роль в качестве дополнения к основной терапии депрессии и не могут использоваться в качестве самостоятельной терапии, причем, до сих пор остается непонятным, справедливо ли это в отношении всех пациентов или только тех, у кого изначально имеется дефицит фолатов; требуются дальнейшие рандомизированные исследования для выяснения величины эффекта, в которых будет учтена разница эффекта в подгруппах с учетом пола, наличия/отсутствия дефицита фолатов и других факторов; также должна быть изучена польза назначения фолатов при депрессиях, резистентных к традиционным антидепрессантам [28].

Согласно Morris и соавт., дополнение антидепрессивной терапии фолатами может быть полезно для пациентов с депрессией вне зависимости от их исходного фолатного статуса, а также вне зависимости от наличия/отсутствия ответа на терапию антидепрессантами [33]. Fava на основании обзоров литературы делает вывод, что фолаты эффективны и безопасны у некоторых индивидов с большим депрессивным расстройством, но необходимо больше информации о дозировании и популяциях больных, наиболее подходящих для фолатной терапии [34].

Reynolds сообщает, что необходимы дальнейшие исследования, причем они должны быть долговременными, не менее 6 мес. и до года, т.к. эффект назначения фолатов медленный и накапливается в течение нескольких месяцев; малые дозы в течение длительного времени более предпочтительны по сравнению с большими дозами кратковременно или даже долговременно [2]. Большие дозы фолатов могут быть опасны для нервной системы в плане антагонизма с витамином В12 и последствий его дефицита для нервной системы, а также в плане провокации судорог. Кроме того, было показано, что фолаты в дозе более 5 мг/сут могут вызывать возбуждение, гиперактивность, бессонницу, а в случае предрасположенности вызывать гипоманиакальное состояние.

Некоторые авторы предлагают серьезно рассмотреть вопрос обогащения национальной диеты фолиевой кислотой (а также витаминами В12 и В6) с целью профилактики целого ряда заболеваний центральной нервной системы, в том числе депрессий [2, 13]. В США, Канаде и Австралии такие программы обогащения пищи фолатами уже существуют большей частью для профилактики дефектов нервной трубки и сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Согласно исследованию Beydoun и соавт., фортификация пищи фолатами приводит к снижению встречаемости симптомов депрессии в популяции, причем, у мужчин это опосредовано повышением уровня фолатов плазмы, но у женщин эффект опосредован через уровень фолатов плазмы не прослеживается [35].

Таким образом, проблема взаимоотношения дефицита фолатов с аффективными расстройствами является многогранной и имеет географические, популяционные, генетические, гендерные, биохимические и клинические аспекты. Требуются дальнейшие исследования, как в области нейробиологии для уточнения механизмов влияния фолатов на настроение, так и в области клинической психиатрии для уточнения популяции



больных аффективными расстройствами, в патогенезе которых максимально задействованы нарушения одноуглеродного метаболизма. Аугментация фолатами антидепрессивной терапии тех категорий пациентов, которые имеют нарушения обмена фолатов, позволит повысить эффективность психофармакотерапии этих расстройств и снизить общие расходы на здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

- Pigott H.E. et al. Эффективность антидепрессантов в условиях исследований и реальной клинической практики: современное состояние проблемы. Часть II (Расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2011. — Т. 13, № 1. — С. 59-64.
- Reynolds E.H. Folic acid, ageing, depression and dementia // B.M.J. 2002. Vol. 324. P. 1512-1515.
- Miller A.L. The Methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression // Alternative Medicine Review. 2008. Vol. 13; № 3. P. 216-226.
- Levitt A.J., Joffe R.T. Folate, B12 and life course of depressive illness // Biol. Psychiatry. 1989. Vol. 25. P. 867-872.
- Wesson V.A., Levitt A.J., Joffe R.T. Change in folate status with antidepressant treatment // Psychiatry Res. 1994. Vol. 53. P. 313-322.
- Papakostas G.I., Petersen T., Mischoulon D. et al. Serum folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 1096-1098.
- Alpert M., Silva R.R., Pouget E.R. Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant // J. Clin. Psychopharmacol. 2003. Vol. 23. P. 309-313.
- Coppen A., Abou-Saleh M.T. Plasma folate and affective morbidity during long-term lithium therapy // The British Journal of Psychiatry. 1982. Vol. 141. P. 87-89.
- Sachdev P.S., Parslow R.A., Lux O. et al. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample // Psychol. Med. 2005. Vol. 35. P. 529-538.
- Morris M.S., Fava M., Jacques P.F. et al. Depression and folate status in the US Population // Psychother. Psychosom. 2003. Mar.-Apr. Vol. 72. № 2. P. 80-7.
- Astorg P., Couthouis A., de Courcy G.P. et al. Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women // Br. J. Nutr. 2008. Vol. 100. P. 183-187.
- Ramos M.I., Allen L.H., Haan M.N. et al. Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80. P. 1024-1028.
- Gilbody S., Lightfoot T., Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity // J. Epidemiol. Community Health. 2007. Vol. 61. P. 631-637.
- Sunden S.L., Renduchintala M.S., Park E.I. et al. Betaine-homocysteine methyltransferase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene // Arch. Biochem. Biophys. 1997. Vol. 345. № 1. P. 171-174.
- Bottiglieri T., Laundry M., Crellin R. et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. Vol. 69. P. 228-232.
- Folstein M., Liu T., Peter I. et al. The homocysteine hypothesis of depression // Am. J. Psychiatry. 2007. June. Vol. 164. P. 861-867.
- Botez M.I., Yourio S.M., Bachevalier J., Gaumisa S. Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat // Nature(London). 1979. Vol. 275. P. 182-3.
- Salmaggi P., Bressa G.M., Nicchia G. et al. Doubleblind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women // Psychother. Psychosom. 1993. Vol. 59. P. 34-40.
- Kagan B.L., Sultzer D.L., Rosenlicht N., Gerner R.H. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147. P. 591-595.
- Lipinski J.F., Cohen B.M., Frankenburg F. et al. Open trial of S-adenosylmethionine for treatment of depression // Am. J. Psychiatry. 1984. Vol. 141. P. 448-450.
- Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В. Опыт и перспективы применения гептрала при терапии депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4. № 3. — С. 1-4.
- Bjelland I., Tell G.S., Vollset S.E. et al. Folate, vitamin B12, homocysteine and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Jun. Vol. 60 (6). P. 618-26.
- Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. 2007. Vol. 165. P. 1-13.
- Zintzaras E. C677T and A1298C methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies // Psychiatr. Genet. 2006. Jun. Vol. 16 (3). P. 105-15.
- Brocardo P.S., Budni J., Kaster M.P. et al. Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems // Neuropharmacology. 2008. Vol. 54. P. 464-473.
- Guaraldi G.P., Fava M., Mazzi F., la Greca P. An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients // Ann. Clin. Psychiatry. 1993. Vol. 5. P. 101-105.
- Passeri M., Cucinotta D., Abate G. et al. Oral 5'-methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study // Aging. 1993. Vol. 5. P. 63-71.
- Taylor M.J., Carney S.M., Goodwin G.M., Geddes J.R. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Psychopharmacol. 2004. Vol. 18 (2). P. 251-256.
- Di Palma C., Urani R., Agricola R. et al. Is methylfolate effective in reliving major depression in chronic alcoholics? A hypothesis of treatment // Curr. Ther. Res. 1994. Vol. 55 (5). P. 559-567.
- Coppen A., Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial // J. Affect. Disord. 2000. Vol. 60. P. 121-130.
- Resler G., Lavie R., Campos J. et al. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes // Neuroimmunomodulation. 2008. Vol. 15 (3). P. 145-52.
- Godfrey P.S., Toone B.K., Carney M.W. et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate // Lancet. 1990. Vol. 336. P. 392-395.
- Morris D.W., Trivedi M.H., Rush A.J. Folate and unipolar depression // J. Altern. Complement. Med. 2008. Apr. Vol. 14 (3). P. 277-85.
- Fava M., Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues // J. Clin. Psychiatry. 2009. Vol. 70 Suppl. 5. P. 12-7.
- Beydoun M.A., Fanelli Kuczmarowski M.T., Beydoun H.A. et al. The sex-specific role of plasma folate in mediating the association of dietary quality with depressive symptoms // Journal of Nutrition. 2010. Vol. 140. № 2. P. 338-347.