

Оригинальная статья

Формат цитирования статьи:

Pan LA et al (2022).

Metabolomic disorders: confirmed presence of potentially treatable abnormalities in patients with treatment refractory depression and suicidal behavior. *Psychological Medicine* 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0033291722003233>

Рукопись получена: 8 марта 2022

Пересмотрена: 13 сентября 2022

Принята в печать: 27 сентября 2022

Ключевые слова:

Церебральная фолатная недостаточность, метаболомика, терапевтически-резистентная депрессия, тетрагидробиоптерин, суицид

Автор, ответственный за переписку: Lisa Pan, email: lisapanmd@newhopemolecular.com

Русский перевод: Тимеев Артем Геннадьевич, Екатеринбург, 2022, cukettle@gmail.com

© Коллектив авторов, 2022. Опубликовано издательством Cambridge University Press. Настоящая статья является статьей с открытым доступом, распространяемой согласно с положениями и условиями лицензии Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), позволяющей неограниченно использовать, распространять и воспроизводить материал при условии включения надлежащей ссылки на оригинальную статью.

Метаболомные заболевания: подтвержденное наличие потенциально поддающихся терапии отклонений у пациентов с резистентной депрессией и суицидальным поведением

Лиза Пан^{1,2,3,4}, Анна Мария Сегрети¹, Йозеф Вроблески¹, Энни Шоу¹, Кит Хайланд⁵, Мэрион Хьюз¹, Дэвид Файнголд^{2,3,4}, Роберт Навио⁶, Дэвид Brent¹, Джерри Вокли¹, Дэвид Питерс^{1,4,7}

1. Питтсбургский университет, Школа медицины, Питтсбург, PA 15213, США
2. Компания New Hope Molecular, Питтсбург, PA 15228, США
3. Питтсбургский университет, Высшая школа общественного здравоохранения, Питтсбург, PA 15261, США
4. Организация Panomics Mental Health Initiative, Питтсбург, PA 15228, США
5. Лаборатория медицинской нейрогенетики, Атланта, Джорджия, 30342, США
6. Калифорнийский университет в Сан-Диего, Школа медицины, Сан-Диего, Калифорния, 92103, США
7. Исследовательский институт Маги-Вуменс, Питтсбург, PA 15213, США

Аннотация

Актуальность. Резистентная депрессия – опасное заболевание со значительным риском осложнений и повышенной смертностью, тяжелым грузом ложащееся на плечи общества. Применяемые в настоящее время препараты не приносят улучшений примерно в 15% случаев большого депрессивного расстройства. Мы выдвинули гипотезу, согласно которой метаболические отклонения, вносящие вклад в развитие резистентной депрессии, ассоциированы с отчетливыми измеримыми изменениями состава спинномозговой жидкости. В поддержку нашей гипотезы говорят результаты проведенного нами ранее небольшого исследования по методу «случай-контроль». Представляем наш отчет о втором, более крупном, репликационном исследовании.

Методы. Мы осуществили прицельную метаболомную оценку методом «случай-контроль» на выборке из 141 пациента подросткового и взрослого возраста с тщательно задокументированной историей депрессии, не поддававшейся лечению тремя препаратами, которые назначались курсами адекватной длительности в максимальной дозировке, и 36 здоровых членов контрольной группы. Изучались профили метаболического состава плазмы крови, мочи и спинномозговой жидкости с помощью методов газовой хроматографии/масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, электроспрей-ионизации, и тандемной масс-спектрометрии.

Результаты. Отклонения были выявлены у 67 из 141 участника с терапевтически-резистентной депрессией. В числе отклонений в СМЖ у пациентов были отмечены низкие церебральные концентрации фолата ($n = 20$) и уровни промежуточных продуктов тетрагидробиоптеринового метаболизма, которые были ниже нормы ($n = 11$) либо близки к нижней границе нормы ($n = 20$). Отклонения, выявленные в сыворотке крови, включали аномальные показатели ацилкарнитинового профиля ($n = 12$) и аномальные уровни сывороточных аминокислот ($n = 20$). У восемнадцати пациентов в метаболических показателях были отмечены два или более отклонения. У шестнадцати пациентов с церебральной фолатной недостаточностью и у семи пациентов с низкими уровнями промежуточных тетрагидробиоптериновых метаболитов в СМЖ было отмечено снижение симптомов депрессии после назначения соответственно фолиниевой кислоты и сапроптерина. Ни у одного из здоровых членов контрольной группы не наблюдалось метаболических отклонений.

Заключение. При анализе пациентов с терапевтически-резистентной депрессией на предмет наличия метаболических нарушений у неожиданно большого процента участников обнаружилось отклонения, потенциально поддающиеся терапии. Предстоит раскрыть этиологию этих отклонений и их возможную роль в патогенезе.

Актуальность

Большое депрессивное расстройство занимает второе место в мире среди причин развития инвалидности и предположительно затрагивает около 350 миллионов человек (Souery, Papkostas, & Trivedi, 2006). Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении депрессии, приблизительно у 15% пациентов не отмечается улучшений даже при адекватно осуществляемой фармакотерапии, психотерапии, вплоть до электросудорожной терапии (Anonymus, 2014). Используемые в настоящее время предикторы ответа на терапию депрессии, такие как тяжесть и хронический характер заболевания либо наличие в анамнезе неблагоприятных жизненных событий, неспецифичны и не оказывают непосредственного влияния на выбор терапии при резистентной депрессии. Несмотря на появление новых препаратов, в последние два десятилетия не наблюдалось значительного прогресса в клинической терапии резистентной депрессии и, к сожалению, в США было отмечено повышение частоты самоубийств (Centers for Disease Control and Prevention, 2022). В недавнее время внимание сместилось на такие средства терапии резистентной депрессии, как кетамин, а также на методы нейромодуляции – например, на глубокую стимуляцию мозга, которая, несмотря на свой многообещающий характер, требует хирургического вмешательства. Мы предлагаем новый диагностический и терапевтический подход к резистентной депрессии, основанный на прицельном анализе метаболитов в образцах крови, мочи и спинномозговой жидкости (СМЖ).

Метаболомика занимается исследованием паттернов экспрессии промежуточных продуктов метаболизма для характеристики метаболических цепочек, которые потенциально могут быть связаны с клинической симптоматикой заболеваний. Этот подход ранее помог нам узнать больше о патофизиологии депрессии. Например, более трех десятилетий назад было показано, что снижение концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-HIAA, основного метаболита серотонина) в спинномозговой жидкости пациентов с депрессией коррелирует со значительным повышением риска самоубийства (Asberg, Traskman and Thoren, 1976). Это исследование, в ряду других, придало импульс развитию селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), препаратов, нашедших широкое применение в терапии депрессии (Asberg and Forslund, 2000; Axelrod, 1972). Более того, нейропсихиатрические симптомы являются привычным проявлением многих врожденных дефектов метаболизма. Отмечаемые в подростковом и взрослом возрасте нейропсихиатрические симптомы, возможно, вызываемые метаболическими отклонениями, также часто являются сопутствующим проявлением как первичных (Anglin, Garside, Tarnopolsky, Mazurek and Rosebush, 2012), так и вторичных митохондриальных нарушений (Morris and Berk, 2015).

Ранее мы опубликовали отчет о 19-летнем пациенте с непрекращающейся терапевтически-резистентной депрессией с периодическими попытками суицида, в образцах спинномозговой жидкости которого был обнаружен недостаток промежуточных продуктов метаболизма тетрагидробиоптерина, а назначение заместительной терапии сапроптерином, аналогом тетрагидробиоптерина, дало терапевтический ответ (Pan et al., 2011). Анализ спинномозговой жидкости ещё пяти пациентов подросткового возраста с резистентной депрессией выявил сниженную концентрацию 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) при нормальных уровнях фолата в сыворотке крови у трёх из них, что говорило о наличии церебральной фолатной недостаточности (Hyland, Shoffner and Heales, 2010). В ходе последующего исследования по типу «случай-контроль» у 21 из 33 участников с резистентной депрессией были выявлены потенциально поддающиеся терапии метаболические отклонения, в то время как у здоровых членов контрольной группы отклонений не наблюдалось (Pan et al., 2016). Ни один из привычных диагностических подходов, практикуемых на клиническом либо исследовательском уровне, не позволил бы ни выявить причину затруднений, испытываемых этими пациентами, ни подобрать успешную стратегию терапии.

В настоящем отчете мы описываем систематическое обследование 141 пациента с терапевтически-резистентной депрессией на предмет наличия первичных и вторичных нарушений метаболизма в центральной нервной системе (ЦНС). Прицельный анализ образцов СМЖ и периферических жидкостей (крови и мочи) выявил пациентов с отклонениями в цепочке синтеза моноаминовых нейромедиаторов, а также с иными метаболическими нарушениями, которые, судя по всему, привели к изолированной дисфункции центральной нервной системы, сопровождающейся депрессией. Выдвинутой нами гипотезой было то, что нам удастся реплицировать полученные ранее результаты, показав, что наблюдаемая у больных распространенность метаболических отклонений, вносящих вклад в развитие терапевтически-резистентной депрессии, значительно превышает таковую среди здоровых членов контрольной группы. Более широкое выявление подобных метаболических расстройств могло бы изменить психиатрическую практику, особенно подход к тяжелой депрессии, при которой стандартные методы терапии оказываются неэффективны.

Методы

Характеристики выборки

Набор участников в возрасте от 14 до 70 лет, страдающих депрессией, резистентной к известным препаратам (прошедших не менее трех курсов медикаментозной терапии в максимальной дозировке, длительностью не менее 6 недель) осуществлялся посредством объявлений, поданных через реестр Института клинической и трансляционной науки при Питтсбургском университете, или по направлению от врача. Все взрослые участники предоставили свое информированное согласие; участники подросткового возраста заполнили форму информированного согласия для несовершеннолетних, при этом информированное согласие было получено от их родителей. Участников сравнивали с контрольной группой, в которую включали совершеннолетних молодых лиц без заболеваний и без истории психических расстройств и суицидального поведения в личном анамнезе либо в анамнезе у родственников первой степени родства. В контрольную группу не включали здоровых лиц подросткового возраста из-за невозможности минимизировать риск при осуществлении люмбальной пункции. Исследование было одобрено Экспертным советом при Питтсбургском университете.

В исследование были включены здоровые члены контрольной группы ($n = 36$) и лица с терапевтически-резистентной депрессией ($n = 141$). Двух здоровых членов контрольной группы и одного участника с заболеванием исключили из анализа спинномозговой жидкости из-за окисления образцов СМЖ.

При поступлении участников оценивали с помощью структурированных психиатрических интервью, в том числе «Семейного интервью для генетических исследований» (Family Interview for Genetics Studies, NIMH, 1992), чтобы охарактеризовать течение депрессии, сопутствующие заболевания, семейный анамнез, наличие в личном анамнезе упоминания о травмах, психозах, тревожности. Наличие терапевтически-резистентной депрессии подтверждали с помощью «Опросника по истории приема антидепрессантов» (Antidepressant Treatment History Questionnaire; Fava, 2003). В отношении всех участников были собраны результаты опросов с помощью Шкалы депрессии Бека (BDI, Beck, Ward, Mendelson, Mock and Erbaugh, 1961) и «Опросника суицидальной идеации» (Suicide Ideation Questionnaire, Reynolds, 1987), а в отношении участников подросткового возраста были собраны результаты клинической оценки с помощью Пересмотренной шкалы оценки детской депрессии (Child Depression Rating Scale – Revised; Poznanski and Mokros, 1996). Во время исследования пациенты продолжали получать назначенные ранее препараты и иную терапию.

Процедуры исследования

С каждым участником персонал исследования и ведущий исследователь (а) провели клиническое и структурированное психиатрическое интервью, также от каждого были (b) получены заполненные опросники самостоятельной оценки симптомов, и с каждым (c) был обговорен порядок сдачи анализов для исследования. Оценка состояния включала в себя проведение психиатрического интервью, оценку записей, заполнение опросников самооценки при включении в исследование [характеризация течения депрессии (Шкала депрессии Бека) {BDI}], оценку суицидальной идеации и поведения [Опросник суицидальной идеации, Колумбийская форма по истории суицидальных попыток (Posner, Oquendo, Gould, Stanley and Davies, 2007), Шкала суицидальной идеации Бека (Beck, Schuyler, & Herman, 1974)], оценку сопутствующих заболеваний (тревожность, психоз, употребление психоактивных веществ, расстройства внимания) (Шкала сквозной оценки симптомов DSM 5)(Clarke & Kuhl, 2014), семейного анамнеза (Семейное интервью для генетических исследований и семейный анамнез в трех поколениях) (NIMH, 1992)]. Неврологическое обследование осуществлялось ведущим исследователем (L.P.). Образцы крови и СМЖ поступали на анализ сразу после сбора.

Анализ образцов плазмы и мочи осуществлялся в Лабораториях клиничко-биохимической генетики и клинической химии в Медицинском центре Питтсбургского университета (UPMC) в согласии с принятыми там стандартными протоколами, и включал анализ мочи методом газовой хроматографии/масс-спектрометрии (GC-MS) и профилирование крови методами жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS) и высокоэффективной жидкостной хроматографии-MS/MS (HPLC-MS/MS) для оценки вклада предопределенных групп метаболитов в развитие депрессии. Люмбальная пункция для сбора СМЖ осуществлялась под флюороскопическим контролем наведения сотрудниками Отдела интервенционной радиологии в UPMC, затем полученные образцы, равно как и образцы крови и мочи, анализировались в Лабораториях клиничко-биохимической генетики и клинической химии в UPMC и в компании Medical Neurogenetics, Inc. (Атланта, штат Джорджия). Если по результатам первых анализов возникало подозрение на наличие какого-либо конкретного нарушения, пациента направляли к биохимическому генетику для дополнительного тестирования с целью подтверждения диагноза. По мере получения результатов анализов для каждого такого участника подбиралась дата контрольного визита для рассмотрения результатов и, при необходимости, выдачи дополнительных направлений. Участники с терапевтически-резистентной депрессией приходили на повторный приём для рассмотрения результатов. В ходе этого приема повторно заполнялись Шкала депрессии Бека, Опросник суицидальной идеации, и Шкала оценки симптомов DSM-5. Если для участника подбиралась новая терапия, то с ним связывались не позднее чем через 6 недель после начала этой терапии, чтобы определить ответ на лечение при помощи повторного заполнения Шкалы депрессии Бека, Опросника суицидальной идеации, и Шкалы оценки симптомов DSM-5.

Статистический анализ производили с помощью SPSS v.21. Мы рассчитали t-критерии для независимых выборок для оценки разницы между участниками с терапевтически-резистентной депрессией и здоровыми членами контрольной группы в плане выраженности депрессии (BDI), суицидальной идеации (Опросник суицидальной идеации) и возраста. Был рассчитан критерий согласия χ^2 для сравнения распределения мужчин и женщин в каждой группе. Были рассчитаны t-критерии для значений Шкалы депрессии Бека и Опросника суицидальной идеации у пациентов с церебральной фолатной недостаточностью до и после начала терапии.

Результаты

Демографические показатели и клиническая оценка

Таблица 1. Группа резистентной депрессии была аналогична группе здоровых испытуемых по распределению возрастов, половому и этническому составу.

Таблица 1. Демографические показатели

	Здоровые члены контрольной группы (36)	Участники с депрессией (141)
Средний возраст (медиана, диапазон)	24.64 (±5.65)	28.20(±11.89)
Пол		
Мужской (%)	15 (42%)	54 (38%)
Женский (%)	21 (58%)	87 (62%)
Расовая принадлежность		
Афроамериканцы	4	1
Азиаты	7	6
Европеиды	22	130
Смешанная раса	3	4
Этническая принадлежность		
Испаноязычные	1	5
Не испаноязычные	35	136

Характеризация депрессии

Таблица 2 и дополнительная онлайн-таблица S3. Участники с резистентной депрессией сообщали о длительном течении болезни, непрерывном либо с рецидивами, в среднем по 2.45 эпизодов на человека (среднеквадратическое отклонение = 7.75), при этом средняя максимальная длительность эпизода в отсутствие ремиссии симптомов составляла 640.12 недель (среднеквадратическое отклонение = 578.65 недель). Средний возраст проявления депрессивной симптоматики у участников с резистентной депрессией составил 12.35 лет (с.о. 5.21). Балл по Шкале депрессии Бека у участников с резистентной депрессией был значительно выше, чем у здоровых членов контрольной группы [40.11 (с.о. = 20.64) v. 1.42 (с.о. = 2.29), [(t(175) = 11.18), p < 0.001]. В группе резистентной депрессии также наблюдались значительно более высокие баллы по Опроснику суицидальной идеации, чем в здоровой контрольной группе [30.91 (с.о. = 9.92) v. 1.81 (с.о. = 2.16), [(t(175) = 17.39), p < 0.001]. По сообщениям участников с резистентной депрессией, 68 из них (48%) ранее совершили одну или более попыток суицида.

По данным «Семейного интервью для генетических исследований», из 141 участника с резистентной депрессией у 83% выявился хотя бы один родственник первой степени родства с любым из психических заболеваний, у 72% - с депрессией, у 17% - с попытками суицида. Ни в личном анамнезе здоровых членов контрольной группы, ни в анамнезе их родственников первой степени родства не было отмечено психических заболеваний либо суицидального поведения (по определению). Неврологический осмотр не выявил отклонений ни у участников с резистентной депрессией, ни у здоровых членов контрольной группы, за исключением одного пациента с резистентной депрессией, у которого наблюдался доброкачественный эссенциальный тремор.

Прицельное исследование метаболизма

Таблица 2 и дополнительная онлайн-таблица S4. Мы выявили свидетельства метаболических нарушений у 67 (48%) из 141 участника с резистентной депрессией (таблица 2 и дополнительная онлайн-таблица S4). Церебральная фолатная недостаточность [дефицит 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) в спинномозговой жидкости], метаболическое отклонение, при котором концентрация

фолата в сыворотке остается в рамках нормы при сниженной концентрации 5-MTHF в СМЖ (<40 нмоль/л), была выявлена у 20 участников (14%)(дополнительный онлайн-рисунок S3). Сниженная концентрация промежуточных продуктов метаболизма тетрагидробиоптерина в СМЖ (<10 нмоль/л) была отмечена у 11 участников (7%), а концентрация, близкая к нижней границе нормы (<12 нмоль/л), была отмечена у 20 участников (14%)(дополнительный онлайн-рисунок S4). У трех участников с ЦФН также обнаружилась низкая концентрация тетрагидробиоптеринового метаболита в СМЖ, как и у ранее описанного нами пациента, продемонстрировавшего терапевтический ответ на сапроптерин (Pan et al., 2011). Аномальные профили ацилкарнитинов в сыворотке были выявлены у 12 участников (8%). Аномальные концентрации аминокислот в сыворотке были отмечены у 20 участников (14%). У восемнадцати пациентов (13%) было отмечено два или более метаболических отклонения. Концентрацию интерлейкина-6 измеряли у 136 пациентов с большим депрессивным расстройством (у пятерых измерение произвести не удалось из-за отсутствия образцов), в результате среднее значение IL-6 составило 3.15 (\pm 9.589), при этом у 25 здоровых членов контрольной группы (11 не проходили измерения) среднее значение IL-6 составило 3.15 (\pm 0.537).

Терапия

Двадцати пациентам с низкими уровнями 5-MTHF в СМЖ была предложена терапия фолиевой кислотой, из них трое не придерживались лечения фолиевой кислотой (не были комплаентны), а один был потерян для наблюдения. Шестнадцать пациентов получали терапию фолиевой кислотой в дозировке 1-2 мг/кг не менее шести недель (диапазон 6-28 недель) в дополнение к схеме терапии, которую они получали до исследования, и у всех при контрольном обследовании было отмечено ослабление симптомов. Среди 16 пациентов с ЦФН, получавших фолиевую кислоту, у троих в образцах СМЖ было выявлено снижение тетрагидробиоптеринового метаболита, в связи с чем им был также назначен сапроптерин в дозировке 20 мг/кг; у троих были выявлены аномальные концентрации аминокислот в сыворотке, у одного был обнаружен аномальный профиль ацилкарнитинов, и у девяти не было отмечено дополнительных биохимических отклонений. У всех 16 пациентов с ЦФН, получавших фолиевую кислоту, было отмечено снижение баллов по Опроснику суицидальной идеации, а у 15 из 16 выявлено снижение баллов по Шкале депрессии Бека (у одного участника на фоне терапии значение по ШДБ увеличилось на 1 балл). У пациентов с ЦФН среднее значение по ШДБ снизилось с 30.94 (с.о. 9.82) до 18.5 (с.о. 12.09), а t-критерий показал статистическую значимость изменения; $t = 3.83$, $p < 0.003$. Средний балл по Шкале суицидальной идеации снизился с 40.31 (с.о. 20.15) до 22.88 (с.о. 16.94), и согласно t-критерию это изменение было статистически значимо; $t = 3.03$, $p < 0.01$. (Таблица 2, рисунок 1, и дополнительная онлайн-таблица S4).

Из 11 пациентов, у которых была обнаружена низкая концентрация промежуточных продуктов метаболизма тетрагидробиоптерина в спинномозговой жидкости (<10 нмоль/л), двое не придерживались лечения сапроптерином, а еще двое были потеряны для наблюдения. Семеро пациентов получали терапию сапроптерином в дозировке 20 мг/кг не менее шести недель (диапазон 6-60 недель) в дополнение к схеме терапии, которую они получали до исследования, и у всех при контрольном обследовании было отмечено снижение симптомов. Из семи пациентов с низким тетрагидробиоптеринном, получавших сапроптерин, трое также получали фолиевую кислоту в дозировке 1-2 мг/кг для коррекции церебральной фолатной недостаточности, еще у одного были отмечены аномальные уровни аминокислот сыворотки, а у троих пациентов сопутствующих метаболических отклонений не обнаружилось. У всех семерых участников со сниженным тетрагидробиоптеринном, получавших сапроптерин и прошедших контрольное обследование, было отмечено снижение баллов по ОСИ и ШДБ. Средний балл по ШДБ снизился с 42.86 (с.о.11.08) до 27.71 (с.о. 19.05), однако t-критерий показал, что изменение не было статистически значимым; $t = 1.85$, $p < 0.09$. Средний балл по Опроснику суицидальной идеации снизился с 60.14 (с.о.14.71) до 38.29 (с.о. 21.72), при этом t-критерий показал, что изменение было статистически значимым; $t = 2.25$, $p < 0.04$. (Таблица 2, рисунок 2 и дополнительная онлайн-таблица S4).

Таблица 2. Сводные показатели депрессии и результаты терапии

	Здоровые участники (N = 36)	Участники с низким церебральным уровнем фолата (N = 20)	Участники с низким уровнем промежуточных метаболитов ВН ₄ (n = 11)	Участники с погранично-низким уровнем промежуточных метаболитов ВН ₄ (л/ = 20)	Участники с аномальным ацилкарнитинным конц. профилем (N=12)	Участники с аномальными аминокислотами (N = 20)
Возраст (среднее ± с.о.)	24.64 (±5.65)	27.95 (±10.23)	29.18 (±10.69)	33.8 (±14.07)	29.25 (±10.15)	33.55 (±10.75)
Участников мужского пола (%)	15 (42%)	7 (35%)	3 (27%)	6 (30%)	7 (58%)	10 (50%)
Участников женского пола (%)	21 (58%)	13 (65%)	8 (73%)	14 (70%)	5 (42%)	10 (50%)
Кол-во пробных назначений препаратов (среднее ± с.о.)	0	7.35 (±3.01)	8.55 (±2.58)	8.7 (±2.03)	7.42 (±2.71)	8.5 (±2.19)
Кол-во попыток суицида (среднее ± с.о.)	0	1.6 (±2.6)	1.55 (±2.95)	1.3 (±2.34)	1.33 (±2.87)	0.8 (±1.47)
Кол-во эпизодов депрессии (среднее ± с.о.)	0	10.95 (±28.81)	1.36 (±.92)	1.7 (±1.49)	8.67 (±25.62)	6.75 (±22.01)
Кол-во получавших ЭСТ (%)	0	8 (40%)	6 (54%)	5 (25%)	2 (17%)	5 (25%)
Кол-во пациентов с БАР (%)	0	2 (10%)	2 (18%)	8 (40%)	3 (25%)	6 (30%)
Кол-во с БДР в семейном анамнезе (%)	0	16 (80%)	8 (73%)	15 (75%)	8 (67%)	17 (85%)
Кол-во с БАР в семейном анамнезе (%)	0	7 (35%)	2 (18%)	3 (15%)	3 (25%)	4 (20%)
Начальный балл по ОСИ (среднее ± с.о.)	1.81 (±2.16)	16 участ. с результатами: 40.31 (±20.15)	7 участ. с результатами: 60.14 (±14.17)	5 участ. с результатами: 40.6 (±24.94)	44.67 (±22.21)	36 (±17.35)
Начальный балл по ШДБ (среднее ± с.о.)	1.42 (±2.29)	16 участ. с результатами: 30.94 (±9.82)	7 участ. с результатами: 42.86 (±11.08)	5 участ. с результатами: 30 (±13.45)	31.25 (±8.51)	30.9 (±9.37)
ОСИ после терапии (среднее ± с.о.)	Н/П	16 участ. с результатами: 22.88 (±16.94)	7 участ. с результатами: 38.29 (±21.72)	5 участ. с результатами: 20 (±19.24)	Н/П	Н/П
ШДБ после терапии (среднее ± с.о.)	Н/П	16 участ. с результатами: 18.5 (±12.09)	7 участ. с результатами: 27.71 (±19.05)	5 участ. с результатами: 15.6 (±13.97)	Н/П	Н/П
Время от начального обл. до обл. после терапии (среднее ± с.о., недель)	Н/П	16 участ. с результатами: 20.31 (±20.84)	7 участ. с результатами: 39.71 (±19.47)	5 участ. с результатами: 22.4 (±18.04)	Н/П	Н/П

БДР, большое депрессивное расстройство; БАР, биполярное аффективное расстройство; ЭСТ, электросудорожная терапия; ОСИ, опросник суицидальной идеации; ШДБ, шкала депрессии Бека; Н/П – неприменимо.

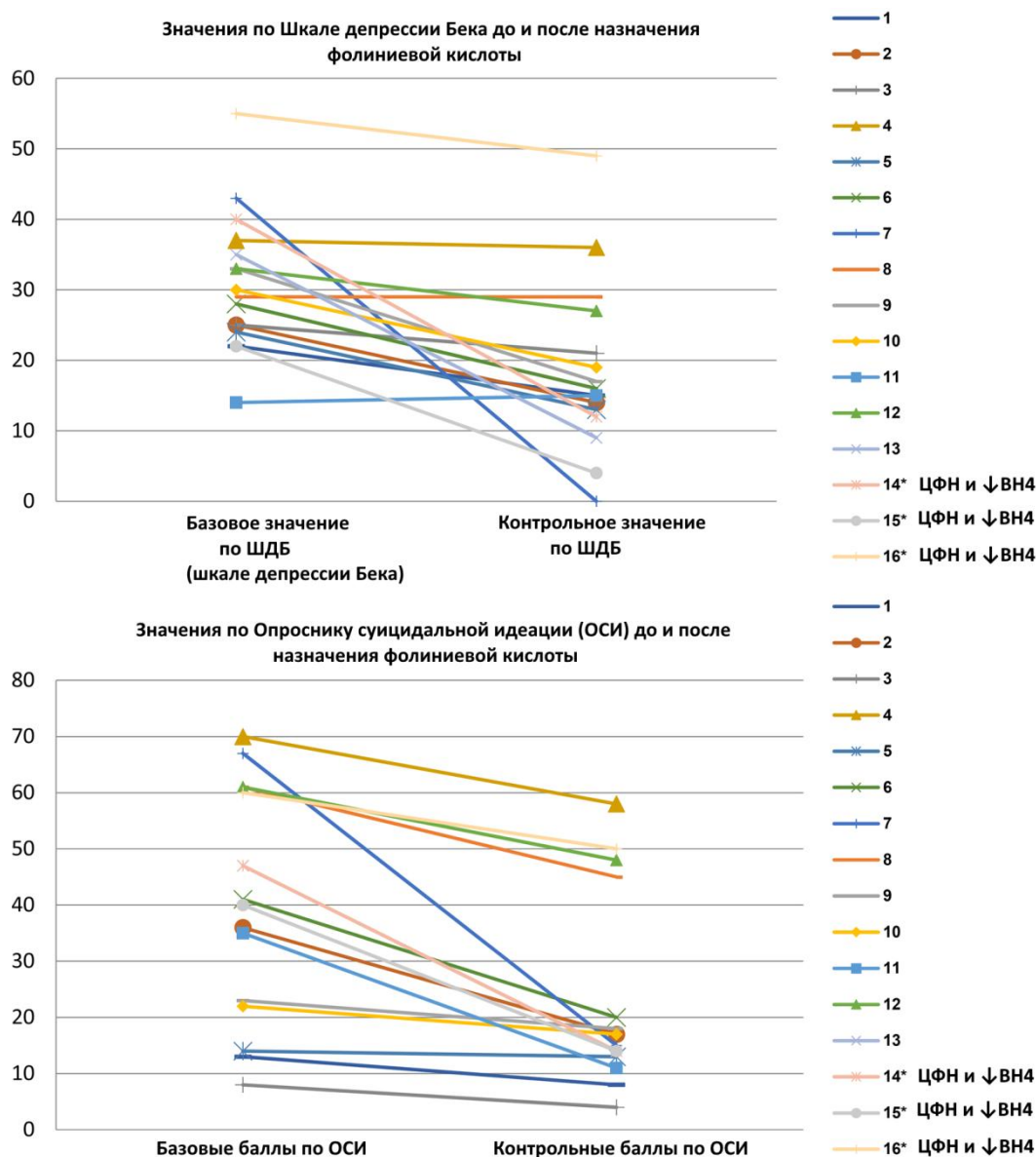


Рис. 1. Результаты оценки симптомов у пациентов с церебральной фолатной недостаточностью до начала терапии фолиевой кислотой и после назначения терапии. У шестнадцати пациентов с ЦФН, получавших фолиевую кислоту, было отмечено снижение баллов по Опроснику суицидальной идеации, а у 7 из 8 выявлено снижение баллов по Шкале депрессии Бека (у одного участника на фоне терапии значение по ШДБ увеличилось на 1 балл). У пациентов с ЦФН среднее значение по ШДБ снизилось с 30.94 (с.о. 9.82) до 18.5 (с.о. 12.09), а значения t-критериев показали статистическую значимость изменения; $t = 3.83$, $p < 0.003$. Среднее значение по Опроснику суицидальной идеации снизилось с 40.31 (с.о.20.15) до 22.88 (с.о. 16.94), расчет t-критериев показал статистическую значимость изменения; $t = 3.03$, $p < 0.01$.

Из 20 пациентов с погранично низкими уровнями промежуточных продуктов тетрагидробиоптеринового метаболизма в СМЖ (<12 нмоль/л) пятнадцать не придерживались лечения сапроптерином. Пятеро пациентов получали терапию сапроптерином в дозировке 20 мг/кг не менее шести недель (диапазон 6-60 недель) в дополнение к схеме терапии, которую они получали до исследования, и у всех при контрольном обследовании было отмечено снижение симптомов. Из пятерых пациентов с погранично-низкими уровнями тетрагидробиоптериновых метаболитов, получавших сапроптерин, у двух были отмечены отклонения в концентрациях аминокислот в сыворотке, а у трех не было отмечено сопутствующих биохимических отклонений. У всех пятерых участников с погранично-низкими уровнями тетрагидробиоптериновых

метаболитов, получавших сапроптерин и прошедших контрольное обследование, было отмечено снижение баллов по ОСИ и ШДБ. Средний балл по Шкале депрессии Бека снизился с 30 (с.о. 13.45) до 15.6 (с.о. 13.97), однако t-критерий показал, что изменение не было статистически значимым; $t = 1.62$, $p < 0.13$. Средний балл по Опроснику суицидальной идеации снизился с 40.6 (с.о. 24.93) до 20 (с.о. 19.24), однако t-критерий показал, что изменение не было статистически значимым; $t = 1.44$, $p < 0.18$ (таблица 2 и дополнительная онлайн-таблица S4).

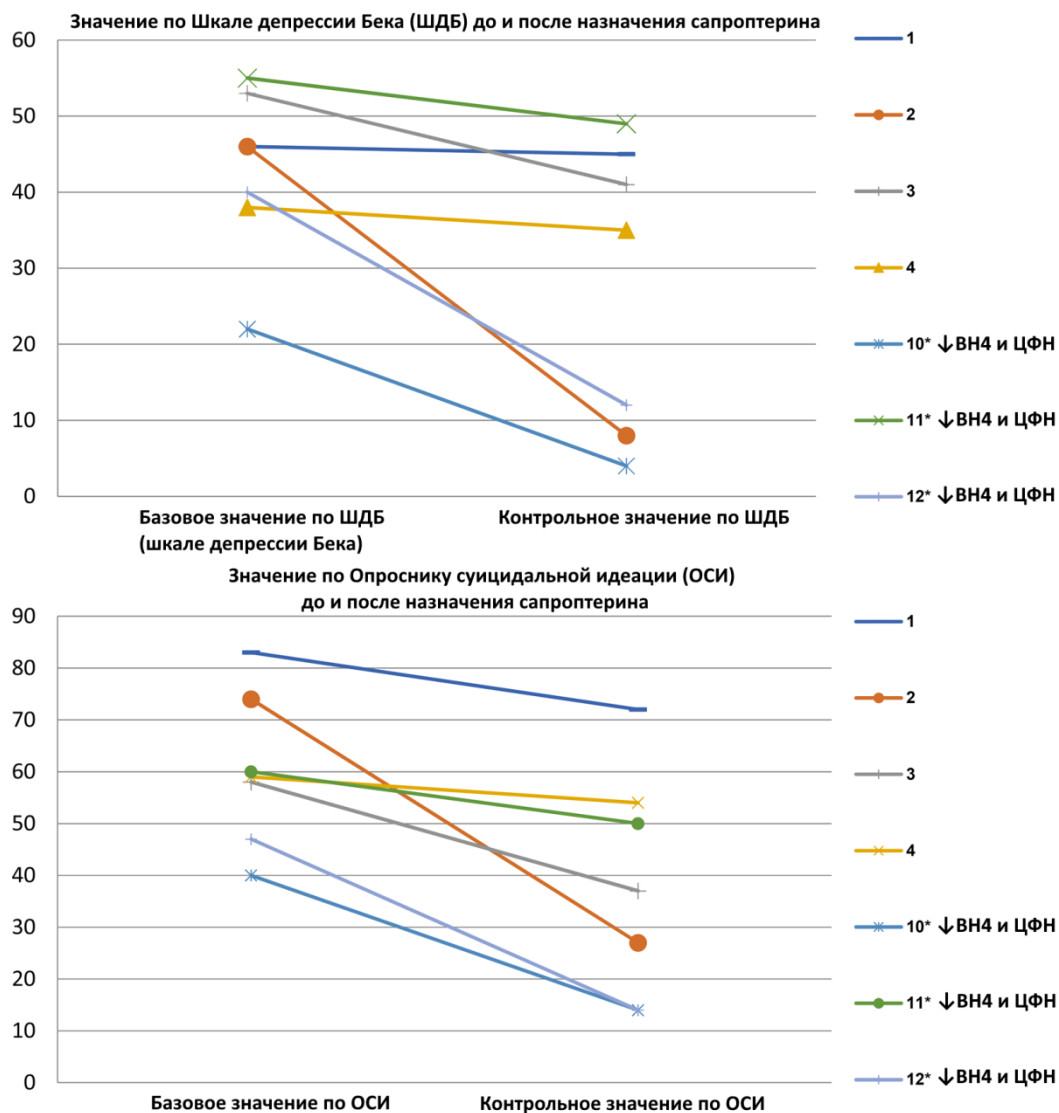


Рис. 2. Результаты оценки симптомов у пациентов с недостаточностью тетрагидробиоптерина до начала терапии сапроптерином и на фоне терапии. У семерых пациентов с низкими уровнями тетрагидробиоптерина в СМЖ, получавших сапроптерин в дозировке 20 мг/кг, было отмечено значительно снижение баллов по Опроснику суицидальной идеации и Шкале депрессии Бека при контрольном визите. Среднее значение по ШДБ снизилось с 42.86 (с.о.11.08) до 27.71 (с.о. 19.05), однако t-критерий показал отсутствие статистической значимости этого изменения; $t = 1.85$, $p < 0.09$. Средний балл по Опроснику суицидальной идеации снизился с 60.14 (с.о.14.71) до 38.29 (с.о. 21.72), при этом t-критерий показал, что изменение было статистически значимым; $t = 2.25$, $p < 0.04$.

Заключение

Наше исходное исследование, проведенное по принципу «случай-контроль» (Pan et al., 2016), и данное репликационное исследование метаболизма в центральной нервной системе являются первыми работами, в ходе которых были систематически изучены отклонения в метаболизме нейромедиаторов, витаминов, птеринов и в энергетическом метаболизме в образцах периферических жидкостей и образцах СМЖ, взятых у пациентов с изолированными психиатрическими симптомами в отсутствие первичных неврологических симптомов. К исследованиям нас побудило обнаружение недостаточности тетрагидробиоптеринового метаболизма у молодого мужчины, которому помогло назначение сапроптерина, а также последующее обнаружение церебральной фолатной недостаточности у трёх из пяти дополнительно исследованных пациентов (Pan et al., 2011). В настоящем исследовании лиц с терапевтически-резистентной депрессией, проведенном по типу «случай-контроль», у 48% пациентов (67 из 141) были выявлены метаболические отклонения. Результаты оценивались на основании нормальных клинических диапазонов значений, специфицированных для каждого анализа.

У двадцати пациентов обнаружилась церебральная фолатная недостаточность, и у шестнадцати из них было отмечено ослабление симптомов по ШДБ и ОСИ после назначения фолиевой кислоты. Поскольку у всех этих пациентов в сыворотке наблюдались нормальные уровни метаболитов, связанных с реакциями фолатного обмена, имеющиеся у них нарушения остались бы незамеченными при традиционном обследовании, без привлечения углубленных методов анализа.

Нам не удалось установить, являются ли обнаруженные отклонения следствием первичного генетического заболевания, затрагивающего соответствующую метаболическую цепочку, либо же следствием вторичной патологии, имеющей непрямо́й характер (например, приобретенное повреждение ЦНС в результате инфекций, воспалительных процессов неизвестной этиологии, аутоиммунного заболевания, асфиксии, эпилепсии) и обычно сопровождающейся иными заметными системными проявлениями (Serrano, Perez-Duenas, Montoya, Ormazabal, & Artuch, 2012). Обнаруженные отклонения могут быть также и следствием непрекращающейся депрессии. ЦФН представляет собой затрагивающий исключительно ЦНС синдром, для которого характерна сниженная концентрация 5-MTHF в СМЖ на фоне нормального уровня фолата в плазме крови (Pan & Vockley, 2013; Sedel, 2013). Первичная форма синдрома может возникать из-за генетических мутаций, вторичная – из-за любого метаболического нарушения, ускоряющего потребление метильных групп либо затрагивающего процесс переноса веществ через гематоэнцефалический барьер. Сообщалось также о выявлении вторичной ЦФН у пациентов с нарушениями дыхательной цепи митохондрий, таких как синдром Альперса (Cohen, Chinnery, & Copeland, 2010), синдром Кернса-Сейра (Quijada-Fraile et al., 2014) и других (Garcia-Cazorla et al., 2008). Фолат участвует более чем в 100 метаболических реакциях (Bottiglieri et al., 1992), в том числе в синтезе пуринов, поэтому его недостаток вносит вклад в нарушение синтеза тетрагидробиоптерина, серотонина, норадреналина и дофамина. Следовательно, в этой популяции пациентов могут играть роль полигенные эффекты, вызванные накоплением мутаций во многих генах (Trefz, Maillot, Motzfeldt, & Schwarz, 2011; Vockley, Rinaldo, Bennett, Matern, & Vladutiu, 2000).

Результаты, полученные в этой популяции пациентов, отличаются от сообщений об эмпирическом применении 5-L-метилтетрагидрофолата (5LMTHF) (Fava & Mischoulon, 2009; Jain & Jackson, 2012; Parakostas et al., 2012, 2014). Назначение 5LMTHF в качестве дополнительной терапии может смягчить симптомы депрессии благодаря тому, что это соединение служит кофактором в реакциях моноаминового метаболизма (Ramaekers, 2004). Это отличается от результатов, полученных нами при исследовании пациентов с ЦФН (Serrano et al., 2012). Более того, наибольшую пользу от

назначения 5LMTHF получают носители полиморфизмов гена MTHFR, обладающих установленным пагубным воздействием (Fava & Mischoulon, 2009). Мы не обнаружили подобных вариаций у 8 пациентов с ЦФН, в отношении которых мы провели генетический анализ. Запланированы дополнительные исследования для оценки статуса гена MTHFR в этой когорте.

Мы продолжаем нашу работу в поисках биологического механизма, объясняющего найденные метаболомные изменения. Терапия 5LMTHF недостаточна для наших пациентов ввиду того, что дефект затрагивает более ранний этап в цепочке фолатного метаболизма, работа которой приводит к образованию биоактивных метаболитов. Более того, назначение 5LMTHF нормализует результаты анализа спинномозговой жидкости, не позволяя тем самым выявить таких пациентов. Заманчивой идеей может показаться эмпирическое назначение фолиниевой кислоты, но и этот выбор проблематичен, исходя из нашего нынешнего понимания ситуации. На фоне приема фолиниевой кислоты невозможно с уверенностью осуществить анализ, а на достижение полного эффекта от терапии фолиниевой кислотой при ЦФН уходят годы. Такая задержка связана с длительностью замены и роста нервных клеток – процессов, зависящих от наличия активных фолатных метаболитов, которые необходимы для поддержания надлежащей структуры белого вещества.

В 2011 году (Pan et al., 2011) мы представили описание пациента с тяжелой терапевтически-резистентной депрессией и суицидальным поведением, в спинномозговой жидкости которого был обнаружен недостаток неоптерина, биоптерина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты (Werner-Felmayer et al., 2002). Суицидальная идеация и суицидальное поведение ослабли при назначении заместительной терапии сапроптерином. На тот момент мы рассматривали составленный отчет как первое сообщение о редком, уникальном течении недостаточности BH_4 , проявляющееся изолированными и выраженными психиатрическими симптомами. В текущей когорте у одиннадцати пациентов была обнаружена недостаточность тетрагидробиоптерина со схожим профилем метаболитов в спинномозговой жидкости. Это известное нейрометаболическое заболевание, и для него доступна терапия – препарат сапроптерин, являющийся заменителем тетрагидробиоптерина. Тетрагидробиоптерин является незаменимым компонентом реакций синтеза серотонина, дофамина, мелатонина, норадреналина, адреналина, оксида азота и регуляторов болевой чувствительности. Заместительная терапия, возвращая эту небольшую молекулу в организм, вполне ожидаемо улучшает состояние пациента.

У двенадцати пациентов был отмечен аномальный профиль ацилкарнитинов в образцах сыворотки крови. Мы предположили, что назначение рибофлавина в дозировке 100 мг/сутки перорально может помочь некоторым из этих пациентов, и направили этих пациентов к медицинским генетикам на предмет выявления возможных митохондриальных заболеваний. Мы также исследуем линии клеток, созданные из образцов, взятых у некоторых из пациентов, чтобы выявить сигнатуры, указывающие на нарушения энергетического метаболизма. Данные в отношении этих участников еще не получены, однако в литературе содержатся сообщения об обнаружении отклонений ацилкарнитинового профиля при большом депрессивном расстройстве (Ahmed et al., 2018). Оценка ацилкарнитиновых профилей при большом депрессивном расстройстве позволяет выделить фенотипы заболевания с характерной клинической картиной (Ahmed et al., 2020).

У двадцати пациентов были обнаружены отклонения концентрации аминокислот в сыворотке крови. Одной из задач на будущее может стать углубленное исследование изменений концентрации отдельных аминокислот в более крупных когортах. В нескольких недавних публикациях проводится связь между уровнями аминокислот в сыворотке и депрессией (Leblhuber et al., 2021; Wichowicz, Smoleński, Jablonska, & Kaska, 2022; Rahman et al., 2022). Согласно предположению, выдвинутому группой авторов Varany et al. (2016), системное снижение концентрации определенных аминокислот может нарушать работу mTOR, приводя к замедлению

энергетического метаболизма у пациентов с депрессией. Это интересно, учитывая то, что mTOR гипотетически может играть роль в механизме действия кетамина (Krystal, Abdallah, Sanacora, Charney, & Duman, 2019). Мы не имеем данных о терапевтическом вмешательстве в отношении этих 32 пациентов, однако представленные результаты задают возможные направления для разработки терапии при резистентной депрессии.

Несомненно, полученные нами данные о нейрометаболических отклонениях имеют сложный характер, и в них еще не содержится информации о причинно-следственной связи. Тем не менее, они задают многочисленные потенциальные направления поиска. Отклонения в этих метаболических цепочках могут быть свидетельством остающихся незамеченными нарушений на более глубоком, системном уровне. Например, базовый дефект может затрагивать *de novo*-синтез пурина и пиримидина и таким образом истощать запасы формилметионин-тРНК, доступной для осуществления митохондриального синтеза белка. При стрессовом воздействии, которое может возникать по множеству причин, клетка выбрасывает наружу молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) через трансмембранные каналы, образованные белком паннексином и рецептором P2X7 (каналы pannexin/P2X7) – такой внеклеточный АТФ (вкАТФ) представляет собой «молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями» (DAMP), являющийся лигандом пуринергических рецепторов. Расходование внутриклеточного АТФ на генерацию вкАТФ-опосредованных сигналов истощает внутриклеточные запасы АТФ, что, в свою очередь, активирует *de novo*-синтез пурина, процесс, повышающий затраты метилен-ТГФ на синтез дезокситимидинмонофосфата (дТМФ), а также затраты формил-ТГФ (лейковорина) на синтез инозинмонофосфата (ИМФ). Метил-ТГФ используется для регенерации метионина из гомоцистеина. Развитие дефицита метионина либо промежуточных продуктов одноуглеродных реакций внутри митохондрий может привести к нарушению биогенеза митохондрий с последующей фрагментацией митохондрий. Более того, при сохранении неблагоприятного редокс-баланса будет ощущаться недостаток инозинмонофосфата, который в норме превращается в гуанозинмонофосфат (ГМФ) и ГТФ. Истощение запасов ГТФ приводит к истощению биоптерина из-за нехватки ГТФ для работы фермента ГТФ-циклогидролаза. Ухудшение редокс-баланса также мешает митохондриям производить достаточное количество уридинмонофосфата (УМФ), необходимого для удовлетворения клеточных потребностей в пиримидине. Это происходит оттого, что митохондриальная дигидрооротатдегидрогеназа не может осуществить эффективное окисление дигидрооротовой кислоты до оротовой кислоты – реакцию, необходимую для синтеза УМФ.

Мы не можем определить, носят ли наблюдаемые отклонения в концентрации метаболитов первичный либо вторичный характер. Вместе с тем у наших пациентов не наблюдалось каких-либо иных выраженных заболеваний, что делает маловероятным развитие вторичной недостаточности метаболитов вследствие некой системной патологии. Применение технологий секвенирования нового поколения (полноэкзомного либо полногеномного секвенирования) в специально подобранной, гомогенной популяции пациентов с резистентной депрессией может дать дополнительную информацию о генетических факторах метаболических отклонений, отмеченных у наших пациентов. После того, как будет осуществлена оценка и характеристика более крупной популяции пациентов, наступит время сделать следующий важный шаг – воссоздать биохимические отклонения в животных моделях.

Ограничения

Несмотря на то, что большинство пациентов было включено в исследование благодаря объявлениям, поданным с использованием исследовательского реестра, четыре пациента были включены по врачебному направлению. Таким образом, нельзя исключать возможность смещения выборки. Выборка была относительно небольшой и состояла в основном из пациентов европеоидной расы, при этом осуществлялось не клиническое исследование, а скорее контроль результатов терапии, назначенной нашим участникам. Продолжение терапии, как обычно, сопровождалось сменой препаратов по ходу исследования. Так, три пациента с церебральной

фолатной недостаточностью, помимо начала супплементации фолиевой кислотой, произвели иные изменения в схеме принимаемых лекарств. Предварительные результаты терапии выглядят многообещающе; долговременные результаты, однако, еще лишь предстоит изучить.

Терапии фолиевой кислотой придерживались лишь 16 из 20 участников с церебральной фолатной недостаточностью. Аналогичным образом, лишь семеро из одиннадцати участников с низкими уровнями промежуточных метаболитов тетрагидробиоптерина и пятеро из двадцати участников с погранично-низкими уровнями промежуточных метаболитов тетрагидробиоптерина придерживались терапии сапроптерином.

Для того, чтобы выявить наличие церебральной фолатной недостаточности и определить необходимость терапии, требуется анализ спинномозговой жидкости. Оценка метаболического профиля СМЖ может задать направление при поиске диагноза, а также помочь врачу не пропустить иные метаболические расстройства, которыми может страдать пациент. 5-L-метилтетрагидрофолат является средством терапии, специфичным для недостаточности метилтетрагидрофолата (Knowles, Morris, & Walter, 2016), но в большинстве случаев ЦФН предпочтительно назначение фолиевой кислоты, поскольку она раньше включается в цепочку реакций фолатного метаболизма. Дигидрофолатредуктаза превращает фолиевую кислоту в дигидрофолат, а затем в тетрагидрофолат (дополнительный онлайн-рисунок S3). Фолиевая кислота (5-формилтетрагидрофолат) превращается в 5,10-метилтетрагидрофолат, затем в 5,10-метилтетрагидрофолат, и, наконец, в 5-метилтетрагидрофолат. Фолиевая кислота, таким образом, обеспечивает доступность активных метаболитов фолатной метаболической цепочки в случаях, когда церебральная фолатная недостаточность не вызвана недостатком метилтетрагидрофолата. Более того, фолиевая кислота оказывает положительное воздействие при наличии у пациента аутоантител к фолатному рецептору, хотя измерение титров этих аутоантител остается спорным вопросом (Ramaekers et al., 2014).

Фолиевая кислота должна приниматься по назначению врача. Для дозировки 1-2 мг/кг можно использовать фолиевую кислоту, отпускаемую по рецепту. Если пациент получает фолиевую кислоту либо 5-MTHF, после начала приема не следует осуществлять соответствующие анализы, поскольку препараты корректируют недостаток 5-MTHF в СМЖ. Мы считаем, что можно ожидать ответа на терапию у пациентов с резистентной депрессией и низкими уровнями 5-MTHF в СМЖ. Исходя из опыта, полученного при терапии более тяжелых состояний, ассоциированных с церебральной фолатной недостаточностью (Molero-Luis et al., 2015), на достижение терапевтического ответа может потребоваться несколько месяцев, а полный эффект от лечения может проявиться в течение 1-3 лет. Это может быть связано со скоростью роста и замены нервных клеток в тканях после возвращения в норму уровней фолатных метаболитов. Применение фолиевой кислоты не рекомендовано из-за потенциально сниженной активности дигидрофолатредуктазы при церебральной фолатной недостаточности, а также ввиду того, что фолиевая кислота крепко связывается с фолатным рецептором альфа, что снижает перенос 5-метилтетрагидрофолата в ткани мозга. При терапии фолиевой кислотой у наших пациентов были отмечены некоторые побочные эффекты, в частности, покраснение кожи лица и усиление тревожности в начале терапии. Важно отметить, что кофактором в этой цепочке реакций служит витамин B12. У всех пациентов с терапевтически-резистентной депрессией следует измерять концентрацию фолата и витамина B12 в крови. Лучшим выбором для пациентов с резистентной депрессией и подозрением на метаболическое заболевание будет обращение за консультацией к биохимическому генетику.

Задачи на будущее включают в себя дополнительный анализ метаболизма, в том числе дополнительный анализ после получения терапии. Было бы хорошо осуществить сравнение пациентов, резистентных к терапии, с пациентами, показавшими ответ на терапию, но эта задача выходит за рамки настоящего исследования.

Резюме

Полученные нами данные указывают на необходимость дальнейшего исследования роли нейрометаболических отклонений в развитии резистентной депрессии. Примечательно высокая распространенность отклонений, в отношении которых можно назначить терапию, даже в отсутствие доказанного моногенного заболевания, а также данные об улучшении симптомов на фоне терапии указывают на насущную необходимость проведения более крупных исследований. Традиционно было принято подозревать у пациента метаболическое заболевание, если упоминание о диагностированном заболевании имелось в семейном анамнезе, либо если симптомы пациента усугублялись под воздействием значительного физиологического стресса (например, при лихорадке, голодании, хирургическом вмешательстве), особенно если они затрагивали несколько систем организма (Walterfang, Bonnot, & Mocellin, 2013) – ни одного из этих признаков не было отмечено в исследованной нами популяции. В случае репликации полученных нами результатов можно будет предполагать, что определенные нейрометаболические заболевания способствуют развитию терапевтически-резистентных психиатрических заболеваний даже в отсутствие иных системных признаков заболевания. В будущем будет важно выяснить, помогает ли ранняя диагностика и назначение терапии базового метаболического нарушения при ранних симптомах психиатрического заболевания предотвратить долговременные последствия в эмоциональной и когнитивной сфере. Полученные результаты указывают на то, что выявление генетически-обусловленных либо вторичных расстройств метаболизма, вносящих вклад в развитие психических заболеваний, позволит адаптировать уже одобренные орфанные препараты к применению при некоторых случаях тяжелой терапевтически-резистентной депрессии.

Дополнительные материалы. Дополнительные материалы к статье расположены по адресу <https://doi.org/10.1017/S0033291722003233>

Благодарности. Мы благодарим участников, благодаря которым стало возможно это исследование. Статья посвящена наследию покойного Джеймса Перела (James Perel, Ph.D.), психофармаколога, который помогал в ведении этих пациентов и сыграл важную роль в данной работе. Мы выражаем благодарность Майклу Де Беллису (Michael De Bellis, MD) за проверку рукописи. Вся работа была выполнена в рамках Кафедры психиатрии и Кафедры генетики человека Питтсбургского университета.

Финансовая поддержка. Поддержка исследованию была оказана Фондом исследования мозга и поведения (Фонд семейства Меншель), Американским фондом предотвращения самоубийств, Фондом Файна, Фондом по предотвращению самоубийств “Suicide Rebellion” памяти Гаррета Синагра, Фондом семейства Гиббонс (Расмуссон), Фондом семейства Бек, и анонимными донорами через детскую больницу Питтсбургского фонда.

Конфликты интересов. Доктор Лиза Пан состоит в консультативном научном совете Американского фонда предотвращения самоубийств. Она является генеральным директором и главным медицинским специалистом компании New Hope Molecular, LLC. Она также является председателем совета организации Panomics Mental Health Initiative. Доктор Дэвид Brent получает выплаты от Guilford Press, является или будет являться получателем выплат за электронную версию шкалы C-SSRS для самостоятельного заполнения от компании ERT, Inc., состоит в редакционной коллегии сайта UpToDate, работает рецензентом в компании Healthwise, состоит в совете фонда Klingenstein Third Generation Foundation, и получает гонорары за работу ведущим на мероприятиях организации Continuing Medical Education. Другие авторы не сообщали о каких-либо финансовых или иных конфликтах интересов, которые могли бы повлиять на выполнение данной работы.

Этические стандарты. Авторы заявляют, что все процедуры, использованные при выполнении работы, соответствуют этическим стандартам, одобренным соответствующими федеральными и институциональными комитетами по проведению опытов с участием людей, а также положениям Хельсинской декларации 1975 года в ревизии 2008 года.

Литература

- Ahmed, A. T., Frye, M. A., Rush, A. J., Biernacka, J. M., Craighead, W. E., & McDonald, W. M., ... Mood Disorders Precision Medicine Consortium. (2018). Mapping depression rating scale phenotypes onto research domain criteria (RDoC) to inform biological research in mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 238, 1–7.
- Ahmed, A. T., MahmoudianDehkordi, S., Bhattacharyya, S., Arnold, M., Liu, D., & Neavin, D., ... Mood Disorders Precision Medicine Consortium. (2020). Acylcarnitine metabolomic profiles inform clinically-defined major depressive phenotypes. *Journal of Affective Disorders*, 264, 90–97.
- Anglin, R. E., Garside, S. L., Tarnopolsky, M. A., Mazurek, M. F., & Rosebush, P. I. (2012). The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: A case and review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), 506–512.
- Anonymous (2014). The burden of depression. *Nature*, 515(7526), 163.
- Asberg, M., & Forslund, K. (2000). Neurobiological aspects of suicidal behaviour. *International Review of Psychiatry*, 12(1), 62–74.
- Asberg, M., Traskman, L., & Thoren, P. (1976). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor? *Archives General Psychiatry*, 33(10), 1193–1197.
- Axelrod, J. (1972). Biogenic amines and their impact in psychiatry. *Seminars in Psychiatry*, 4(3), 199–210.
- Baranyi, A., Amouzadeh-Ghadikolai, O., von Lewinski, D., Rothenhäusler, H. B., Theokas, S., Robier, C., ... Meinitzer, A. (2016). Branched-chain amino acids as new biomarkers of major depression—a novel neurobiology of mood disorder. *PLoS ONE*, 11(8), e0160542.
- Beck, A. T., Schuyler, D., & Herman, I. (1974). Development of suicidal intent scales. In Beck, A. T., Resnick, H. L.P. & Lettieri, D. J. (Eds.), *The prediction of suicide* (pp. 45–56). Bowie, MD: Charles Press.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571.
- Bottiglieri, T., Hyland, K., Laundry, M., Godfrey, P., Carney, M. W., Toone, B. K., & Reynolds, E. H. (1992). Folate deficiency, biopterin and monoamine metabolism in depression. *Psychological Medicine-London*, 22, 871.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). Center for Disease Control and Prevention Data and Statistical Fatal Injury Report.
- Clarke, D. & Kuhl E. (2014). DSM-5 cross-cutting symptom measures: a step towards the future of psychiatric care? *World Psychiatry*, (3), 314–316. doi: 10.1002/wps.20154
- Cohen, B. H., Chinnery, P. F., & Copeland, W. C. (2010). POLG-related disorders. In Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D., Dolan, C.

- R., Fong, C. T., Smith, R. J. H. & Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews* (pp. 1997–2010). Seattle, WA: University of Washington.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649–659.
- Fava, M., & Mischoulon, D. (2009). Folate in depression: Efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 12–17.
- Garcia-Cazorla, A., Quadros, E. V., Nascimento, A., Garcia-Silva, M. T., Briones, P., Montoya, J., & Ramaekers, V. T. (2008). Mitochondrial diseases associated with cerebral folate deficiency. *Neurology*, 70(16), 1360–1362.
- Hyland, K., Shoffner, J., & Heales, S. J. (2010). Cerebral folate deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disorders*, 33(5), 563–570.
- Jain, R., & Jackson, W. C. (2012). Beyond the resistance: How novel neurobiological understandings of depression may lead to advanced treatment strategies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(11), e30.
- Knowles, L., Morris, A. A., & Walter, J. H. (2016). Treatment with mefolinate (5-methyltetrahydrofolate), but not folic acid or folinic acid, leads to measurable 5-methyltetrahydrofolate in cerebrospinal fluid in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 29, 103–107.
- Krystal, J. H., Abdallah, C. G., Sanacora, G., Charney, D. S., & Duman, R. S. (2019). Ketamine: A paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron*, 101(5), 774–778.
- Leblhuber, F., Geisler, S., Ehrlich, D., Steiner, K., Reibnegger, G., Fuchs, D., & Kurz, K. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant depression: Changes of specific neurotransmitter precursor amino acids. *Journal of Neural Transmission*, 128(8), 1225–1231.
- Molero-Luis, M., Serrano, M., O'Callaghan, M. M., Sierra, C., Pérez-Dueñas, B., García-Cazorla, A., & Artuch, R. (2015). Clinical, etiological and therapeutic aspects of cerebral folate deficiency. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(7), 793–802.
- Morris, G., & Berk, M. (2015). The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BioMed Central Medicine*, 13, 68.
- NIMH (1992). *NIMH Genetics Initiative. Family Interview for Genetic Studies (FIGS)*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
- Pan, L., Martin, P., Zimmer, T., Segreti, A., Kassiff, S., McKain, B. W., & Vockley, J. (2016). Neurometabolic disorders: Potentially treatable abnormalities in patients with treatment refractory depression and suicidal behavior. *The American Journal of Psychiatry*, 174(1), 42–50.
- Pan, L., McKain, B. W., Madan-Khetarpal, S., McGuire, M., Diler, R., Perel, J., & Brent, D. A. (2011). GTP-cyclohydrolase deficiency responsive to sapropterin and 5-HTP supplementation: Relief of treatment-refractory depression and suicidal behaviour. *BMJ Case Reports*. doi:10.1136/bcr.03.2011.3927
- Pan, L., & Vockley, J. (2013). Neuropsychiatric symptoms in inborn errors of metabolism: Incorporation of genomic and metabolomic analysis into therapeutics and prevention. *Current Genetic Medicine Reports*, 1(1), 65–70.

- Papakostas, G. I., Shelton, R. C., Zajecka, J. M., Bottiglieri, T., Roffman, J., Cassiello, C., & ... Fava, M. (2014). Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: Results from a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 1–9.
- Papakostas, G. I., Shelton, R. C., Zajecka, J. M., Etemad, B., Rickels, K., Clain, A., ... Fava, M. (2012). L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: Results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *The American Journal of Psychiatry*, 169(12), 1267–1274.
- Peplinska-Miaskowska, J., Wichowicz, H., Smoleński, R., Jablonska, P., & Kaska, L. (2022). The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 41(3), 333–341.
- Posner, K., Oquendo, M. A., Gould, M., Stanley, B., & Davies, M. (2007). Columbia classification algorithm of suicide assessment (C-CASA): Classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 1035–1043.
- Poznanski, E. O., & Mokros, H. B. (1996). *Children's depression rating scale revised (CDRS-R)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Quijada-Fraile, P., O'Callaghan, M., Martín-Hernández, E., Montero, R., Garcia-Cazorla, A., Martinez de Aragon, A., ... Artuch, R. (2014). Follow-up of folinic acid supplementation for patients with cerebral folate deficiency and Kearns-Sayre syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disorders*, 9, 217.
- Rahman, S., Shanta, A. A., Daria, S., Nahar, Z., Shahriar, M., Qusar, M. S., ... Islam, M. R. (2022). Increased serum resistin but not G-CSF levels are associated in the pathophysiology of major depressive disorder: Findings from a case-control study. *PLoS ONE*, 17(2), e0264404.
- Ramaekers, V. T. (2004). Cerebral folate deficiency. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46, 843–851.
- Ramaekers, V. T., Thöny, B., Sequeira, J. M., Anseau, M., Philippe, P., Boemer, F., & Quadros, E. V. (2014). Folinic acid treatment for schizophrenia associated with folate receptor autoantibodies. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(4), 307–314.
- Reynolds, W. M. (1987). *Suicidal ideation questionnaire: Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Sedel, F. (2013). *Cerebral folate deficiency. Presentation at behavioural and psychiatric aspects of inborn errors of metabolism*. Paris, France: Orphan Europe Academy.
- Serrano, M., Perez-Duenas, B., Montoya, J., Ormazabal, A., & Artuch, R. (2012). Genetic causes of cerebral folate deficiency: Clinical, biochemical, and therapeutic aspects. *Drug Discovery Today*, 17(23–24), 1299–1306.
- Souery, D., Papkostas, G. I., & Trivedi, M. H. (2006). Treatment resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(6), 16–22.
- Trefz, F., Maillot, F., Motzfeldt, K., & Schwarz, M. (2011). Adult phenylketonuria outcome and management. *Molecular Genetics and Metabolism*, 104, S26–S30.

Vockley, J., Rinaldo, P., Bennett, M. J., Matern, D., & Vladutiu, G. D. (2000). Synergistic heterozygosity: Disease resulting from multiple partial defects in one or more metabolic pathways. *Molecular Genetics and Metabolism*, 71(1–2), 10–18.

Walterfang, W., Bonnot, O., & Mocellin, R. (2013). The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disorders*, 36, 687–702.

Werner-Felmayer, G., Golderer, G., & Werner, E. R. (2002). Tetrahydrobiopterin biosynthesis, utilization and pharmacological effects. *Current Drug Metabolism*, 3(2), 159–173.