

Птерины как потенциальные средства преодоления терапевтической резистентности при шизофрении

Т.В. Жилева¹, В.И. Ларионова², Г.Э. Мазо³

¹ ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ.

В статье представлен обзор современной литературы, посвященной оптимизации терапии шизофрении: приведено понятие терапевтической резистентности при шизофрении с кратким экскурсом в историю разработки данной проблемы, выделены основные сложности терапии негативных, когнитивных и депрессивных симптомов заболевания, даны краткие сведения о поиске новых методов оптимизации лечения шизофрении, после чего сделан акцент на современных данных о птеринах (фолатах и тетрагидробиоптерине) как потенциальных средствах оптимизации терапии и преодоления терапевтической резистентности при шизофрении с учетом персонализированного подхода в лечении данного заболевания. Приведены основные механизмы патогенеза шизофрении, в реализации которых могут принимать участие дефицит фолатов и тетрагидробиоптерина, ряд биохимических и генетических маркеров нарушений обмена птеринов, которые обнаружены у больных шизофренией, а также результаты интервенционных исследований фолатов при шизофрении. На основании обзора литературы представляется обоснованным рассматривать фолаты и тетрагидробиоптерин как перспективные и требующие дальнейшего изучения средства персонализированной коррекции резистентной шизофрении, а также негативных, когнитивных и аффективных симптомов этого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, тетрагидробиоптерин, фолаты, терапевтическая резистентность

КОНТАКТ: bizet@inbox.ru

Введение

Несмотря на более чем полувековой опыт применения антипсихотиков при шизофрении, проблема резистентности при лечении этого психического расстройства до сих пор остается актуальной. Согласно данным различных исследователей, от 5 до 60 % больных шизофренией оказываются резистентными к применению антипсихотиков [1–5]. Впервые попытки концептуализировать понятие «терапевтически резистентная шизофрения» были предприняты в 1988 г. [6], и в качестве базового критерия был определен уровень остаточной продуктивной симптоматики. С тех пор подходы к выделению пациентов, которых рассматривали в качестве терапевтически резистентных, неоднократно менялись [7]. Это связано с тем, что выраженность продуктивных нарушений – только один из многочисленных аспектов шизофренической симптоматики. В некоторых случаях картина заболевания в большей степени характеризуется негативным симптомокомплексом, или присутствием симптомов аффективного круга, которые определяют качество жизни и уровень социального функционирования пациентов. На начальных этапах определения понятия терапевтической резистентности при шизофрении J. Kane et al. (1988) предложили рассматривать ответ на три курса антипсихотической терапии [8]. Отметим, что при разработке критериев терапевтической резистентности одной из преследуемых задач всегда была попытка определить место клозапина в качестве противорезистентного препарата в лечении шизофрении. И лишь более поздние подходы, предложенные теми же авторами, были мо-

дернизированы и предполагали, что после двух курсов неудачного применения антипсихотиков пациенты могут быть охарактеризованы как терапевтически резистентные [9], что оправдывало применение клозапина.

Доказательные данные о том, что оптимальным препаратом для лечения резистентной шизофрении является клозапин, получены в ряде мета-анализов (Kane et al., 1992 [10], Wahlbeck et al., 1999 [11], Pantelis and Lambert, 2003 [12]). Однако 40–70 % пациентов с терапевтически резистентной шизофренией при условии адекватного уровня препарата в крови не отвечают на лечение клозапином [13, 14], в связи с чем в настоящее время существует понятие шизофрении, резистентной к клозапину. Кроме того, как известно, клозапин наряду с оланзапином обладает наиболее выраженным среди антипсихотиков влиянием на метаболический профиль и вес пациента [15, 16], в связи с чем его применение должно быть лимитированным [17].

Опубликованы положительные результаты отдельных исследований усиления действия клозапина антипсихотиками, обладающими способностью избирательно блокировать дофаминовые рецепторы (сульпиридом и амисульпиридом), и другими антипсихотиками второго поколения [7], а также ламотриджином [18] и солями лития [19], однако немногочисленность этих исследований не позволяет рассматривать эти подходы как однозначно эффективные [7].

Из нефармакологических методов биологической терапии наиболее часто используемым средством к настоящему времени считается электросудорож-

ная терапия (ЭСТ) в сочетании с клозапином, официально рекомендованная пациентам с шизофренией, резистентной к клозапину [2, 20]. Однако для принятия окончательного решения об эффективности и безопасности этого метода требуются дополнительные качественные исследования [21, 22].

Проблемы лечения шизофрении «за пределами» продуктивных симптомов

С терапевтической точки зрения весьма важной и до сих пор практически не решенной проблемой является развитие при шизофрении негативной и когнитивной симптоматики, определяющей социальный статус и функционирование пациента в сообществе. В подавляющем большинстве случаев шизофрении именно эти симптомы приводят к инвалидизации. В настоящее время в арсенале психиатра имеется лишь крайне ограниченный набор препаратов, способных оказывать положительное влияние на негативный симптомокомплекс и когнитивный кластер симптомов при шизофрении, а, согласно мнению отдельных экспертов, такие препараты отсутствуют [7, 23]. Так, арипипразол, амисульприд и ряд других парциальных агонистов или дофаминовых рецепторов второго типа (D2-R) оказывают влияние преимущественно на вторичную, но не на первичную негативную симптоматику [24, 25]. В отношении других антипсихотиков второго поколения данные еще более противоречивы [26]. Аналогично польза антипсихотиков, в том числе парциальных агонистов D2-R, в отношении когнитивных нарушений у пациентов с шизофренией сомнительна, более того, в ряде исследований показано отрицательное влияние антипсихотиков на отдельные когнитивные функции пациентов с шизофренией [26, 27]. До сих пор не существует официально рекомендованных медикаментозных средств для преодоления когнитивного дефицита при шизофрении и методом выбора остается когнитивная ремедиация [28]. Таким образом, вполне обоснованными на данном этапе развития психофармакологии можно считать слова R.W. Kerwin (2005) о том, что «полная ремиссия при этом заболевании нетипична» [18].

Особую проблему представляет собой депрессия при шизофрении, которая по оценкам разных специалистов, встречается у 7–70 % пациентов [29], имеет несколько предположительных механизмов развития (личностно-реактивные, фармакогенные, кроме того, депрессия при шизофрении может быть ядерным, неотъемлемым компонентом заболевания) [30, 31]. Ограничения применения антидепрессантов при шизофренической депрессии по причине риска экзacerbации психотической симптоматики делают эту проблему трудноразрешимой [32].

К настоящему времени результаты исследований комбинирования антипсихотиков с антидепрессантами при шизофрении противоречивы. Согласно большинству современных рекомендаций, такой подход не может рассматриваться в качестве терапии первого выбора, особенно в случаях сочетания

с продуктивной симптоматикой [32]. Антидепрессантом, применение которого при шизофрении имеет наибольшую доказательную базу (категория В), является мirtазапин – при терапии негативных симптомов в сочетании с антипсихотиками первого поколения [32, 33]. Но мirtазапин, как известно, – препарат с неблагоприятным профилем побочных эффектов в отношении аппетита и набора веса, что вызывает определенные трудности при сочетании его с антипсихотиками, многие из которых имеют те же недостатки.

В поисках новых методов оптимизации терапии шизофрении

Резистентность при шизофрении может быть связана с целым рядом факторов (экзогенных, эндогенных, соматогенных, ятрогенных [34]), среди которых немалую роль играют биологические, связанные с этиопатогенезом заболевания. В последние годы исследователи возлагают все больше надежд на недофаминергические агенты, воздействующие на потенциальные недофаминовые патогенетические механизмы. В клинических испытаниях изучаются агенты, влияющие на глутаматергическую систему (агонисты NMDA-рецепторов: глицин, d-серин, d-цикloserин; блокаторы NMDA-рецепторов: мемантин; ингибиторы обратного захвата глицина: саркозин; агонисты рецепторов mGluR2/3: LY2140023), обратные агонисты гистаминовых H3-рецепторов и стимуляторы холинергической системы (ингибиторы холинэстеразы, агонисты мускариновых холинорецепторов), агонисты никотиновых холинорецепторов (dimethoxybenzylidene), омега3-полиненасыщенные жирные кислоты, миноциклин [24, 34–36]. Однако серьезной доказательной базы об эффективности изучаемых подходов к настоящему времени пока не накоплено, до сих пор нет ни одного зарегистрированного препарата для лечения негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, что определяет актуальность дальнейшего поиска в этом направлении.

Фолаты как потенциальные средства преодоления терапевтической резистентности при шизофрении

В течение нескольких десятилетий нарушения обмена фолатов изучают с позиции факторов этиопатогенеза, возможно, играющих роль в развитии шизофрении. В качестве предполагаемых механизмов при этом рассматривают гипергомоцистеинемию, ассоциированные с ней оксидативный стресс и нейротоксичность, поражение эндотелия сосудов, влияние гомоцистеина на глутаматную нейротрансмиссивную систему, а также дефицит метионина и как следствие – дефицит синтеза моноаминов, дефицит метилирования ДНК, РНК и эпигенетические механизмы [37]. Накоплен большой объем данных, позволивший сделать мета-анализы о более частом

наличии генетических дефектов и биохимических нарушений в цикле обмена фолатов у больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами (10 069 пациентов с шизофренией и 13 372 субъектов контрольной группы) [37]. Первые клинические случаи положительного влияния фолатов на симптомы шизофрении были описаны в 1970-е годы [38], а к настоящему времени получены результаты ряда клинических исследований, согласно которым коррекция витаминами нарушений в цикле обмена фолатов способствует частичной редукции негативных и когнитивных симптомов у больных шизофренией, имеющих генетические предпосылки к нарушениям обмена фолатов [39–41]. Результаты этих исследований немногочисленны, но многообещающи, что делает актуальными дальнейшие рандомизированные клинические исследования (РКИ) в этом направлении.

Тетрагидробиоптерин (ВН4) как потенциальное средство преодоления терапевтической резистентности при шизофрении

Согласно биохимической классификации, фолаты являются конъюгированными птеринами (птериновое кольцо в них объединено с пара-амино-бензоат-глутаматной субъединицей). При этом среди неконъюгированных (свободных) птеринов основным представителем у позвоночных является тетрагидробиоптерин (ВН4). Биохимически и эволюционно он родственен фолатам, поэтому его обмен имеет несколько точек соприкосновения с метаболизмом фолатов. Дефицит ВН4 традиционно связывали с атипичной фенилкетонурией (ФКУ), поскольку он является кофактором фермента фенилаланин-гидроксилазы, превращающего фенилаланин в тирозин. Интерес к этому эндогенному веществу резко возрос после публикации Kure et al., 1999 [42] о том, что применение ВН4 у четырех пациентов с гиперфенилаланинемией привело к значимому снижению уровня фенилаланина плазмы. После ряда клинических испытаний синтетическая форма ВН4 (сапроптерин – «Куван», «Эфкурин») была одобрена для снижения уровня фенилаланина при гиперфенилаланинемии (ГФА), зависимой от ВН4 [43].

Однако в последние десятилетия было доказано существование дефицита ВН4, не ассоциированного с ФКУ и ГФА, который может проявляться целым комплексом нервно-психических расстройств [44]. Стало известно, что ВН4 является ключевым кофактором скорости-лимитирующих ферментов синтеза нескольких нейротрансмиттеров: гидроксилирования ароматических аминокислот фенилаланин-гидроксилазой (превращение фенилаланина в тирозин), тирозингидроксилазой (превращение тирозина в L-допа – процесс, лимитирующий скорость синтеза дофамина и норадреналина) и триптофан-5-гидроксилазой (превращение триптофана в серотонин) [45, 46]. Кроме того, было показано, что ВН4 стимулирует высвобождение глутамата, серотонина, а также дофамина независимо от его кофакторной гидроксилазной активности, т. е. незави-

симо от участия в синтезе нейромедиаторов [47–50], а также регулирует концентрацию тирозингидроксилазы в нервных окончаниях [51]. Таким образом, ВН4 играет ключевую роль в поддержании нормального уровня ряда нейротрансмиттеров (серотонина, норадреналина, дофамина и глутамата) посредством нескольких различных механизмов, что позволило отдельным авторам выдвинуть гипотезу о роли ВН4 в этиопатогенетических процессах при шизофрении.

Ключевое участие ВН4 в поддержании синтеза и высвобождения дофамина из нервных окончаний может иметь непосредственное отношение к патогенезу шизофрении [52, 53]. В эксперименте было показано, что у генетически модифицированных мышей с искусственно созданным дефицитом ВН4 выявлялась недостаточность дофамина в головном мозге и на этом фоне фиксировалась повышенная локомоторная активность, не меняющаяся под влиянием антагониста NMDA-рецепторов фенциклидина и психостимулятора амфетамина, что позволило авторам расценивать эти нарушения как «шизофреноподобные» [54]. Не исключено, что кофакторная и регуляторная роль ВН4 в отношении серотонина также может быть ассоциирована с этиопатогенезом шизофрении – нарушения в серотонинергической нейротрансмиссии при этом заболевании в настоящее время активно изучаются [55, 56].

ВН4 также является кофактором фермента синтазы оксида азота, которая осуществляет синтез оксида азота (NO) из L-аргинина [46, 57]. NO инициирует сигнальный каскад фосфорилирования белков [57], является регулятором моноаминергической нейротрансмиссии [58–62]. Нарушения в работе сигнальной системы NO были обнаружены при психических расстройствах, в том числе при шизофрении: у больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами контрольных групп выявлена сниженная клеточная экспрессия нейрональной синтазы оксида азота в определенных отделах головного мозга [63], а также сниженный уровень стабильных метаболитов монооксида азота (нитритов и нитратов) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [64]. Кроме того, NO вовлечен в функционирование NMDA и других глутаматных рецепторов, в том числе играет роль вторичного мессенджера NMDA-рецепторов [59–62]. Теория глутаматергической NMDA-рецепторной гиподисфункции при шизофрении к настоящему времени достаточно активно развивается и занимает важное место в понимании патогенеза шизофрении [65–67]. В экспериментальной модели на генно-модифицированных мышах было показано, что дефицит синтеза ВН4 приводит к поведенческим нарушениям, опосредованным в том числе снижением NMDA-рецепторной глутаматергической нейротрансмиссии [54]. Это также может свидетельствовать о важной роли ВН4 в этиопатогенезе шизофрении.

При субоптимальном уровне ВН4 незначительное снижение активности фенилаланин-гидроксилазы способствует накоплению фенилаланина, но не в такой степени, как это наблюдается при мутациях, характерных для фенилкетонурии. В отдельных исследованиях показано, что у больных шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами контрольной

группы отмечается более высокий уровень фенилаланина плазмы [68, 69]. А у пациентов с фенилкетонурией было показано, что гиперфенилаланинемия ассоциирована с развитием психотических симптомов [70].

Еще одним активно изучаемым патогенетическим механизмом шизофрении, который может быть ассоциирован с дефицитом ВН4, является нейровоспаление и увеличение уровня С-реактивного белка (индикатора воспаления) [35, 71]. При хроническом воспалении повышенный синтез неоптерина (маркера активации иммунной системы) может реализовываться за счет снижения синтеза ВН4, поскольку неоптерин и ВН4 синтезируются из общего предшественника [72]. Кроме того, в эксперименте было показано, что назначение фармацевтической композиции ВН4 per os мышам снижает сосудистое воспаление благодаря снижению инфильтрации иммунными клетками [73].

Таким образом, дефицит ВН4 может выполнять функцию связующего звена между нарушениями в дофаминовой, серотониновой и глутаматергической нейротрансмиссии в патогенезе шизофрении, а также объяснять ряд дополнительных патогенетических механизмов, вероятно, имеющих место при этом психическом расстройстве.

Проверкой гипотезы о вовлечении ВН4 в этиопатогенез шизофрении был ряд работ, посвященных лабораторному измерению уровня биоптерина

в различных биологических жидкостях у больных шизофренией по сравнению с субъектами контрольных групп. В наиболее ранних исследованиях не удалось выявить различий в уровне биоптерина мочи и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) между больными шизофренией и здоровыми субъектами контрольной группы (21 против 28 и 11 против 24 пациентов и здоровых субъектов контрольной группы соответственно) [74]. При этом исследования, посвященные измерению уровня биоптерина плазмы, выявили у больных шизофренией ($n = 17$) по сравнению со здоровыми субъектами ($n = 114$) значимый дефицит биоптерина [75], что также подтвердилось в недавних исследованиях (154 пациента с шизофренией против 37 здоровых субъектов контрольной группы) [76]. Таким образом, результаты немногочисленных исследований биоптерина плазмы у больных шизофренией согласуются между собой и свидетельствуют о его значимом дефиците и отличиях от результатов у субъектов групп сравнения.

Дефицит ВН4 может быть обусловлен как нарушением его синтеза вследствие недостаточности ферментов, участвующих в этом процессе, так и проблемами его ресинтеза из дигидробиоптерина (ВН2) – продукта, образующегося в коферментных реакциях из окисленного ВН4. ВН4 синтезируется из гуанозинтрифосфата (ГТФ) с помощью трех последовательных ферментативных реакций, в которых участвуют: ГТФ гидролаза I (GTPCH1),

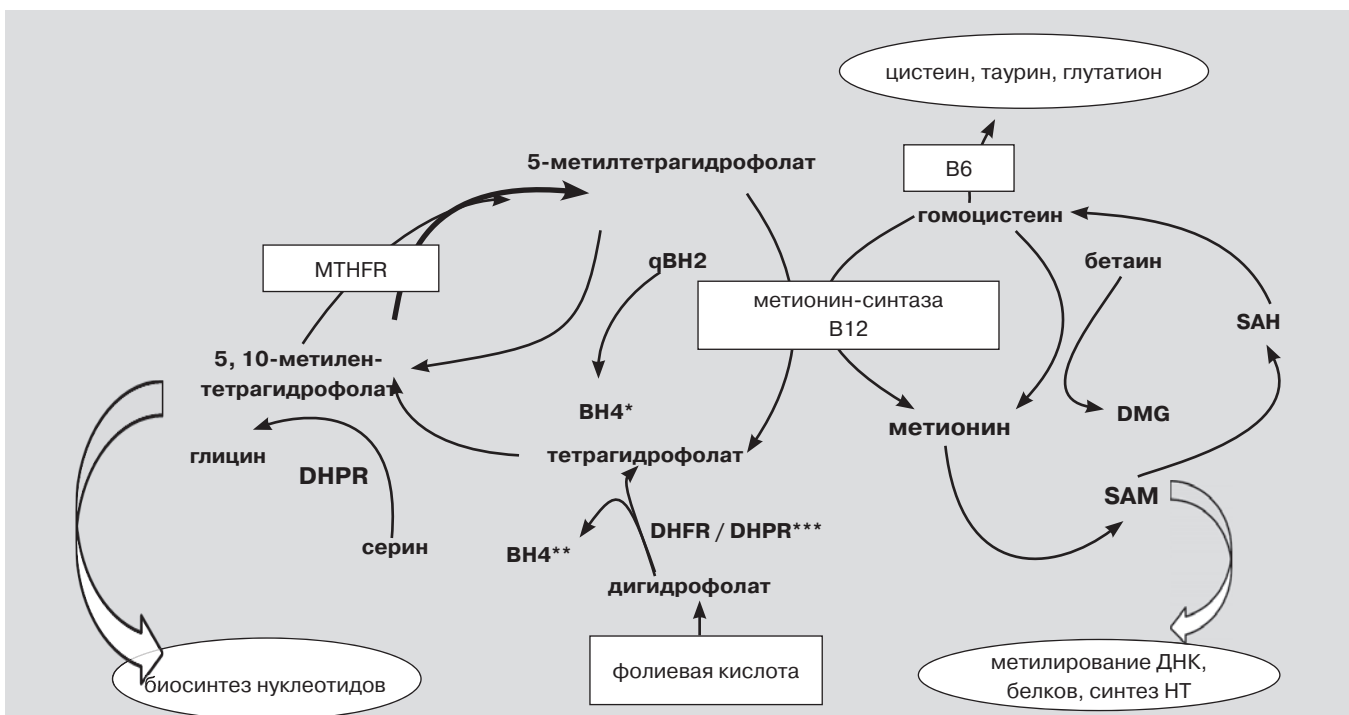


Рисунок. Основные процессы одноуглеродного обмена и точки соприкосновения с обменом тетрагидриобиптерина.

Примечания: MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза, SAM – S-аденозилметионин, SAH – S-аденозилгомоцистеин, НТ – нейротрансмиттеры, DMG – диметилглицин, DHPR – дигидроптеридин редуктаза, qBH2 – хиноидная форма дигидробиоптерина, BH4 – тетрагидробиоптерин, DHFR – дигидрофолатредуктаза.

* – синтез по этому пути происходит при сниженной активности DHPB:

* – «спасательный путь» синтеза, активизирующийся при недостаточности основного пути синтеза BH₄ de novo;

*** — гипотетически в головном мозге DHPR может участвовать в синтезе тетрагидрофолата.

6-пирувоилтетрагидроптерин синтетаза (6-PTS) и сепиаптеринредуктаза (SR). Дигидроптеридинредуктаза (DHPR) – фермент, восстанавливающий активную форму ВН4 из ВН2. Благодаря постоянному процессу ресинтеза пул ВН2, формирующийся из ВН4 после коферментной отработки его в соответствующих биохимических реакциях, постоянно претерпевает обратные измерения в активный ВН4, необходимый для синтеза нейромедиаторов.

При серьезных нарушениях синтеза ВН4 по основному пути кроме DHPR в ресинтезе ВН4 из ВН2 может играть роль фермент фолатного цикла дигидрофолатредуктаза (DHFR) (см. рисунок) [77]. Кроме того, к настоящему времени имеются вполне обоснованные предположения о том, что DHPR может играть определенную роль в поддержании уровня тетрагидрофолата – биологически активной формы фолатов, проникающей через гематоэнцефалтический барьер (ГЭБ) [77]. Это особенно актуально для головного мозга, где у взрослых не представлена (имеется в следовых количествах) DHFR, способная превращать фолаты из пищи (витаминных добавок) в биологически активный тетрагидрофолат. Кроме того, было показано, что 5-метилтетрагидрофолат способен отдавать два атома водорода дигидробиоптерину (ВН2), в результате чего образуется ВН4 и 5, 10-метилентетрагидрофолат – посредством этого процесса фолаты могут играть важную роль в регулировании всех биохимических реакций, зависящих от ВН4. Особенно это важно в тех ситуациях, когда ресинтез ВН4 по основному пути с помощью фермента DHPR по каким-либо причинам нарушен [77].

Таким образом, дефицит ВН4 может быть ассоциирован с дефицитом фолатов независимо от первоначальной причины, что объясняется наличием нескольких точек пересечения ресинтеза ВН4 с циклом обмена фолатов. Экспериментальные и биохимические исследования взаимосвязи фолатов и ВН4 подтверждены клиническими наблюдениями о наличии положительной корреляции между уровнем фолатов и ВН4 у пациентов с депрессией [78]. Вероятно, в аналогичных исследованиях при шизофрении эта корреляция также может подтвердиться.

В генах, контролирующих синтез и ресинтез ВН4, к настоящему времени обнаружено несколько различных мутаций, которые приводят к тяжелым нервно-психическим расстройствам с детства, ГФА. Однако не исключено существование однонуклеотидных полиморфизмов, при которых нарушения синтеза и ресинтеза ВН4 не так выражены, как при мутациях, описанных для ГФА и ФКУ, и, соответственно, фенотипические проявления, не так рано и ярко, возникают, как при ФКУ. Такие однонуклеотидные полиморфизмы в большом количестве обнаружены в генах, кодирующих ферменты биохимического цикла обмена фолатов (не менее 20), и в мета-анализах показана связь некоторых из них с риском шизофрении (например, MTHFR677C > T, при котором фермент метилентетрагидрофолатредуктаза теряет свою активность на 40–60 % нормы, что приводит к развитию гипергомоцистеинемии и дефицита метионина, особенно в условиях недостаточного поступления фолатов с пищей) [37]. Возможно, существование таких полимор-

физмов в генах, участвующих в синтезе/ресинтезе ВН4, а также их ассоциация с шизофренией через некоторое время также будут обнаружены.

Результаты единственного исследования ассоциации полиморфизма в промоторной части гена сепиаптерин-редуктазы с шизофренией отрицательны [79]. Вероятно, малое количество исследований ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов, участвующих в обмене биоптерина, с шизофренией отражает новизну этой темы. При этом у больных шизофренией в префронтальной коре к настоящему времени обнаружен другой генетический фактор, влияющий на работу фермента, участвующего в синтезе ВН4: снижение уровня фактора транскрипции Nurr1 [80], который помимо прочих функций регулирует экспрессию гена ГТФ циклогидролазы I (GTPCH1) [81].

Сведения о роли ВН4 в синтезе основных нейромедиаторов, задействованных в развитии дефицитарной симптоматики шизофрении, внушают определенный оптимизм в отношении возможности коррекции тех симптомов, которые оказывают максимальное влияние на социальное функционирование пациентов и которые практически резистентны к имеющемуся в настоящее время арсеналу психофармакологических средств (негативных и когнитивных). Кроме того, представления о моноаминергическом дефиците при депрессии позволяют предположить, что синтетический ВН4 может оказаться эффективным средством при шизофренической депрессии.

Если гипотеза о роли дефицита ВН4 в этиопатогенезе шизофрении верна, то закономерным выводом из нее будет являться фармакологическое вмешательство – назначение синтетического ВН4 больным шизофренией и оценка на этом фоне динамики симптомов заболевания, что уже предлагалось отдельными учеными [43], однако клинических испытаний до настоящего момента проведено не было. Оптимальными были бы исследования с персонифицированным вмешательством – назначением синтетического биоптерина только тем больным шизофренией, у которых лабораторно подтверждается дефицит биоптерина плазмы. Кроме того, представления о взаимосвязи дефицита ВН4 с дефицитом фолатов могут быть подтверждены в специальных исследованиях с назначением различных форм фолатов больным шизофренией и отслеживанием изменений в уровне ВН4/фенилаланина у пациентов.

Таким образом, ВН4 может оказаться перспективным средством преодоления терапевтической резистентности при шизофрении, эффективным в отношении различных симптомов, в том числе дефицитарных, а также в отношении депрессии при шизофрении, однако для подтверждения этого необходимы специальные исследования. Актуальными остаются вопросы изучения уровня ВН4 в плазме у пациентов с шизофренией, генетических и экзогенных причин, приводящих к дефициту биоптерина при шизофрении; необходима разработка оптимальных методов лабораторного анализа ВН4 плазмы у пациентов, а также методов персонифицированной коррекции этого типа биохимических нарушений у пациентов с шизофренией.

Заключение

Несмотря на то что клозапин является терапией выбора при лечении резистентной шизофрении, до 70 % пациентов не отвечают на адекватные дозы этого препарата. Шизофрения является клинически гетерогенной группой заболеваний с различными факторами этиологии и патогенеза у разных пациентов в результате взаимодействия генетических и средовых механизмов. Для оптимизации коррекции этого расстройства необходимо разработать персонифицированный подход, основанный на изучении молекулярных механизмов развития

шизофрении. Имеющиеся данные о биологической роли птеринон позволяют рассматривать их в качестве потенциальных кандидатов для расширения лекарственного арсенала в случаях терапевтически резистентной шизофрении. При этом важным является обоснование такой тактики преодоления резистентности у конкретного пациента. Изучение генетических факторов, участвующих в обмене птеринон, в рамках такого подхода позволит выделить целевую группу пациентов и максимально приблизиться к пониманию молекулярных механизмов, играющих заметную роль в развитии не только резистентности, но и шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1.. Brenner H.D., Dencker S.I., Goldstein M. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – P. 551–561.
- 2.. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2008. – № 10. – P. 81–86.
- 3.. Kane J.M. Factors which make patients difficult to treat // *British Journal of Psychiatry*. – 1996. – № 169, suppl. 31. – P. 10–14.
- 4.. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // *Русский медицинский журнал*. – 2004. – Т. 12. – № 10. – С. 646–652.
- 5.. Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. М.: Политическая мысль, 2012.
- 6.. Kane J., Marder S.R. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia // *Schizophr Bull* 1993. – № 19. – P. 287–302.
- 7.. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Оленева Е.В., Алфимов П.В. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике*. – М., 2012. – С. 102–117.
- 8.. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45. – P. 789–796.
- 9.. Kinon J., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull.* – 1993. – Vol. 29. – P. 309–314.
- 10.. Kane J.M. Clinical efficacy of clozapine in treatment refractory schizophrenia: an overview. *British Journal of Psychiatry*. – 1992. – № 160, Suppl. 17. – P. 41–45.
- 11.. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 990–999.
- 12.. Pantelis C., Lambert T.J. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia // *Medical Journal of Australia*. – 2003. – Vol. 178, Suppl. – P. 62–66.
- 13.. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 165–182.
- 14.. Sommer I.E., Begemann M.J., Temmerman A., Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review // *Schizophr Bull.* – 2012. – Vol. 38. – P. 1003–1011.
- 15.. Gentile S., Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis // *Drug Saf.* – 2006. – Vol. 29. – P. 303–319; 158.
- 16.. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2014. – № 10. – С. 85–93.
- 17.. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Риск-менеджмент метаболических нарушений при использовании антипсихотиков // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2016. – № 3. – С. 98–102.
- 18.. Kerwin R.W. Management of clozapine-resistant schizophrenia // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 101–106. – DOI: 10.1192/apt.11.2.101
- 19.. Kelly D.L., Conley R.R., Feldman S. et al. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia // *Psychiat Quarterly*. – 2006. – Vol. 77, № 1. – P. 81–95.
- 20.. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков у больных шизофренией, резистентных к терапии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 28–32.
- 21.. Grover S., Chakrabarti S., Hazari N., Avasthi A. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: A retrospective study // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 249. – P. 349–353.
- 1.. Brenner H.D., Dencker S.I., Goldstein M. et al. Defining treatment refractoriness in schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – P. 551–561.
- 2.. Danilov D.S. Terapevticheskaya rezistentnost' pri shizofrenii i biologicheskie metody ee preodoleniya // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2008. – № 10. – P. 81–86.
- 3.. Kane J.M. Factors which make patients difficult to treat // *British Journal of Psychiatry*. – 1996. – № 169, suppl. 31. – P. 10–14.
- 4.. Mosolov S.N. Sovremennaya antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii // *Russkii meditsinskii zhurnal*. – 2004. – Т. 12. – № 10. – С. 646–652.
- 5.. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. M.: Politicheskaya mysl', 2012.
- 6.. Kane J., Marder S.R. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia // *Schizophr Bull* 1993. – № 19. – P. 287–302.
- 7.. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Oleneva E.V., Alfimov P.V. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike*. – М., 2012. – С. 102–117.
- 8.. Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine // *Archives of General Psychiatry*. – 1988. – Vol. 45. – P. 789–796.
- 9.. Kinon J., Kane J., Johns C. et al. Treatment of neuroleptic-resistant schizophrenic relapse. *Psychopharmacol Bull.* – 1993. – Vol. 29. – P. 309–314.
- 10.. Kane J.M. Clinical efficacy of clozapine in treatment refractory schizophrenia: an overview. *British Journal of Psychiatry*. – 1992. – № 160, Suppl. 17. – P. 41–45.
- 11.. Wahlbeck K., Cheine M., Essali A. et al. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 990–999.
- 12.. Pantelis C., Lambert T.J. Managing patients with "treatment-resistant" schizophrenia // *Medical Journal of Australia*. – 2003. – Vol. 178, Suppl. – P. 62–66.
- 13.. Porcelli S., Balzarro B., Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 165–182.
- 14.. Sommer I.E., Begemann M.J., Temmerman A., Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review // *Schizophr Bull.* – 2012. – Vol. 38. – P. 1003–1011.
- 15.. Gentile S., Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literature analysis // *Drug Saf.* – 2006. – Vol. 29. – P. 303–319; 158.
- 16.. Gorobets L.N., Mazo G.E. Neuroendokrinnye disfunktsii pri ispol'zovanii psikhofarmakoterapii: klinika, diagnostika, faktory riska i korrektsiya // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2014. – № 10. – С. 85–93.
- 17.. Mazo G.E., Kibitov A.O. Risk-menedzhment metabolicheskikh narushenii pri ispol'zovanii antipsikhotikov // *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. – 2016. – № 3. – С. 98–102.
- 18.. Kerwin R.W. Management of clozapine-resistant schizophrenia // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 101–106. – DOI: 10.1192/apt.11.2.101
- 19.. Kelly D.L., Conley R.R., Feldman S. et al. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia // *Psychiat Quarterly*. – 2006. – Vol. 77, № 1. – P. 81–95.
- 20.. Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Kombinirovannoe primeneniye EST i atipichnykh antipsikhotikov u bol'nykh shizofreniei, rezistentnykh k terapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2007. – Т. 17, № 4. – С. 28–32.
- 21.. Grover S., Chakrabarti S., Hazari N., Avasthi A. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: A retrospective study // *Psychiatry Research*. – 2017. – Vol. 249. – P. 349–353.

22. Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Прогноз эффективности применения электросудорожной терапии у резистентных к фармакотерапии больных шизофренией и некоторые методические сложности использования шкалы PANSS // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2009. – № 4. – С. 42–45.
23. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
24. Arango C., Garibaldi G., Marder S.R. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 150, № 2–3. – P. 346–352.
25. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004.
26. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капелетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
27. Li P., Snyder GL., Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 16, № 29. – P. 3385–3403.
28. Barch D.M. Pharmacological Strategies for Enhancing Cognition in Schizophrenia // Current Topics in Behavioral Neurosciences. – 2010. – P. 43–96.
29. Мазо Г.Э., Горбачев С.Е. Депрессия при шизофрении: опыт и подходы практических врачей к диагностике и терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 5–15.
30. Мазо Г.Э., Бубнова Ю.С. Депрессия при шизофрении: диагностика и терапия // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 3. – С. 90–93.
31. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Клиника и терапия депрессий при шизофрении // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 172–196.
32. Хасан А., Фалкаи П. и др. Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (WFSBP) // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – Тематический выпуск № 1. – Терапия шизофрении. – С. 3–40.
33. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия имени П.Б. Ганнушкина. – 2002. – № 4. – С. 132–136.
34. Данилов Д.С., Морозова В.Д. Оптимизация лечебного процесса у больных шизофренией, резистентных к антипсихотической терапии // Российский психиатрический журнал. – 2010. – № 4. – С. 75–83.
35. Костюкова А.Б., Мосолов С.Н. Нейровоспалительная гипотеза шизофрении и некоторые новые терапевтические подходы // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 2–8.
36. Мосолов С.Н., Смуглевич А.Б., Незнанов Н.Г. и др. Применение агонистов mGlu2/3 – новый подход к терапии шизофрении: результаты рандомизированного двойного слепого исследования // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 7. – С. 16–23.
37. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis // Asian J Psychiatr. – 2016. – Vol. 20. – P. 41–51.
38. Mudd S.H., Freeman J.M. N-5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and schizophrenia: a working hypothesis // J Psychiatr Res. – 1974. – Vol. 11. – P. 259–262.
39. Roffman J.L., Lambert J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B 12 Supplementation in Schizophrenia // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70, № 5. – P. 481.
40. Brown H.E., Roffman J.L. Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 611–622.
41. Жиляева Т.В., Сергеева А.В., Касимова Л.Н., Благонравова А.С. Динамика когнитивных функций на фоне аугментации терапии фолатами у пациентов с шизофренией, носителей полиморфизма гена MTHFR677C>T: пилотное исследование // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 147–153.
42. Kure S., Hou D.C., Ohura T. et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency // J Pediatr. – 1999. – Vol. 135. – P. 375–378.
43. Okusaga O.O. 6R-L-erythro-5, 6, 7, 8-tetrahydrobiopterin (BH4): A potential treatment for all symptom domains of schizophrenia // Medical Hypotheses. – 2014. – Vol. 82, № 3. – P. 395–397.
44. Bonafé L., Thöny B., Penzien J.M., Czarnecki B., Blau N. Mutations in the Sepiapterin Reductase Gene Cause a Novel Tetrahydrobiopterin-Dependent Monoamine-Neurotransmitter Deficiency without Hyperphenylalaninemia // The American Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 69, № 2. – P. 269–277.
45. Blau N., Thöny B., Cotton R.G.H. et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines // The metabolic and molecular bases of inherited disease. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 1725–1776.
46. Kaufman S. Tetrahydrobiopterin. Basic biochemistry and role in human disease. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997.
22. Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Prognostic effectiveness of electroconvulsive therapy in patients resistant to pharmacotherapy of schizophrenia and some methodological difficulties of using PANSS // Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. – 2009. – № 4. – S. 42–45.
23. Mosolov S.N. Some actual theoretical problems of diagnosis, classification, neurobiology and therapy of schizophrenia: comparison of foreign and domestic approaches // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
24. Arango C., Garibaldi G., Marder S.R. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 150, № 2–3. – P. 346–352.
25. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogenez shizofrenii: rukovodstvo dlya vrachei / pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004.
26. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 11–61.
27. Li P., Snyder GL., Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 16, № 29. – P. 3385–3403.
28. Barch D.M. Pharmacological Strategies for Enhancing Cognition in Schizophrenia // Current Topics in Behavioral Neurosciences. – 2010. – P. 43–96.
29. Mazo G.E., Gorbachev S.E. Depressiya pri shizofrenii: opyt i podkhody prakticheskikh vrachei k diagnostike i terapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2009. – T. 19, № 4. – S. 5–15.
30. Mazo G.E., Bubnova Yu.S. Depressiya pri shizofrenii: diagnostika i terapiya // Zhurnal neurologii i psikiatrii. – 2013. – № 3. – S. 90–93.
31. Maslenikov N.V., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Klinika i terapiya depressii pri shizofrenii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike / Pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 172–196.
32. Khasan A., Falkai P. i dr. Rukovodstvo po biologicheskoi terapii shizofrenii Vsemirnoi federatsii obshchestv biologicheskoi psikiatrii (WFSBP) // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – Tematicheskii vypusk № 1. – Terapiya shizofrenii. – S. 3–40.
33. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya imeni P.B. Gannushkina. – 2002. – № 4. – S. 132–136.
34. Danilov D.S., Morozova V.D. Optimizatsiya lechebnogo protsessa u bol'nykh shizofreniei, rezistentnykh k antipsikhoticheskoi terapii // Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal. – 2010. – № 4. – S. 75–83.
35. Kostyukova A.B., Mosolov S.N. Neirovospalitel'naya gipoteza shizofrenii i nekotorye novye terapevticheskie podkhody // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv. – 2013. – № 4. – S. 2–8.
36. Mosolov S.N., Smulevich A.B., Neznakov N.G. i dr. Primenenie agonistov mGlu2/3 – novyi podkhod k terapii shizofrenii: rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo issledovaniya // Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. – 2010. – T. 110, № 7. – S. 16–23.
37. Yadav U., Kumar P., Gupta S., Rai V. Role of MTHFR C677T gene polymorphism in the susceptibility of schizophrenia: An updated meta-analysis // Asian J Psychiatr. – 2016. – Vol. 20. – P. 41–51.
38. Mudd S.H., Freeman J.M. N-5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and schizophrenia: a working hypothesis // J Psychiatr Res. – 1974. – Vol. 11. – P. 259–262.
39. Roffman J.L., Lambert J.S., Achtyes E. et al. Randomized Multicenter Investigation of Folate Plus Vitamin B 12 Supplementation in Schizophrenia // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70, № 5. – P. 481.
40. Brown H.E., Roffman J.L. Vitamin Supplementation in the Treatment of Schizophrenia // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, № 7. – P. 611–622.
41. Zhilyaeva T.V., Sergeeva A.V., Kasimova L.N., Blagoravova A.S. Dinamika kognitivnykh funktsii na fone augmentatsii terapii folatami u patsientov s shizofreniei, nositelei polimorfizma gena MTHFR677C>T: pilotnoe issledovanie // Sovremennye tekhnologii v meditsine. – 2015. – T. 7, № 4. – S. 147–153.
42. Kure S., Hou D.C., Ohura T. et al. Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency // J Pediatr. – 1999. – Vol. 135. – P. 375–378.
43. Okusaga O.O. 6R-L-erythro-5, 6, 7, 8-tetrahydrobiopterin (BH4): A potential treatment for all symptom domains of schizophrenia // Medical Hypotheses. – 2014. – Vol. 82, № 3. – P. 395–397.
44. Bonafé L., Thöny B., Penzien J.M., Czarnecki B., Blau N. Mutations in the Sepiapterin Reductase Gene Cause a Novel Tetrahydrobiopterin-Dependent Monoamine-Neurotransmitter Deficiency without Hyperphenylalaninemia // The American Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 69, № 2. – P. 269–277.
45. Blau N., Thöny B., Cotton R.G.H. et al. Disorders of tetrahydrobiopterin and related biogenic amines // The metabolic and molecular bases of inherited disease. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 1725–1776.
46. Kaufman S. Tetrahydrobiopterin. Basic biochemistry and role in human disease. – Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997.

47. Koshimura K., Miwa S., Lee K. et al. Enhancement of dopamine release in vivo from the rat striatum by dialytic perfusion of 6R-L-erythro-5, 6, 7, 8-tetrahydrobiopterin // *J Neurochem.* – 1990. – Vol. 54. – P. 1391–1397.
48. Mataga N., Imamura K., Watanabe Y. 6R-tetrahydrobiopterin perfusion enhances dopamine, serotonin, and glutamate outputs in dialysate from rat striatum and frontal cortex // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 551. – P. 64–71.
49. Koshimura K., Miwa S., Watanabe Y. Dopaminereleasing action of 6R-L-erythro-tetrahydrobiopterin: analysis of its action site using sepiapterin // *J Neurochem.* – 1994. – Vol. 63. – P. 649–654.
50. Watanabe Y., Mataga N., Imamura K. et al. Tetrahydrobiopterin and dopamine release // *Jpn J Psychiatry Neurol.* – 1991. – Vol. 45. – P. 513–514.
51. Sumi-Ichinose C., Urano F., Kuroda R. et al. Catecholamines and serotonin are differently regulated by tetrahydrobiopterin: a study from 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase knockout mice // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 41150–41160.
52. Laruelle M. The second revision of the dopamine theory of schizophrenia: implications for treatment and drug development // *Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74. – P. 80–81.
53. Stevens J. An anatomy of schizophrenia? // *Arch Gen Psychiatry.* – 1973. – Vol. 29. – P. 177–189.
54. Choi Y.K., Tarazi F.I. Alterations in dopamine and glutamate neurotransmission in tetrahydrobiopterin deficient spr-/mice: relevance to schizophrenia // *BMB Rep.* – 2010. – Vol. 43. – P. 593–598.
55. Halberstadt A.L., Geyer M.A. Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1–16.
56. Garay R.P., Bourin M., de Paillette E. et al. Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Investigational Drugs.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 159–170.
57. Snyder S.H., Ferris C.D. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1738–1751.
58. Kiss J.P. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 52. – P. 459–466.
59. Prast H., Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function // *Prog Neurobiol.* – 2001. – Vol. 64. – P. 51–68.
60. Schuman E.M., Madison D.V. Nitric oxide and synaptic function // *Annu Rev Neurosci.* – 1994. – Vol. 17. – P. 153–183.
61. Segieth J., Getting S.J., Biggs C.S. Nitric oxide regulates excitatory amino acid release in a biphasic manner in freely moving rats // *Neurosci Lett.* – 1995. – Vol. 200. – P. 101–104.
62. Garthwaite J., Garthwaite G., Palmer R.M. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices // *Eur J Pharmacol.* – 1989. – Vol. 172. – P. 413–416.
63. Bernstein H.G., Bogerts B., Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – P. 69–86.
64. Ramirez J., Garnica R., Boll M.-C. et al. Low concentration of nitrite and nitrate in cerebrospinal fluid from schizophrenic patients; a pilot study // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 86. – P. 357–361.
65. Coyle J.T. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis // *Cell Mol Neurobiol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 365–384.
66. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1367–1377.
67. Goff D.C. Glutamate receptors in schizophrenia and antipsychotic drugs // *Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotic medications* / Ed. by M.S. Lidow. – New York: CRC Press, 2000. – P. 121–136.
68. Rao M.L., Gross G., Strebel B. et al. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naïve, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects // *Psychiatry Res.* – 1990. – Vol. 34. – P. 243–257.
69. Okusaga O., Muravitskaja O., Fuchs G. et al. Elevated levels of plasma phenylalanine in schizophrenia: a guanosine triphosphate cyclohydrolase-1 metabolic pathway abnormality? // *Plos One.* – 2014. – 9:e85945. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085945>
70. Bilder D.A., Burton B.K., Coon H. et al. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria // *Mol Genet Metab.* – 2013. – Vol. 108. – P. 155–160.
71. Miller B.J., Culpepper N., Rapaport M.H. C-reactive protein levels in schizophrenia // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2013. – Vol. 21. – P. 1–22.
72. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // *Curr Drug Metab.* – 2002. – Vol. 3. – P. 175–187.
73. Schmidt T.S., McNeill E., Douglas G. et al. Tetrahydrobiopterin supplementation reduces atherosclerosis and vascular inflammation in apolipoprotein E knockout mice // *Clin Sci (Lond).* – 2010. – Vol. 119. – P. 131–142.
74. Garbutt J.C., van Kammen D.P., Levine R.A. et al. Cerebrospinal fluid hydroxylase cofactor in schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 1982. – Vol. 6. – P. 145–151.
75. Leeming R.J., Blair J.A., Melikian V. et al. Biopterin derivatives in human body fluids and tissues // *J Clin Pathol.* – 1976. – Vol. 29. – P. 444–451.
47. Koshimura K., Miwa S., Lee K. et al. Enhancement of dopamine release in vivo from the rat striatum by dialytic perfusion of 6R-L-erythro-5, 6, 7, 8-tetrahydrobiopterin // *J Neurochem.* – 1990. – Vol. 54. – P. 1391–1397.
48. Mataga N., Imamura K., Watanabe Y. 6R-tetrahydrobiopterin perfusion enhances dopamine, serotonin, and glutamate outputs in dialysate from rat striatum and frontal cortex // *Brain Res.* – 1991. – Vol. 551. – P. 64–71.
49. Koshimura K., Miwa S., Watanabe Y. Dopaminereleasing action of 6R-L-erythro-tetrahydrobiopterin: analysis of its action site using sepiapterin // *J Neurochem.* – 1994. – Vol. 63. – P. 649–654.
50. Watanabe Y., Mataga N., Imamura K. et al. Tetrahydrobiopterin and dopamine release // *Jpn J Psychiatry Neurol.* – 1991. – Vol. 45. – P. 513–514.
51. Sumi-Ichinose C., Urano F., Kuroda R. et al. Catecholamines and serotonin are differently regulated by tetrahydrobiopterin: a study from 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase knockout mice // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 41150–41160.
52. Laruelle M. The second revision of the dopamine theory of schizophrenia: implications for treatment and drug development // *Biol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 74. – P. 80–81.
53. Stevens J. An anatomy of schizophrenia? // *Arch Gen Psychiatry.* – 1973. – Vol. 29. – P. 177–189.
54. Choi Y.K., Tarazi F.I. Alterations in dopamine and glutamate neurotransmission in tetrahydrobiopterin deficient spr-/mice: relevance to schizophrenia // *BMB Rep.* – 2010. – Vol. 43. – P. 593–598.
55. Halberstadt A.L., Geyer M.A. Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1–16.
56. Garay R.P., Bourin M., de Paillette E. et al. Potential serotonergic agents for the treatment of schizophrenia // *Expert Opinion on Investigational Drugs.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 159–170.
57. Snyder S.H., Ferris C.D. Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance // *Am J Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1738–1751.
58. Kiss J.P. Role of nitric oxide in the regulation of monoaminergic neurotransmission // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 52. – P. 459–466.
59. Prast H., Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function // *Prog Neurobiol.* – 2001. – Vol. 64. – P. 51–68.
60. Schuman E.M., Madison D.V. Nitric oxide and synaptic function // *Annu Rev Neurosci.* – 1994. – Vol. 17. – P. 153–183.
61. Segieth J., Getting S.J., Biggs C.S. Nitric oxide regulates excitatory amino acid release in a biphasic manner in freely moving rats // *Neurosci Lett.* – 1995. – Vol. 200. – P. 101–104.
62. Garthwaite J., Garthwaite G., Palmer R.M. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices // *Eur J Pharmacol.* – 1989. – Vol. 172. – P. 413–416.
63. Bernstein H.G., Bogerts B., Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2005. – Vol. 78. – P. 69–86.
64. Ramirez J., Garnica R., Boll M.-C. et al. Low concentration of nitrite and nitrate in cerebrospinal fluid from schizophrenic patients; a pilot study // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 86. – P. 357–361.
65. Coyle J.T. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis // *Cell Mol Neurobiol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 365–384.
66. Goff D.C., Coyle J.T. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1367–1377.
67. Goff D.C. Glutamate receptors in schizophrenia and antipsychotic drugs // *Neurotransmitter receptors in actions of antipsychotic medications* / Ed. by M.S. Lidow. – New York: CRC Press, 2000. – P. 121–136.
68. Rao M.L., Gross G., Strebel B. et al. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naïve, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects // *Psychiatry Res.* – 1990. – Vol. 34. – P. 243–257.
69. Okusaga O., Muravitskaja O., Fuchs G. et al. Elevated levels of plasma phenylalanine in schizophrenia: a guanosine triphosphate cyclohydrolase-1 metabolic pathway abnormality? // *Plos One.* – 2014. – 9:e85945. URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085945>
70. Bilder D.A., Burton B.K., Coon H. et al. Psychiatric symptoms in adults with phenylketonuria // *Mol Genet Metab.* – 2013. – Vol. 108. – P. 155–160.
71. Miller B.J., Culpepper N., Rapaport M.H. C-reactive protein levels in schizophrenia // *Clin Schizophr Relat Psychoses.* – 2013. – Vol. 21. – P. 1–22.
72. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation // *Curr Drug Metab.* – 2002. – Vol. 3. – P. 175–187.
73. Schmidt T.S., McNeill E., Douglas G. et al. Tetrahydrobiopterin supplementation reduces atherosclerosis and vascular inflammation in apolipoprotein E knockout mice // *Clin Sci (Lond).* – 2010. – Vol. 119. – P. 131–142.
74. Garbutt J.C., van Kammen D.P., Levine R.A. et al. Cerebrospinal fluid hydroxylase cofactor in schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 1982. – Vol. 6. – P. 145–151.
75. Leeming R.J., Blair J.A., Melikian V. et al. Biopterin derivatives in human body fluids and tissues // *J Clin Pathol.* – 1976. – Vol. 29. – P. 444–451.

76. Richardson M.A., Read L.L., Taylor Clelland C.L. et al. Evidence for a Tetrahydrobiopterin Deficit in Schizophrenia // Neuropsychobiology. – 2005. – Vol. 52. – P. 190–201.
77. Kaufman S. Some metabolic relationships between biopterin and folate: Implications for the methyl trap hypothesis? // Neurochemical Research. – 1991. – Vol. 16, № 9. – P. 1031–1036.
78. Coppen A., Swade C., Jones S.A. et al. Depression and tetrahydrobiopterin: The folate connection // Journal of Affective Disorders. – 1989. – Vol. 16, № 2–3. – P. 103–107.
79. Fu J., Ma G., Mai H. et al. Association study of sepiapterin reductase gene promoter polymorphisms with schizophrenia in a Han Chinese population // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2015. – 2793 p. – DOI: 10.2147/ndt.s92986
80. Xing G., Zhang L., Russell S., Post R. Reduction of dopamine-related transcription factors Nurr1 and NGFI-B in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorders // Schizophr Res. – 2006. – Vol. 84. – P. 36–56.
81. Gil M., McKinney C., Lee M.K. et al. Regulation of GTP cyclohydrolase I expression by orphan receptor Nurr1 in cell culture and in vivo // Journal of Neurochemistry. – 2006. – Vol. 101, № 1. – P. 142–150.
76. Richardson M.A., Read L.L., Taylor Clelland C.L. et al. Evidence for a Tetrahydrobiopterin Deficit in Schizophrenia // Neuropsychobiology. – 2005. – Vol. 52. – P. 190–201.
77. Kaufman S. Some metabolic relationships between biopterin and folate: Implications for the methyl trap hypothesis? // Neurochemical Research. – 1991. – Vol. 16, № 9. – P. 1031–1036.
78. Coppen A., Swade C., Jones S.A. et al. Depression and tetrahydrobiopterin: The folate connection // Journal of Affective Disorders. – 1989. – Vol. 16, № 2–3. – P. 103–107.
79. Fu J., Ma G., Mai H. et al. Association study of sepiapterin reductase gene promoter polymorphisms with schizophrenia in a Han Chinese population // Neuropsychiatric Disease and Treatment. – 2015. – 2793 p. – DOI: 10.2147/ndt.s92986
80. Xing G., Zhang L., Russell S., Post R. Reduction of dopamine-related transcription factors Nurr1 and NGFI-B in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorders // Schizophr Res. – 2006. – Vol. 84. – P. 36–56.
81. Gil M., McKinney C., Lee M.K. et al. Regulation of GTP cyclohydrolase I expression by orphan receptor Nurr1 in cell culture and in vivo // Journal of Neurochemistry. – 2006. – Vol. 101, № 1. – P. 142–150.

Pterins as potential treatment to overcome therapeutic resistance in schizophrenia

T.V. Zhilyaeva¹, V.I. Larionova², G.E. Mazo³

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

² North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY:

The article presents an overview of contemporary literature on the optimization of schizophrenia treatment: the concept of therapeutic resistance in schizophrenia is presented with a short excursus into the history of the development of this problem; the main difficulties in the therapy of negative, cognitive and depressive symptoms of the disease are highlighted; brief information on the search for new methods of treatment optimization in schizophrenia is presented, followed by an emphasis on contemporary data on pterins (folates and tetrahydrobiopterin) as potential methods of optimization of treatment and overcoming the therapeutic resistance in schizophrenia, taking into account the personified approach in the treatment of this disorder. The review presents the main mechanisms of the pathogenesis of schizophrenia, in the realization of which the folate and tetrahydrobiopterin deficiency can participate, a number of biochemical and genetic markers of the impairment of pterin metabolism, found in patients with schizophrenia, as well as the results of folate interventional studies in schizophrenia. Based on the literature data presented, it seems reasonable to consider folates and tetrahydrobiopterin as promising means of personalized correction of resistant schizophrenia, as well as negative, cognitive and affective symptoms of this disorder, which require further study.

KEY WORDS: schizophrenia; tetrahydrobiopterin; folates; therapeutic resistance

CONTACT: bizet@inbox.ru

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ "О защите персональных данных" от 27 июля 2006 г. Дата _____ Подпись _____ Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					