

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия

С.Н. Мосолов^{✉1,2}, Е.Ю. Федорова¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Биполярное расстройство (БР) – одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое характеризуется чередованием эпизодов мании/гипомании и депрессии, а также возможностью развития смешанных состояний. Правильная и своевременная диагностика БР важна не только в связи с наличием высокого суицидального риска, но и в связи с предрасположенностью больных с БР к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Риск возникновения ССЗ при БР выше, чем при других психических расстройствах.

Материалы и методы. Проведена выборочная оценка существующих на данный момент исследований, сфокусированных на патофизиологической взаимосвязи БР и ССЗ. Поиск проводился в базах PubMed и eLIBRARY по следующим ключевым словам: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, biological mediators.

Результаты. Существует несколько биологических факторов, подтверждающих наличие общих патогенетических звеньев при БР и ССЗ. Наибольший интерес из них представляют такие биологические маркеры, как воспаление, оксидативный стресс и мозговой нейротрофический фактор. Нейровизуализационные методы также показали близкие структурные изменения головного мозга при БР и ССЗ. Имеются данные об эффективности применения статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с БР для снижения сердечно-сосудистых факторов риска.

Обсуждение. При БР имеется повышенная предрасположенность к развитию ССЗ. Необходимо учитывать особенности течения БР и проводить активный мониторинг и профилактические мероприятия для снижения риска развития жизнеугрожающих ССЗ. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска биологических факторов риска, общих для БР и ССЗ.

Ключевые слова: биполярное расстройство, сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, окислительный стресс, воспаление, нейротрофический фактор головного мозга

Для цитирования: Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Биологические факторы и терапия. Терапевтический архив. 2022;94(4):579–583. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201455

REVIEW

The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Biological factors and therapy

Sergey N. Mosolov^{✉1,2}, Elizaveta Yu. Fedorova¹

¹Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Bipolar disorder (BD) is one of the most common mental disorders characterized by alternating episodes of mania/hypomania and depression, as well as the possibility of developing mixed conditions. Correct and timely diagnosis of BD is important due to the presence of a high suicidal risk and a high predisposition to the development of cardiovascular disease (CVD). The risk of CVD is higher in BD than in other mental disorders.

Materials and methods. A sample assessment was made of current studies focusing on the vascular-bipolar link. The search was carried out in the PubMed and eLIBRARY databases for the following keywords: bipolar disorder, psychopharmacology, cardiovascular disease, biological mediators.

Results. There are several biological factors which explain the close association and common pathogenetic mechanisms of BD and CVD. The most interesting of them are inflammation, oxidative stress, and brain-derived neurotrophic factor. Neuroimaging methods have shown similar structural brain changes in people with BD and with CVD. There is some evidence of the efficacy of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors in reducing cardio-vascular risk factors in BD patients.

Conclusion. The predisposition of patients of BD to CVD is beyond doubt. It is necessary to consider the peculiarities of the course of BD and conduct active monitoring and preventive measures to reduce the risk of developing life-threatening CVDs. Further research focused on the pathogenetic relationship between BD and CVD could provide more insight into this area.

Keywords: bipolar disorder, cardiovascular diseases, biological markers, oxidative stress, inflammation, brain-derived neurotrophic factor

For citation: Mosolov SN, Fedorova EYu. The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Biological factors and therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(4):579–583. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201455

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мосолов Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. ота. терапии психических заболеваний Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», зав. каф. психиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Правления Московского отделения Российского общества психиатров, президент Российского общества биологической психиатрии. Тел.: +7(916)127-78-64; e-mail: profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

✉ **Sergey N. Mosolov.** E-mail: profmosolov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5749-3964

Введение

Биполярное расстройство (БР) – одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое характеризуется чередованием эпизодов мании/гипомании и депрессии, а также возможностью развития смешанных состояний, в которых сосуществуют симптомы того и другого полюса [1]. Как в нашей стране, так и за рубежом существуют серьезные сложности со своевременной диагностикой БР: у 35% пациентов данный диагноз устанавливается только через 10 лет динамического наблюдения у врачей-психиатров [2, 3]. Наиболее характерные диагностические ошибки наблюдаются в случае пациентов с БР 2-го типа, которое характеризуется отсутствием развернутых маниакальных состояний и превалированием депрессивных эпизодов. Таким больным часто устанавливается диагноз рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) в связи с тем, что симптомы гипомании не выявляются и не рассматриваются как болезненные [4, 5]. Для выявления гипоманиакальных/маниакальных симптомов разработано несколько скрининговых шкал и опросников [6, 7]. В нашей стране как дополнительный инструмент можно использовать валидированную русскоязычную версию опросника HCL-32 [8].

Правильная и своевременная диагностика БР важна не только в связи с наличием высокого суицидального риска [8], но также в связи с предрасположенностью больных с БР к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9]. Смертность этих пациентов от сосудистой патологии серьезно недооценивается. БР не является уникальным психическим расстройством в отношении повышенного риска развития ССЗ, однако степень этого риска выше и ранние проявления сосудистых нарушений встречаются чаще, чем при других психических заболеваниях. Например, распространенность сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) при БР выше по сравнению с пациентами, страдающими РДР [10]. Более того, частота развития сосудистой патологии выше у ближайших родственников больных БР, что приводит к мысли о возможной генетической связи этих расстройств и особой уязвимости пациентов с БР к развитию ССЗ. В первой части настоящего обзора были рассмотрены клинико-социальные факторы взаимодействия этих патологий [11], в настоящей статье фокус сделан на биологических факторах и терапии.

Воспаление, окислительный стресс и нейротрофический фактор головного мозга

На данный момент существует несколько исследований, которые подтверждают наличие общих патологических звеньев при БР и ССЗ. Наибольший интерес представляют такие биологические маркеры, как воспаление, окислительный стресс и нейротрофический фактор головного мозга (BDNF).

Предполагаемые механизмы связи между аффективными расстройствами и воспалением включают в себя резистентность к глюкокортикоидам, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушение метаболизма нейротрансмиттеров, активацию астроцитов и микроглии, повреждение и дегенерацию нейронов, а также снижение нейротрофической поддержки [12, 13]. Несколько метаанализов подтверждают, что периферические провоспалительные цитокины повышены как в маниакальных – интерлейкины (ИЛ)-2, 4 и 6, – так и в депрессивных

фазах (ИЛ-4) заболевания, но не в интермиссиях [14, 15]. Известно, что другие маркеры воспаления, такие, например, как С-реактивный белок, могут быть повышены при обострениях БР и являются дополнительными факторами риска ССЗ без оценки по шкале Фремингема [16].

Окислительный стресс, отражающий дисбаланс между окислителями и антиоксидантами, также влияет на функцию сосудов и развитие атеросклероза – частой причины развития ССЗ [17, 18]. Взаимодействие активных форм кислорода с оксидом азота способствует развитию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является предвестником атеросклероза и метаболических нарушений, включая диабет, дислипидемию и гипертензию [19]. Эти эффекты частично могут быть связаны с общей генетической восприимчивостью к окислительному стрессу и ССЗ [20]. У больных с БР неоднократно показано повышение активности маркеров периферического окислительного стресса в острых фазах заболевания [21, 22].

Известно, что при ишемической болезни сердца понижен уровень BDNF и повышен уровень фактора Виллебранда (гликопротеин плазмы крови, играющий важную роль в гемостазе) как показателя эндотелиальной дисфункции. Низкий уровень BDNF и высокий уровень фактора Виллебранда связаны с неблагоприятным течением ССЗ при 12-месячном наблюдении больных с БР [23]. Уровни BDNF в сыворотке крови обратно коррелировали с сердечно-сосудистой смертностью в проспективном исследовании 3687 пациентов с БР с оценкой риска по шкале Фремингема [24]. Даже у молодых людей с БР снижение BDNF в крови связано с сосудистой дисфункцией [25]. Уменьшение защитного эффекта BDNF может быть причиной повреждения эндотелия и преждевременного апоптоза эндотелиальных клеток [26]. Известно, что замещение валлина на метионин в молекуле BDNF при полиморфизме кодона 66 (val66met) ассоциировано со снижением защитной функции BDNF у детей, подростков и взрослых с ранним началом БР и может сопровождаться морфометрическими и метаболическими нарушениями префронтальной коры головного мозга [27]. Метарегрессионный анализ контролируемых исследований с определением уровня BDNF в плазме крови, охватывающий 548 пациентов с БР, показал достоверное снижение фактора с высокими размерами эффекта (ES) для мании (ES 0,81) и депрессии (ES 0,97) и умеренное его снижение в эутичном периоде (ES 0,20) [28].

Структурные изменения головного мозга

Для определения патогенетических причин развития психических расстройств и их связи с другими заболеваниями в последние годы большое внимание уделяется возможности использования методов нейровизуализации головного мозга. Проведено несколько исследований, которые направлены на выявление связи ССЗ с БР. Одной из мишеней стало определение с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) гиперинтенсивности в глубоких отделах белого вещества головного мозга, которая также известна как лейкоариоз – цереброваскулярное заболевание, характеризующееся очаговыми поражениями мелких сосудов в белом веществе головного мозга и являющееся предиктором развития инсульта и деменции [29]. Метаанализ 27 исследований выявил статистически достоверное увеличение частоты развития лейкоареоза у пациентов с БР по сравне-

нию с контрольной группой (отношение шансов – ОШ 3,2, 95% доверительный интервал – ДИ 2,2–4,5) [30]. Причем эти показатели оказались выше при БР, чем при других психических расстройствах, таких как РДР (ОШ 1,6, 95% ДИ 0,9–2,7) и шизофрения (ОШ 1,5, 95% ДИ 0,9–2,7) [30].

Нейровизуализационные исследования также подтвердили роль некоторых ССФР в развитии структурных изменений головного мозга у пациентов с БР. Так, в выборке больных с БР с первым маниакальным эпизодом и избыточной массой тела отмечалось снижение объема белого вещества головного мозга в лобных и височных долях, в подкорковом белом веществе и нарушение целостности височно-теменно-затылочного белого вещества по сравнению с пациентами с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [31, 32]. Также у больных с БР обнаружено снижение объема серого вещества мозга с повышенным ИМТ на ранних стадиях заболевания [32]. Единственное на сегодняшний день проспективное исследование показало, что у пациентов с первым эпизодом мании и клинически значимым увеличением массы тела ($\geq 7\%$ от исходной массы тела) в течение 12 мес наблюдалась значительно большая потеря объема белого вещества в левой передней поясной извилине, орбитофронтальной коре и средней височной извилине [33].

Не менее важным паттерном структурных изменений является церебральный кровоток (ЦК), который является индикатором хорошего функционирования головного мозга и имеет обратно пропорциональную связь с гиперинтенсивностью сигнала белого вещества головного мозга и кардио-метаболическими факторами риска [34]. Недавний систематический обзор выявил 33 сравнительных исследования ЦК, включавших в общей сложности 508 больных с БР и 538 здоровых лиц [35]. Измерения ЦК проводили с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, МРТ со спинным маркированием артериальной крови и перфузионно-взвешенной МРТ. У большинства пациентов с БР во время эпизодов депрессии или мании обнаружено снижение ЦК в лобной и срединной областях по сравнению со здоровыми добровольцами [36], но в некоторых исследованиях эти данные не подтвердились [37]. В исследованиях с применением когнитивных и/или эмоциональных нагрузок у больных с БР обнаружено снижение ЦК в медиальной лобной коре [38]. Большинство исследований, в которых оценивали ЦК при биполярной и униполярной депрессии, не обнаружили существенных различий, однако одно небольшое исследование с использованием анализа распознавания образов показало, что снижение ЦК в передней поясной извилине с точностью до 81% (чувствительность 83%, специфичность 78%) чаще наблюдалось у женщин с РДР [39].

Таким образом, выявлено несколько общих между БР и ССЗ предполагаемых патогенетических механизмов и биологических факторов риска, однако до конца не установлены их взаимодействия и временные отношения.

Лекарственная терапия

Двусторонняя связь между различными клиническими и лабораторными показателями ССЗ и БР может отражать глубокие патофизиологические процессы взаимодействия, что отчасти подтверждается перекрестной эффективностью лекарственных препаратов при этих заболеваниях. Наибольший интерес в этом отношении представляет применение статинов, ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА-редуктазы, которые изучались для предотвращения и/или лечения депрессии за счет снижения ими негативных последствий воспаления и повышенного уров-

ня липопротеинов низкой плотности [40, 41]. Метаанализ 3 небольших клинических исследований ($n=165$) терапии депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина в комбинации со статинами показал положительный результат: СРС (стандартизованное различие средних) при 95% ДИ 0,73 [42]. Но более обширный метаанализ исследований статинов как средства аугментации (7 рандомизированных клинических исследований – РКИ, $n=2105$) не выявил значимого влияния на психическое состояние, хотя и показал некоторое улучшение в отношении депрессивных симптомов (СРС 0,43) [43]. Определенный интерес представляет также использование при БР некоторых антигипертензивных средств. Метаанализ 6 РКИ верапамила при маниакальных состояниях не показал какой-либо существенной пользы [44], а метаанализ 11 РКИ обнаружил незначительный (СРС $\leq 0,15$) положительный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина на психическое состояние [45], однако ИАПФ связаны с более низким риском госпитализации из-за обострений аффективных расстройств [46]. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Известно, что нормотимические и антипсихотические средства, которые являются базовой терапией БР, зачастую приводят к повышению ИМТ и увеличивают ССФР [47, 48]. Литий ассоциируется с увеличением массы тела, но, вероятно, в меньшей степени, чем вальпроаты или антипсихотики [48, 49]. Известно, что прием антипсихотиков II поколения (АВП) способствует повышению ИМТ и развитию метаболического синдрома у больных шизофренией [50]. Подобные исследования при БР на данный момент ограничены. Но учитывая расширение показаний АВП в рамках современных подходов в лечении БР, развитие метаболического синдрома при их применении может повышать риск развития ССЗ и требует регулярного мониторинга клинической ситуации. С другой стороны, выявлено, что АВП обладают плейотропными свойствами и могут подавлять реакцию системного воспаления в связи с высвобождением оксида азота, гомеостазом кальция и другими механизмами, что в результате может уменьшать риск развития ССЗ [51]. Также нужно отметить высокую частоту полипрагмазии при БР и значительную вероятность развития лекарственных взаимодействий [52].

Заключение

Взаимоотношение ССЗ и БР носит многофакторный системный характер, вероятно, базирующийся на общей генетической уязвимости. Многие системные биологические медиаторы, связанные, например, с процессами воспаления и оксидативным стрессом, перекрестно участвуют в патогенезе обоих заболеваний. Современные нейровизуализационные исследования обнаружили связь ССФР со структурными изменениями головного мозга у больных с БР. Поэтому будущие исследования должны быть сфокусированы на выявлении потенциальных биомаркеров прогрессирования ССЗ при БР. Необходима разработка общей биосигнатуры с конвергированием информации различных научных направлений (геномика, нейровизуализация, молекулярная нейробиология, нейрофизиология, нейроэндокринология, иммунология, нейропсихология, трансомилогические клинико-биометрические данные и др.). Важная роль в этом принадлежит развитию точной медицины и персонализированному подходу к лечению больного, предусматривающий учет индивидуальной вариативности генов, окружающей среды и жизненного стиля.

В настоящее время нет убедительных данных, что высокий риск развития ССЗ у пациентов с БР напрямую связан с длительным приемом психофармакотерапии. Существуют некоторые данные об эффективности применения статинов и ИАПФ у больных с БР для снижения ССФР, однако этих результатов пока недостаточно, чтобы рекомендовать их в психиатрической практике. Кроме того, присоединение нового медикаментозного средства повышает риск возникновения лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Таким образом, БР является сложным для диагностики психическим расстройством, больные с которым нуждаются в постоянном наблюдении со стороны не только психиатров, но и врачей общего профиля для снижения риска развития угрожающих жизни ССЗ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АВП – антипсихотики II поколения
БР – биполярное расстройство
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОШ – отношение шансов
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

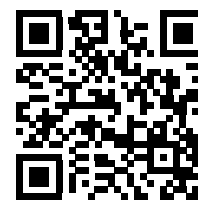
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СРС – стандартизованное различие средних при 95% доверительном интервале
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССФР – сердечно-сосудистые факторы риска
ЦК – церебральный кровоток
BDNF – нейротрофический фактор головного мозга
ES – размер эффекта

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Психиатрия: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского и др. М.: ГЕОТАР Медицина, 2012 [Psikhiatriia: natsional'noe rukovodstvo. Kratкое izdanie. Pod red. TB Dmitrievoi, NG Neznanova, UA Aleksandrovskogo. Moscow, Geotar Medicina. 2012 (in Russian)].
2. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord.* 1994;31(4):281-94. DOI:10.1016/0165-0327(94)90104-X
3. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(2):161-74.
4. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011. 68(8):791-8. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.87
5. Mosolov S, Ushkalova A, Kostyukova E, et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disord.* 2014;16(4):389-99. DOI:10.1111/bdi.12192
6. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88:217-33. DOI:10.1016/j.jad.2005.05.0111.
7. Solomon DA, Leon AC, Maser JD, et al. Distinguishing bipolar major depression from unipolar major depression with the screening assessment of depression-polarity (SAD-P). *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):434-42. DOI:10.4088/JCP.v67n0315
8. Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Validation of the Russian version of the hypomania checklist (HCL-32) for the detection of bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *J Affect Disord.* 2014;155(1):90-5. DOI:10.1016/j.jad.2013.10.029
9. Osby U, Westman J, Hallgren J, et al. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010. *Eur J Public Health.* 2016;26:867-71. DOI:10.1093/eurpub/ckv245
10. Goldstein BI, Fagioli A, Houck P, et al. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord.* 2009;11:657-62. DOI:10.1111/j.1399-5618.2009.00735.x
11. Мосолов С.Н., Федорова Е.Ю. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при биполярном расстройстве. Клинико-социальные факторы. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1556-61 [Mosolov SN, Fedorova EYu. The risk of developing cardiovascular disease in bipolar disorder. Clinical and social factors. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(12):1556-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201175
12. Петрова Н.Н., Майорова М.А. Роль кинуренинового пути в развитии и терапии депрессии. *Современная терапия психических расстройств.* 2018;4:2-7 [Petrova NN, Maiorova MA. The Role of Kynurenine Pathway in Development and Therapy of Depression. *Current Therapy of Mental Disorders.* 2018;4:2-7 (in Russian)]. DOI:10.21265/PSYPH.2018.47.21771
13. Goldstein BI, Young LT. Toward clinically applicable biomarkers in bipolar disorder: focus on BDNF, inflammatory markers, and endothelial function. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15:425. DOI:10.1007/s11920-013-0425-9
14. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2009;116:214-7. DOI:10.1016/j.jad.2008.12.001
15. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2013;144:16-27. DOI:10.1016/j.jad.2012.06.010
16. Buckley DI, Fu R, Freeman M, et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-95. DOI:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009
17. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19:42. DOI:10.1007/s11883-017-0678-6
18. Forstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2017;120:713-35. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
19. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1-19. DOI:10.1016/j.vph.2017.05.005
20. Huggins GS. Genetic Susceptibility to Oxidative Stress and Cardiovascular Disease. *EBioMedicine.* 2015;2:1864-5. DOI:10.1016/j.ebiom.2015.11.042

21. Andrezza AC, Shao L, Wang J-F, et al. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:360-8. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2010.22
22. Wang J-F, Shao L, Sun X, et al. Increased oxidative stress in the anterior cingulate cortex of subjects with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2009;11:523-9. DOI:10.1111/j.1399-5618.2009.00717.x
23. Jin H, Chen Y, Wang B, et al. Association between brain-derived neurotrophic factor and von Willebrand factor levels in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:23. DOI:10.1186/s12872-018-0762-z
24. Kaess BM, Preis SR, Lieb W, et al. Circulating Brain-derived Neurotrophic Factor Concentrations and the Risk of Cardiovascular Disease in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001544. DOI:10.1161/JAHA.114.001544
25. Alomari MA, Khabour OF, Maikano A, et al. Vascular function and brain-derived neurotrophic factor: The functional capacity factor. *Vasc Med*. 2015;20:518-26. DOI:10.1177/1358863X15598390
26. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127:4531-40. DOI:10.1242/dev.127.21.4531
27. Matsuo K, Walss-Bass C, Nery FG, et al. Neuronal correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and morphometric abnormalities in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:1904-13. DOI:10.1038/npp.2009.23
28. Fernandes BS, Gama CS, Cereser KM, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011;45:995-1004. DOI:10.1016/j.jpsychires.2011.03.002
29. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010;41:S139-43. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.596056
30. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, et al. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *Int Rev Psychiatry*. 2009;21:394-409. DOI:10.1080/09540260902962198
31. Bond DJ, Ha TH, Lang DJ, et al. Body mass index-related regional gray and white matter volume reductions in first-episode mania patients. *Biol Psychiatry*. 2014;76:138-45. DOI:10.1016/j.biopsych.2013.08.030
32. Kuswanto CN, Sum MY, Yang GL, et al. Increased body mass index makes an impact on brain white-matter integrity in adults with remitted first-episode mania. *Psychol Med*. 2014;44:533-41. DOI:10.1017/S0033291713000858
33. Bond DJ, Su W, Honer WG, et al. Weight gain as a predictor of frontal and temporal lobe volume loss in bipolar disorder: A prospective MRI study. *Bipolar Disord*. 2019;21:50-60. DOI:10.1111/bdi.12722
34. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:1653-67. DOI:10.1177/0271678X166662891
35. Toma S, MacIntosh BJ, Swardfager W, et al. Cerebral blood flow in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;241:505-13. DOI:10.1016/j.jad.2018.08.040
36. Bhardwaj R, Chakrabarti S, Mittal BR, et al. A single photon emission computerized tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2010;11:334-43. DOI:10.3109/15622970802575977
37. Zhao L, Wang Y, Jia Y, et al. Microstructural Abnormalities of Basal Ganglia and Thalamus in Bipolar and Unipolar Disorders: A Diffusion Kurtosis and Perfusion Imaging Study. *Psychiatry Invest*. 2017;14:471-82. DOI:10.4306/pi.2017.14.4.471
38. Kruger S, Alda M, Young LT, et al. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain response to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry*. 2006;163:257-64. DOI:10.1176/appi.ajp.163.2.257
39. Almeida JR, Mourao-Miranda J, Aizenstein HJ, et al. Pattern recognition analysis of anterior cingulate cortex blood flow to classify depression polarity. *Br J Psychiatry*. 2013;203:310-1. DOI:10.1192/bjp.bp.112.122838
40. Kim SW, Kang HJ, Bae KY, et al. Interactions between proinflammatory cytokines and statins on depression in patients with acute coronary syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80:250-4. DOI:10.1016/j.pnpbp.2017.07.003
41. Persons JE, Robinson JG, Payne ME, et al. Serum lipid changes following the onset of depressive symptoms in postmenopausal women. *Psychiatry Res*. 2017;247:282-7. DOI:10.1016/j.psychres.2016.12.006
42. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S, et al. Statins for the treatment of depression: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2016;200:235-42. DOI:10.1016/j.jad.2016.04.047
43. O'Neil A, Sanna L, Redlich C, et al. The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012;10:154. DOI:10.1186/1741-7015-10-154
44. Cipriani A, Saunders K, Attenburrow MJ, et al. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development. *Mol Psychiatry*. 2016;21:1324-32. DOI:10.1038/mp.2016.86
45. Brownstein DJ, Salagre E, Kohler C, et al. Blockade of the angiotensin system improves mental health domain of quality of life: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52:24-38. DOI:10.1177/0004867417721654
46. Boal AH, Smith DJ, McCallum L, et al. Monotherapy with Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. *Hypertension*. 2016;68:1132-8. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08188
47. Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность профилактического применения карбоната лития, карбамазепина, вальпроата натрия при аффективных и шизоаффективных психозах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1991;4:78-83 [Mosolov SN. Comparative efficacy of preventive use of lithium carbonate, carbamazepine and sodium valproate in affective and schizoaffective psychoses. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991;4:78-83 (in Russian)].
48. Petri E, Bacci O, Barbuti M, et al. Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *Bipolar Disord*. 2017;378(12):1561-8. DOI:10.1111/bdi.12519
49. Bowden CL, Hranov L, Chen E, et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25:60-7. DOI:10.1097/YIC.0b013e32833ac1b
50. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., и др. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств*. 2014;3:8-14 [Alfimov PV, Ryvkin PV, Ladyzhensky MY, et al. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia (a review). *Current Therapy of Mental Disorders*. 2014;3:8-14 (in Russian)].
51. Al-Amin MM, Nasir Uddin MM, Mahmud Reza H. Effects of antipsychotics on the inflammatory response system of patients with schizophrenia in peripheral blood mononuclear cell cultures. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2013;11:144-51. DOI: 10.9758/CPN.2013.11.3.144
52. Костюкова Е.Г. Алгоритм биологической терапии депрессии при bipolarном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2020;4:36-45 [Kostyukova EG. Algorithm of biological treatment of depression in bipolar affective disorder. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2020;4:36-45 (in Russian)]. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.97.57.005

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.08.2020



OMNIDOCTOR.RU