



ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PHYSIOPATHIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.168.56> EDN: PKQCVL

ДИСБАЛАНС НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК КЛЮЧЕВЫЕ МЕХАНИЗМЫ МАНИАКАЛЬНОГО ПСИХОЗА

Обзор

Захарова С.А.¹, Лебедева Е.С.², Попугайло М.В.^{3,*}, Гребнев Д.Ю.⁴, Маклакова И.Ю.⁵, Бугаков А.С.⁶³ORCID : 0000-0003-4820-5964;^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация^{4, 5} Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (pathophis[at]yandex.ru)

Предложена: 16.05.2026; Принята: 04.06.2026; Опубликовано: 17.06.2026

Аннотация

Маниакальный психоз — наиболее тяжёлое проявление биполярного аффективного расстройства I типа, ассоциированное с высокой частотой рецидивов, когнитивным снижением и ухудшением качества жизни пациентов. Классические моноаминовые гипотезы не объясняют длительность эпизодов, структурные изменения мозга и кумулятивный повреждающий эффект повторяющихся эпизодов. В последние годы формируется взгляд на манию как на нейродегенеративный и нейрометаболический процесс.

Представленные данные обосновывают рутинное определение мочевой кислоты и оценку оксидативного статуса у пациентов с манией для выбора адъювантной терапии и подтверждают целесообразность раннего назначения лития или вальпроата для предотвращения кумулятивного повреждения мозга, а также указывают на необходимость разработки доступных методов оценки митохондриальной функции в периферической крови. Только интеграция молекулярных, клинических и инструментальных подходов позволит перейти от эмпирической терапии к персонализированному лечению маниакального психоза.

Ключевые слова: маниакальный психоз, биполярное расстройство, BDNF, GSK-3β, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция.

IMBALANCES IN NEUROPLASTICITY AND OXIDATIVE STRESS AS KEY MECHANISMS IN MANIC PSYCHOSIS

Review article

Zakharova S.A.¹, Lebedeva Y.S.², Popugailo M.V.^{3,*}, Grebnev D.Y.⁴, Maklakova I.Y.⁵, Bugakov A.S.⁶³ORCID : 0000-0003-4820-5964;^{1, 2, 3, 4, 5, 6} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation^{4, 5} Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russian Federation

* Corresponding author (pathophis[at]yandex.ru)

Suggested: 16.05.2026; Accepted: 04.06.2026; Published: 17.06.2026

Abstract

Manic psychosis is the most severe manifestation of bipolar I disorder, associated with a high rate of relapse, cognitive decline and a reduced quality of life for patients. Classic monoamine hypotheses do not explain the duration of episodes, structural changes in the brain, or the cumulative damaging effect of recurrent episodes. In recent years, a view has emerged that mania is a neurodegenerative and neurometabolic process.

The presented data support the routine measurement of uric acid and assessment of oxidative status in patients with mania to guide the selection of adjunctive therapy, and confirm the advisability of early administration of lithium or valproate to prevent cumulative brain damage, as well as highlighting the need to develop accessible methods for assessing mitochondrial function in peripheral blood. Only the integration of molecular, clinical and instrumental approaches will make it possible to move from empirical therapy to personalised treatment of manic psychosis.

Keywords: manic psychosis, bipolar disorder, BDNF, GSK-3β, oxidative stress, mitochondrial dysfunction.

Введение

Биполярное аффективное расстройство I типа (БАР I) — хроническое, тяжёлое психическое заболевание, характеризующееся рецидивирующими эпизодами мании и депрессии. Маниакальный психоз, как наиболее тяжёлое проявление БАР I типа, ассоциирован с высокой частотой рецидивов, когнитивным снижением и ухудшением качества жизни пациентов. Распространённость БАР в общей популяции составляет около 1–2%, при этом до 60% пациентов испытывают когнитивные нарушения, сохраняющиеся даже в межприступный период [1], [2], [3].

Классические моноаминовые гипотезы (дофаминовая, серотониновая, норадренергическая) долгое время доминировали, однако эти модели не объясняют длительность эпизодов, структурные изменения мозга (уменьшение объёма серого вещества в префронтальной коре и гиппокампе, а также расширение желудочков), кумулятивный повреждающий эффект повторяющихся эпизодов. Современный взгляд рассматривает манию как

нейродегенеративный и нейрометаболический процесс, в основе которого лежат нарушения нейропластичности, окислительный стресс и митохондриальная дисфункция [2], [4].

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) — ключевой регулятор синаптической пластичности, нейрогенеза и выживания нейронов. Снижение его уровня при мании было подтверждено в мета-анализах, однако молекулярные механизмы долгое время оставались неясными. В настоящее время стало известно, что снижение активности BDNF при мании, возможно, связано с активностью гликогенсинтазы-киназы-3 β (GSK-3 β) — серин/треониновой протеинкиназы, конститутивно активной в клетках, регулирующей нейропластичность, метаболизм, циркадные ритмы и воспаление. Во всяком случае, лечение литием ингибирует GSK-3 β и восстанавливает нейропластичность, чем можно объяснить его терапевтическую эффективность [5], [6], [7].

Окислительный стресс — состояние дисбаланса между продукцией активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантных систем. Мозг обладает исключительной уязвимостью к окислительному стрессу в силу ряда особенностей: высокого потребления кислорода (около 20% от общего потребления организмом), обилием полиненасыщенных жирных кислот (субстратов для перекисного окисления), высоким содержанием окислительно-восстановительных переходных металлов (Fe²⁺, Cu⁺) и относительно низкой активностью некоторых антиоксидантных ферментов. При мании выявлено повышение маркеров окислительного повреждения (малоновый диальдегид, тиобарбитурат-реактивные вещества, нитриты) и снижение уровня восстановленного глутатиона [8], [9].

Митохондриальная дисфункция рассматривается как центральное звено, объединяющее нарушения нейропластичности и окислительный стресс. При мании наблюдается повышение митохондриального дыхания и продукции АТФ, что парадоксально сочетается с признаками окислительного повреждения. Снижение активности комплексов II и IV дыхательной цепи и цитратсинтазы при компенсаторном повышении активности комплекса I указывает на глубокие биоэнергетические нарушения, которые, однако, обратимы после лечения [4], [10].

Актуальность изучения механизмов БАП имеет неоспоримое значение для улучшения диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных, и развития психиатрической науки в целом.

Целью данной работы является обобщение и критическое осмысление накопленных на данный момент данных о механизмах развития маниакального психоза.

Методы и принципы исследования

На основе ресурсов PubMed, Google Scholar, elibrary, КиберЛенинка был проведен анализ публикаций, в которых представлены научные сведения о взглядах на маниакальный психоз как на нейродегенеративный и нейрометаболический процесс. Для поиска использовались следующие ключевые слова: маниакальный психоз, биполярное расстройство, BDNF, GSK-3 β , окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, manic psychosis, bipolar disorder, BDNF, GSK-3 β , oxidative stress, mitochondrial dysfunction. Глубина поиска составила 10 лет. Общее количество проанализированных публикаций — около 100, из которых наиболее значимыми для данного обзора были признаны 25. Преимущественно на основании этих публикаций были рассмотрены ключевые аспекты нейродегенеративных и нейрометаболических процессов при развитии маниакального психоза.

Результаты и их обсуждение

3.1. Нарушение нейропластичности: роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) и гликогенсинтазы-киназы-3 (GSK-3 β) в патофизиологии маниакального психоза

3.1.1. Мозговой нейротрофический фактор при мании

BDNF служит одним из главных регуляторов синаптической пластичности во взрослом мозге. Спектр его эффектов простирается от краткосрочных до долгосрочных изменений, затрагивая как возбуждающие, так и тормозные синапсы в разных отделах центральной нервной системы. При ряде заболеваний — болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера, депрессии — выявляется дефицит действия BDNF. В частности, расстройства депрессивного спектра сопровождаются нарушением модуляции BDNF в отношении глутаматергической и серотонинергической систем [5].

За последние два десятилетия накоплен значительный массив данных о роли BDNF в биологии биполярного расстройства. Наиболее весомые доказательства получены в мета-анализе 52 исследований с участием 6481 человека. Периферические концентрации BDNF при маниакальных и депрессивных эпизодах снижены в сопоставимой степени (Hedges' $g = -0,57$ и $-0,93$ соответственно, $p = 0,01$ и $p < 0,001$), тогда как в эйтимии значимых отличий от здоровых лиц не обнаруживается. Шесть более поздних мета-анализов подтверждают стойкое снижение BDNF в плазме крови пациентов с БАП; величина эффекта максимальна при биполярной депрессии (SMD $-0,86$) и умеренна при мании (SMD $-0,54$) [1], [6].

Выраженность снижения BDNF коррелирует с тяжестью симптомов — об этом свидетельствуют данные мета-регрессии. Согласно гипотетической модели, BDNF может быть вовлечён в трансформацию психосоциального стресса и повзрывающихся эпизодов болезни в конкретные нейробиологические сдвиги [2].

Fernandes B.S. с соавторами [1] делают вывод, что уровень BDNF в плазме (но не в сыворотке) представляет собой потенциальный биомаркер активности БАП, а не его стадии. Иными словами, BDNF отражает текущий аффективный эпизод, но не служит маркером нейропрогрессии (хотя другие авторы, например, Karczynski F. et al. [2], предполагают обратное). Успешная терапия острой мании сопровождается повышением BDNF в плазме, тогда как при лечении депрессивной фазы такого эффекта не наблюдается. Авторы связывают это с тем, что терапия мании в целом более результативна, а у пациентов с депрессией нередко сохраняются резидуальные симптомы.

Механизмы, через которые литий и вальпроат влияют на BDNF, раскрыты в работе Yasuda S. с соавторами [11]. В культивируемых кортикальных нейронах крыс терапевтические концентрации LiCl или вальпроата избирательно повышали содержание мРНК BDNF, содержащей экзон IV, и активность соответствующего промотора. Li-индуцированную активацию промотора IV удавалось воспроизвести фармакологическим ингибированием GSK-3 или

подавлением экспрессии GSK-3 α и GSK-3 β с помощью малых интерферирующих РНК. Аналогичный эффект давали другие ингибиторы гистондеацетилаз и трансфекция HDAC1-специфичной siRNA. Примечательно, что Li/вальпроат-чувствительный участок промотора IV расположен выше кальций-чувствительных элементов, и делеция всех трёх CaRE не устраняла индукцию, вызванную этими препаратами. Это позволяет предполагать, что существует независимый от кальция путь регуляции BDNF.

Не все экспериментальные данные, однако, укладываются в картину снижения нейропластичности при мании. У мышей с нокаутом гена Trh2 (дефицит синтеза серотонина) на фоне маниакальноподобного поведения выявлялась функциональная гиперактивность гиппокампа и выраженное усиление нейропластичности [12]. Это расхождение, вероятно, объясняется различиями между генетическими (первичный дефицит серотонина) и фармакологическими (введение d-амфетамина) моделями мании, а также региональной специфичностью нейропластических изменений. Эти обстоятельства наводят на мысль о том, что нейропластичность при БАП неоднородна, и её направленность зависит от этиологии состояния, исследуемой структуры мозга и остроты процесса.

3.1.2. Гликогенсинтаза-киназа-3 (GSK-3): внутриклеточная мишень терапии

Семейство GSK-3 представлено двумя изоформами — GSK-3 α и GSK-3 β , продуктами разных генов с высокой степенью гомологии. В 1996 году GSK-3 β была идентифицирована как один из ферментов, ингибируемых литием по магни-конкурентному механизму. К настоящему времени описано почти 50 субстратов GSK-3, вовлечённых в нейрональную функцию. Wnt-лиганды, регулирующие клеточную дифференцировку, пролиферацию и морфогенез, действуют через ингибирование конститутивно активной GSK-3 β , что приводит к ядерной транслокации β -катенина и активации транскрипционных факторов, отвечающих за продукцию BDNF, циркадную регуляцию и воспаление [6].

У маниакальных пациентов уровни GSK-3 α и GSK-3 β в мононуклеарах периферической крови превышали контрольные значения. Восьминедельная терапия литием, вальпроатом или атипичными антипсихотиками сопровождалась нарастанием ингибиторного фосфорилирования GSK-3 по серину без изменения общего содержания киназ. В подгруппе пациентов, получавших литий и оланзапин, соотношение фосфо-Ser9-GSK-3 β к общему GSK-3 β значительно возрастало к 4-й и 8-й неделям ($F = 4,203$, $p = 0,025$), тогда как уровень общего GSK-3 β не менялся ($p = 0,69$) [7]. Эти результаты прямо указывают, что клинический эффект связан с инактивацией GSK-3, а не с подавлением её экспрессии. Впрочем, данные получены на периферических клетках, и их экстраполяция на ЦНС требует осторожности. Кроме того, не все исследования подтверждают повышение GSK-3 при мании — возможно, из-за гетерогенности выборок и различий в методах исследования.

Эксперименты на животных подтверждают связь GSK-3 с нейропластичностью. Введение d-амфетамина увеличивало содержание GSK-3 и протеинкиназы C (PKC) и снижало уровни pGSK-3, PKA, NGF, BDNF и CREB в исследованных структурах мозга. Литий и тамоксифен (ингибитор PKC) предотвращали и обращали вспять эти изменения [13]. Обе изоформы GSK-3 активируются при хроническом окислительном стрессе, и есть указания на более высокую активность GSK-3 при мании по сравнению с депрессивной фазой БАП [4].

Наиболее детально механизм действия лития изучен на модели дефицита белка AnkG. В культуре кортикальных нейронов ингибитор GSK-3 β CHIR99021 устранял дефекты морфологии дендритных шипиков, вызванные нокаутом AnkG, тогда как форсколин (активатор аденилатциклазы) восстанавливал дендритные нарушения. Полное восстановление плотности шипиков требовало совместного действия обоих соединений. Литий, таким образом, воздействует на два параллельных пути: ингибирование GSK-3 β (восстановление шипиков) и активацию цАМФ (восстановление дендритов) [14].

3.1.3. Клинико-патофизиологические параллели

Накопленные данные позволяют провести параллели между молекулярными событиями и клинической картиной БАП. Хорошо документированы когнитивные нарушения и нейроморфологические изменения, связанные с повторяющимися аффективными эпизодами, особенно маниакальными. Снижение BDNF при этом может служить звеном, связывающим кумулятивный эффект рецидивов, ухудшение когнитивных функций и расширение желудочков мозга [2].

Согласно митохондриальной гипотезе, БАП обусловлено фазической дисрегуляцией биоэнергетики митохондрий. Митохондриальная дисфункция выступает как state-маркер, который отражает текущее психопатологическое состояние и его динамику, а не trait-маркер, который связан с устойчивыми характеристиками личности или предрасположенностью к заболеванию: повышение функции митохондрий характерно для мании, её снижение — для депрессии.

Ключевая роль в этом процессе принадлежит ионам кальция. Связываясь с цитохром-с-оксидазой, кальций снимает ингибирование АТФ, обходя механизм обратной связи и позволяя наращивать продукцию АТФ даже при высоких концентрациях АТФ. Этот механизм поддерживает мембранный потенциал митохондрий в нормальных пределах, ограничивая образование активных форм кислорода. По данным Morris G. с соавторами [4], у пациентов с манией повышается уровень белка Bcl-2, который играет ключевую роль в антиапоптотической активности. Показано, что его концентрация коррелирует с тяжестью симптомов. Активность Bcl-2 необходима для окислительного фосфорилирования; её повышение ведёт к усилению митохондриального дыхания и продукции АТФ. Активация антиапоптотических механизмов позволяет клетке поддерживать повышенную митохондриальную активность без запуска программируемой гибели.

В протеоме лимфоцитов пациентов с психотическим биполярным расстройством выявлено повышение митохондриального белка SCAD, участвующий в процессе β -окисления жирных кислот, и цитоскелетного белка LASP1, который влияет на множество клеточных процессов, включая клеточную подвижность, пролиферацию, миграцию и транскрипционную регуляцию [15], что может указывать на дополнительные механизмы, ассоциированные с психотической симптоматикой.

3.2. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция при маниакальном психозе

3.2.1. Уязвимость мозга к окислительному стрессу

Мозг обладает исключительной чувствительностью к окислительному стрессу, что обусловлено комплексом взаимосвязанных факторов. Copley J. N. с соавторами [8] выделили 13 ключевых причин, объясняющих эту уязвимость. Основными причинами повышенной уязвимости мозга к окислительному стрессу являются процессы, инициируемые редокс-сигнальным путём, который активируется сигнальным белком под действием активных форм кислорода (АФК - O_2^-/H_2O_2), через образование сульфеновой кислоты (SOH). Потенциалы действия вызывают резкие изменения концентрации Ca^{2+} в пресинаптических окончаниях. Зависимость мозга от передачи сигналов с участием Ca^{2+} может приводить к окислительному стрессу.

Избыток Ca^{2+} в митохондриях приводит к открытию митохондриальной переходной поры проницаемости (mPTP), которая открывается в ответ на оксидативный стресс. Перегрузка митохондрий Ca^{2+} запускает образование O_2^-/H_2O_2 . Длительное открытие поры способствует гибели нервных клеток.

Мозг потребляет около 25% циркулирующей глюкозы. Глия превращает глюкозу в лактат, нейроны поглощают его, конвертируют в пируват и окисляют в митохондриях для синтеза АТФ. Нейроны подавляют фосфофруктокиназу (ключевой гликолитический фермент). Они обладают низкой ферментной активностью в отношении глиоксилаз (GLO1 и GLO2). Низкое содержание GLO в сочетании с низким уровнем глутатиона повышает чувствительность нейронов к метилглиоксалу (MG — высокореактивный дикарбонил). MG свободно гликирует белки, РНК и ДНК, формируя конечные продукты гликации, которые вызывают окислительный стресс и воспаление.

Однако митохондрии сами могут быть источником окислительного стресса. Они снабжают нейроны АТФ и сигнальными молекулами, но одновременно делают их уязвимыми к нейродегенерации из-за продукции O_2^-/H_2O_2 , которые образуются при метаболизме эндогенных аминокислотных нейромедиаторов в митохондриях. Моноаминоксидазы А и В (MAO-A, MAO-B) катализируют дезаминирование. Окисление аминов восстанавливает флавиновую группу, которая реагирует с O_2 с образованием H_2O_2 . Кроме того, аминокислотные нейромедиаторы (дофамин) способны к самоокислению с образованием O_2^- . Дофамин взаимодействует с O_2 , проходя цикл реакций с образованием O_2^- и дофаминового хинона.

Одновременно мозг имеет низкую эндогенную антиоксидантную защиту, что делает его уязвимым к нарушениям редокс-гомеостаза.

Микроглия — специализированные резидентные иммунные клетки. Активные микроглиальные клетки вырабатывают O_2^- с помощью изоформ NOX, устраняя неполадки с помощью свободных радикалов. Повышение активности микроглии ведёт к закислению эндосом при фагоцитозе — одному из факторов окислительного стресса.

Еще один ключевой фактор уязвимости мозга к окислительному стрессу — высокое содержание переходных металлов (Fe^{2+} , Cu^{+}). Из-за избытка железа нейроны вынуждены строго контролировать уровни O_2^- и H_2O_2 ,

Мозг — основной потребитель полиненасыщенных n-3 жирных кислот (в частности, докозагексаеновой кислоты — ДГК). Обогащение ненасыщенными липидами может повышать выработку энергии, но высокое содержание ненасыщенных жиров провоцирует окислительный стресс из-за их склонности к перекисному окислению липидов (ПОЛ).

Мозг использует NOS и NOX для передачи сигналов. Изоформа nNOS использует O_2 для каталитического синтеза $NO\cdot$, который может вызывать окислительный стресс, особенно при сопутствующем образовании O_2^- .

Последняя причина повышенной чувствительности мозга к окислительному стрессу — окисление РНК, которое приводит к ошибкам кодирования, препятствуют синтезу рибосомальных белков, что ведёт к образованию укороченных, мутировавших и неправильно свёрнутых белков, влияющих на клеточный метаболизм.

3.2.2. Доказательства развития окислительного стресса при мании

Описанные выше фундаментальные механизмы реализуются в конкретных лабораторных изменениях у пациентов с БАР, особенно в маниакальной фазе.

Мета-анализ, включивший 42 исследования (2022 год), показал, что у пациентов с биполярным расстройством (БАР) уровень малонового диальдегида (МДА) — маркера перекисного окисления липидов — значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми. При этом возраст, пол и наличие текущего аффективного эпизода (мания или депрессия) влияют на выраженность этого повышения. Кроме того, лечение приводит к значимому снижению уровня МДА, что свидетельствует об обратимости окислительного повреждения [16].

В 44 исследованиях ($n = 3767$: БАР = 1979, здоровые контроли = 1788) изучались маркеры окислительного стресса: малоновый диальдегид (МДА), тиобарбитурат-реактивные вещества (ТБРВ), общее количество нитритов; антиоксиданты глутатион (АОГ), мочевиная кислота, цинк; ферменты антиоксидантной защиты — супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатионпероксидаза (ГПО), глутатион-S-трансфераза (ГСТ). По сравнению со здоровыми контролями, БАР ассоциировался с более высокими уровнями ГСТ ($p = 0,01$), КАТ ($p = 0,02$), нитритов ($p < 0,0001$), ТБРВ ($p < 0,0001$), МДА ($p = 0,01$), мочевиной кислоты ($p < 0,0001$) и более низким АОГ ($p = 0,006$). Различий в СОД, ГПО и цинке не было обнаружено. Таким образом, новейшие данные подтверждают наличие митохондриальной дисфункции в периферической крови пациентов с БАР. У пациентов с БАР изменены показатели митохондриального дыхания в тромбоцитах, причём некоторые из них могут служить state-маркерами, а некоторые — trait-маркером заболевания [10].

При стратификации по фазам болезни по сравнению со здоровыми контролями уровни были выше: при БАР-мании — ТБРВ ($p < 0,0001$) и мочевиная кислота ($p < 0,0001$); при БАР-депрессии — ТБРВ ($p = 0,02$); при БАР-эпизодах — мочевиная кислота ($p = 0,03$). Уровень мочевиной кислоты при мании выше, чем при депрессии ($p = 0,002$), но не отличается от эпитимии. Уровни ТБРВ не различаются между манией и депрессией. У нелеченых пациентов с манией выявлены более высокие уровни СОД ($p = 0,02$) и более низкие ГПО ($p < 0,0001$) по сравнению со здоровыми контролями. После лечения показатели СОД и ГПО у пациентов с БАР не отличались от контрольных. Это указывает

на обратимый, зависимый от состояния характер нарушений, что согласуется с данными об обратимости изменений BDNF после лечения мании [1], [9].

3.2.3. Митохондриальная дисфункция как центральное звено в развитии мании

Митохондриальные нарушения лежат в основе энергетического дефицита и окислительного стресса при БАР [17]. Данные, полученные на тромбоцитах и мононуклеарах периферической крови, свидетельствуют о глубоких и обратимых изменениях дыхательной цепи. Следует отметить, что эти данные получены на периферических клетках, и их экстраполяция на ЦНС требует осторожности [18].

У пациентов с БАР снижена активность цитратсинтазы (ключевой фермент цикла Кребса, который конденсирует ацетил-КоА с оксалоацетатом с образованием цитрата), а также комплексов II и IV дыхательной цепи митохондрий. Снижение активности цитратсинтазы указывает на нарушение центрального этапа энергетического метаболизма. Комплексы II и IV дыхательной цепи критичны для окислительного фосфорилирования; снижение их активности ведёт к дисфункции дыхательной цепи и падению выработки АТФ. Комплекс I (НАДН-кофермент Q-оксидоредуктаза) — первый и самый крупный комплекс дыхательной цепи; его повышенная активность является компенсаторным механизмом поддержания энергетического гомеостаза.

У пациентов с БАР в ремиссии по сравнению с контролем в интактных тромбоцитах снижены дыхание, связанное с комплексом II, и резервное дыхание. В пермеабиллизированных тромбоцитах снижены физиологическое дыхание, способность системы переноса электронов и избыточная способность к окислительному фосфорилированию [19].

Современные исследования позволяют дифференцировать митохондриальные показатели на trait-маркеры (стабильные, присутствующие и в ремиссии) и state-маркеры (изменяющиеся в зависимости от фазы болезни). К trait-маркерам, относятся снижение комплекс II-зависимого дыхания в интактных тромбоцитах, снижение резервного дыхания, а также снижение активности цитратсинтазы. В качестве state-маркеров рассматриваются снижение ёмкости электрон-транспортной цепи, которое восстанавливается после ремиссии, и компенсаторное повышение активности комплекса I, наблюдаемое в острую фазу.

При сравнении острых состояний и ремиссий после лечения депрессии в интактных тромбоцитах изменения дыхательных показателей выражены сильнее, чем после лечения мании. Это перекликается с выводом первого раздела: уровень периферического BDNF — тоже state-маркер активности заболевания, а не trait-маркер [20].

В лонгитудинальном исследовании не выявлено существенных различий в аэробных способностях (показатели выносливости, VO_2 reak, потребление кислорода на анаэробном пороге) и митохондриальном дыхании между пациентами в острых состояниях и в ремиссии. Однако в группе ремиссии наблюдалась тенденция к улучшению показателей. После ремиссии отмечена обратная зависимость между базальным потреблением кислорода и максимальной дыхательной способностью митохондрий. Это позволяет предположить, что у людей с высокой дыхательной способностью митохондрий базальное потребление кислорода ниже, а эффективность митохондрий выше [10], [21], [22].

3.2.4. Связь окислительного стресса с GSK-3 β и BDNF

Механизмы окислительного стресса и митохондриальной дисфункции напрямую связаны с сигнальными путями, описанными в первом разделе. В первом разделе была показана связь между снижением BDNF при мании (Hedges' $g = -0,57$) и гиперактивностью GSK-3 β , корректируемая литием [1], [7]. Обе изоформы GSK-3 активируются при хроническом окислительном стрессе, и активность GSK-3 при мании выше, чем при депрессии. Повышение активности GSK-3 β усиливает продукцию провоспалительных цитокинов через NF- κ B и подавляет экспрессию BDNF через Wnt/ β -катениновый путь. В итоге, можно говорить о том, что окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, активация GSK-3 β и снижение BDNF образуют единый патологический каскад, поддерживающий маниакальное состояние. Активация анти-апоптотических механизмов (повышение Bcl-2, активация PI3K/Akt) при мании позволяет клеткам поддерживать повышенную митохондриальную активность без запуска программируемой гибели. Это объясняет парадокс гиперметаболизма и выживания клеток в маниакальной фазе [4], [6].

3.3. Терапевтические мишени и клинические перспективы

Согласно российским клиническим рекомендациям 2025 года [23], терапией первого выбора для купирования маниакальных состояний являются вальпроевая кислота, карбамазепин и антипсихотики второго поколения, включая карипразин (3–6 мг/сут) и луразидон (20–120 мг/сут). При резистентных состояниях рекомендуется N-ацетилцистеин (NAC) до 2000 мг/сут. Международные руководства (NICE, VA/DoD) делают акцент на литии и антипсихотиках, но ограничивают применение вальпроата из-за тератогенности [24], [25].

Литий ингибирует GSK-3 β , что приводит к активации промотора IV гена BDNF и восстановлению нейропластичности; в клинических исследованиях лечение литием значимо увеличивало соотношение фосфо-Ser9-GSK3 β к общему GSK3 β [7], [26]. Вальпроат действует через ингибирование HDAC1, также активируя промотор IV BDNF. Среди новых антипсихотиков карипразин (частичный агонист D3/D2 и 5-HT1A) зарегистрирован в РФ и показан при маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодах БАР I типа; луразидон эффективен при острой биполярной депрессии, но в РФ фактически недоступен; ламотриджин (ингибитор натриевых каналов) одобрен для поддерживающей терапии [27].

NAC — предшественник глутатиона, обладающий антиоксидантным и противовоспалительным действием. В 16-недельном РКИ адъювантной терапии NAC (2000 мг/сут) у пациентов с биполярной депрессией значимых различий с плацебо не было выявлено, однако через 20 недель (через 4 недели после отмены) в группе комбинации NAC с нутрицевтиками наблюдалось значительное улучшение состояния больных с депрессией (снижение MADRS на 5,2 балла, $p=0,031$) [28].

Поскольку уровень мочевой кислоты повышен при мании, используется аллопуринол — ингибитор ксантиноксидазы. Мета-анализ 5 РКИ ($n=469$) показал, что адъювантная терапия аллопуринолом достоверно снижает маниакальные симптомы ($SMD = -0,34$, $p=0,007$), а ремиссия достигается в 1,5 раза чаще ($RR=1,51$, $p<0,001$) [29]. При

мании также повышен уровень провоспалительных цитокинов; целекоксиб в комбинации с вальпроатом снижал YMRS на 5,6 балла ($p=0,03$), а пиоглитазон с вальпроатом снижал MADRS на 5,4 балла ($p=0,02$) при биполярной депрессии [6].

Кетогенная диета, обеспечивающая альтернативный энергетический субстрат (кетоновые тела), ингибирует HDAC, снижает уровень глутамата и активность NLRP3-инфламмосомы. В пилотном исследовании кетогенная диета снижала уровень глутамата в передней поясной коре на 9–13% ($p<0,001$), у 67% пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение депрессивных симптомов, а у пациентов с манией — быстрая нормализация шкалы YMRS [30], [31].

Таким образом, применение многих лекарственных средств для купирования маниакальных состояний в настоящее время находит достаточно убедительные патогенетические обоснования.

3.3.1. Биомаркеры для персонализации терапии

В протеомном анализе лимфоцитов выявили повышение митохондриального белка SCAD и цитоскелетного белка LASP1 у пациентов с психотическим биполярным расстройством ($n = 15$). SCAD катализирует первый этап β -окисления жирных кислот, его повышение может быть компенсаторным ответом на митохондриальную дисфункцию. LASP1 — многодоменный белок, рекрутирующий сигнальные молекулы к актин-цитоскелету. Локализация этих белков в канонических путях NRF2-опосредованного окислительного стресса и IL-8-сигналинга подчёркивает связь между окислительным стрессом, воспалением и психотическими симптомами [15].

Информация о биомаркерах и персонализированной терапии при мании приведена в таблице 1.

Таблица 1 - Биомаркеры и персонализированная терапия при мании

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.168.56.1>

Биомаркер	Изменения при мании	Потенциальная терапия	Уровень доказательности
↓ GSH, ↑ MDA, ↑ TBARS	Окислительный стресс	НАС, коэнзим Q10, α -липовая кислота	РКИ [28], [32]
↑ Мочевая кислота	Пуринергическая дисфункция	Аллопуринол	Мета-анализ РКИ [29]
↑ TNF- α , ↑ IL-6	Воспаление	Целекоксиб, пиоглитазон, инфликсимаб	РКИ [6]
↓ Комплексы II и IV, ↓ цитратсинтаза	Митохондриальная дисфункция	Коэнзим Q10, мелатонин, НАС, кетогенная диета	Доклинические данные [10] + пилотные исследования [30]
↑ Глутамат в ACC (MPC)	Эксайтотоксичность	Кетогенная диета, кетамин	Пилотные исследования [30]
↑ SCAD, ↑ LASP1	Психотические особенности (предварительно)	Требует дальнейшего изучения	Протеомное исследование [15]

Заключение

Представленные в обзоре данные позволяют говорить о том, что маниакальный психоз нельзя рассматривать лишь как функциональное расстройство, обусловленное дисбалансом моноаминов. В его основе лежат два взаимосвязанных патологических процесса — стойкое нарушение нейропластичности, опосредованное гиперактивностью GSK-3 β и снижением уровня BDNF, и хронический окислительный стресс с обратимой митохондриальной дисфункцией. Эти механизмы не только объясняют ключевые клинические феномены — длительность эпизодов, когнитивное снижение и кумулятивное повреждение мозга при повторяющихся маниах, — но и открывают новые терапевтические мишени.

Важнейшим выводом является обратимость описанных нарушений: уровень BDNF нормализуется после купирования мании, показатели оксидативного стресса и митохондриального дыхания возвращаются к норме в ремиссии. Это позволяет рассматривать их как state-маркеры — инструменты для объективной оценки активности заболевания, а не стадии. Литий и вальпроат, остающиеся основой терапии, реализуют своё действие через активацию промотора IV гена BDNF, но различными путями — ингибирование GSK-3 β и HDAC1 соответственно. Восстановление дендритной архитектуры требует синергии GSK-3-зависимого и цАМФ-зависимого сигналинга.

С практической точки зрения наибольший интерес представляют персонализированные подходы. Уровень глутатиона и малонового диальдегида может указывать на необходимость антиоксидантной поддержки, уровень мочевой кислоты — на потенциальную пользу аллопуринола, а цитокиновый профиль — на противовоспалительную терапию. Роль белков SCAD и LASP1, выявленных у пациентов с психотическими особенностями, требуют дальнейшего изучения, и открывает перспективу фенотипирования подтипов БАР. Кетогенная диета, воздействующая на метаболизм глутамата и митохондриальную эффективность, представляет собой немедикаментозную альтернативу, особенно актуальную при метаболических осложнениях.



Полученные результаты имеют прямое значение для клинической практики — они обосновывают рутинное определение мочевой кислоты и оценку оксидативного статуса у пациентов с манией для выбора адъювантной терапии и подтверждают целесообразность раннего назначения лития или вальпроата для предотвращения кумулятивного повреждения мозга, а также указывают на необходимость разработки доступных методов оценки митохондриальной функции в периферической крови.

Основные ограничения обзора связаны с кросс-секционным дизайном большинства исследований, что не позволяет установить причинно-следственные связи, а также с экстраполяцией данных с периферических клеток (тромбоцитов) на центральную нервную систему. Низкое качество доказательств по некоторым вмешательствам (аллопуринол) требует осторожных выводов [29].

Дальнейшие исследования должны быть направлены на проспективную валидацию биомаркеров, крупные РКИ антиоксидантов и противовоспалительных агентов, разработку селективных ингибиторов GSK-3 β и HDAC, а также долгосрочную оценку эффективности и безопасности кетогенной диеты при БАР. Только интеграция молекулярных, клинических и инструментальных подходов позволит перейти от эмпирической терапии к персонализированному лечению маниакального психоза.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Fernandes B.S. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies / B.S. Fernandes, M.L. Molendijk, C.A. Köhler // *BMC Medicine*. — 2015. — № 13. — P. 289.
2. Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder / F. Kapczinski, B.N. Frey, M. Kauer-Sant'Anna M., et al. // *Expert Review of Neurotherapeutics*. — 2008. — № 8 (7). — P. 1101–1113.
3. Сиденкова А.П. Уместность применения дименсионального подхода к изучению тяжелых когнитивных расстройств позднего возраста / А.П. Сиденкова // *Уральский медицинский журнал*. — 2018. — № 12. — С. 5–11.
4. Morris G. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder / G. Morris, K. Walder, S.L. McGee // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2017. — № 74. — Pt. A. — P. 1–20.
5. Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe / N.V. Gulyaeva // *Biochemistry (Moscow)*. — 2017. — № 82 (2). — P. 237–242.
6. Jones G.H. Intracellular Signaling Cascades in Bipolar Disorder / G.H. Jones, C. Rong, A.S. Shariq // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. — 2021. — № 48. — P. 101–132.
7. Li X. Regulation of glycogen synthase kinase-3 during bipolar mania treatment / X. Li, M. Liu, Z. Cai et al. // *Bipolar Disorders*. — 2010. — № 12 (7). — P. 741–752.
8. Cogley J.N. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress / J.N. Cogley, M.L. Fiorello, D.M. Bailey // *Redox Biology*. — 2018. — № 15. — P. 490–503.
9. Jiménez-Fernández S. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls / S. Jiménez-Fernández, M. Gurpegui, D. Garrote-Rojas et al. // *Bipolar Disorders*. — 2021. — № 23 (2). — P. 117–129.
10. Hroudová J. Mitochondrial respiration in patients with bipolar disorder: Can mitochondrial respiratory control ratios serve as state and/or trait markers? / J. Hroudová, L. Kališová, E. Kitzlerová et al. // *Journal of Affective Disorders*. — 2025. — № 391. — P. 119948.
11. Yasuda S. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons / S. Yasuda, M.H. Liang, Z. Marinova et al. // *Molecular Psychiatry*. — 2009. — № 14. — P. 51–59.
12. Maddaloni G. Serotonin depletion causes valproate-responsive manic-like condition and increased hippocampal neuroplasticity that are reversed by stress / G. Maddaloni, S. Migliarini, F. Napolitano // *Scientific Reports*. — 2018. — № 8. — P. 11847.
13. Cechinel-Recco K. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania / K. Cechinel-Recco, S.S. Valvassori, R.B. Varela // *Journal of Psychopharmacology*. — 2012. — № 26 (12). — P. 1594–1604.
14. Piguel N.H. Lithium rescues dendritic abnormalities in Ank3 deficiency models through the synergic effects of GSK3 β and cyclic AMP signaling pathways / N.H. Piguel, S. Yoon, R. Gao R // *Neuropsychopharmacology*. — 2023. — № 48. — P. 1000–1010.
15. Giusti L. Search for peripheral biomarkers in patients affected by acutely psychotic bipolar disorder: a proteomic approach / L. Giusti, V. Mantua, Y. Da Valle // *Molecular BioSystems*. — 2014. — № 10 (6). — P. 1246–1254.
16. Capuzzi E. Malondialdehyde as a candidate biomarker for bipolar disorder: A meta-analysis / E. Capuzzi, P. Ossola, A. Caldiroli A., et al. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2022. — № 113. — P. 110469.
17. Путилина М.В. Митохондриальная дисфункция / М.В. Путилина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2022. — № 122 (9). — С. 48–53.



18. Viswanath B. Cellular models to study bipolar disorder: A systematic review / B. Viswanath, S.P. Jose, A. Squassina // *Journal of Affective Disorders*. — 2015. — № 184. — P. 36–50.
19. Hroudová J. Mitochondrial Dysfunction in Blood Platelets of Patients with Manic Episode of Bipolar Disorder / J. Hroudová, Z. Fišar, H. Hansíková et al. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. — 2019. — № 18 (3). — P. 222–231.
20. Bar-Yosef T. Mitochondrial function parameters as a tool for tailored drug treatment of an individual with psychosis: a proof of concept study / T. Bar-Yosef, W. Hussein, O. Yitzhaki et al. // *Scientific Reports*. — 2020. — № 10 (1). — P. 12258.
21. Giménez-Palomo A. Mitochondrial Dysfunction as a Biomarker of Illness State in Bipolar Disorder: A Critical Review / A. Giménez-Palomo, H. Andreu, O. de Juan // *Brain Sciences*. — 2024. — № 14 (12). — P. 1199.
22. Zvěřová M. Disturbances of mitochondrial parameters to distinguish patients with depressive episode of bipolar disorder and major depressive disorder / M. Zvěřová, J. Hroudová, Z. Fišar et al. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. — 2019. — № 15. — P. 233–240.
23. Биполярное аффективное расстройство. Версия: Клинические рекомендации РФ 2025 (Россия) / Российское общество психиатров. — 2025. — URL: <https://diseases.medelement.com/disease/биполярное-аффективное-расстройство-кп-рф-2025/18839?ysclid=mpvdx88yhj634856973> (дата обращения: 02.06.2026 г.).
24. Bipolar disorder: assessment and management. — London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2025. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556980/> (accessed: 06.02.2026). — PMID: 31556980.
25. Ostacher M.J. Synopsis of the 2023 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Management of Bipolar Disorder / M.J. Ostacher, C.J. Miller, A. Edwards-Stewart et al. // *J Clin Psychiatry*. — 2025. — № 86 (1). — P. 24cs15546.
26. Campbell I.H. Insulin signaling as a therapeutic mechanism of lithium in bipolar disorder / I.H. Campbell, H. Campbell, D.J. Smith // *Translational Psychiatry*. — 2022. — № 12. — P. 350.
27. Kowalczyk E. Advances in Mood Disorder Pharmacotherapy: Evaluating New Antipsychotics and Mood Stabilizers for Bipolar Disorder and Schizophrenia / E. Kowalczyk, S. Koziej, E. Soroka // *Medical Science Monitor*. — 2024. — № 30. — P. e945412.
28. Berk M. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo / M. Berk, A. Turner, G.S. Malhi // *BMC Medicine*. — 2019. — № 17. — P. 18.
29. Bartoli F. Allopurinol as add-on treatment for mania symptoms in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / F. Bartoli, C. Crocamo, M. Clerici et al. // *British Journal of Psychiatry*. — 2017. — № 210 (1). — P. 10–15.
30. Campbell I.H. A pilot study of a ketogenic diet in bipolar disorder: clinical, metabolic and magnetic resonance spectroscopy findings / I.H. Campbell, N. Needham, H. Grossi et al. // *BJPsych Open*. — 2025. — № 11 (2). — P. e34.
31. Nishida K. Development progress of drugs for bipolar disorder: 75 Years after lithium proved effective / K. Nishida, H. Osaka, T. Kanazawa // *Journal of Psychiatric Research*. — 2024. — № 180. — P. 177–182.
32. Wozniak J. Findings from a pilot open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of pediatric mania and hypomania / J. Wozniak, M. DiSalvo, A. Farrell // *BMC Psychiatry*. — 2022. — № 22. — P. 314.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Fernandes B.S. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies / B.S. Fernandes, M.L. Molendijk, C.A. Köhler // *BMC Medicine*. — 2015. — № 13. — P. 289.
2. Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor and neuroplasticity in bipolar disorder / F. Kapczinski, B.N. Frey, M. Kauer-Sant'Anna M., et al. // *Expert Review of Neurotherapeutics*. — 2008. — № 8 (7). — P. 1101–1113.
3. Sidenkova A.P. Umestnost' primeneniya dimensional'nogo podxoda k izucheniyu tyazhelyx kognitivnyx rasstrojstv pozdnego vozrasta [The relevance of applying a dimensional approach to the study of severe cognitive disorders in late life] / A.P. Sidenkova // *Ural Medical Journal*. — 2018. — № 12. — P. 5–11. [in Russian]
4. Morris G. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder / G. Morris, K. Walder, S.L. McGee // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. — 2017. — № 74. — Pt. A. — P. 1–20.
5. Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe / N.V. Gulyaeva // *Biochemistry (Moscow)*. — 2017. — № 82 (2). — P. 237–242.
6. Jones G.H. Intracellular Signaling Cascades in Bipolar Disorder / G.H. Jones, C. Rong, A.S. Shariq // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. — 2021. — № 48. — P. 101–132.
7. Li X. Regulation of glycogen synthase kinase-3 during bipolar mania treatment / X. Li, M. Liu, Z. Cai et al. // *Bipolar Disorders*. — 2010. — № 12 (7). — P. 741–752.
8. Copley J.N. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress / J.N. Copley, M.L. Fiorello, D.M. Bailey // *Redox Biology*. — 2018. — № 15. — P. 490–503.
9. Jiménez-Fernández S. Oxidative stress parameters and antioxidants in patients with bipolar disorder: Results from a meta-analysis comparing patients, including stratification by polarity and euthymic status, with healthy controls / S. Jiménez-Fernández, M. Gurpegui, D. Garrote-Rojas et al. // *Bipolar Disorders*. — 2021. — № 23 (2). — P. 117–129.
10. Hroudová J. Mitochondrial respiration in patients with bipolar disorder: Can mitochondrial respiratory control ratios serve as state and/or trait markers? / J. Hroudová, L. Kališová, E. Kitzlerová et al. // *Journal of Affective Disorders*. — 2025. — № 391. — P. 119948.
11. Yasuda S. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons / S. Yasuda, M.H. Liang, Z. Marinova et al. // *Molecular Psychiatry*. — 2009. — № 14. — P. 51–59.



12. Maddaloni G. Serotonin depletion causes valproate-responsive manic-like condition and increased hippocampal neuroplasticity that are reversed by stress / G. Maddaloni, S. Migliarini, F. Napolitano // *Scientific Reports*. — 2018. — № 8. — P. 11847.
13. Cechinel-Recco K. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania / K. Cechinel-Recco, S.S. Valvassori, R.B. Varela // *Journal of Psychopharmacology*. — 2012. — № 26 (12). — P. 1594–1604.
14. Piguel N.H. Lithium rescues dendritic abnormalities in Ank3 deficiency models through the synergic effects of GSK3 β and cyclic AMP signaling pathways / N.H. Piguel, S. Yoon, R. Gao R // *Neuropsychopharmacology*. — 2023. — № 48. — P. 1000–1010.
15. Giusti L. Search for peripheral biomarkers in patients affected by acutely psychotic bipolar disorder: a proteomic approach / L. Giusti, V. Mantua, Y. Da Valle // *Molecular BioSystems*. — 2014. — № 10 (6). — P. 1246–1254.
16. Capuzzi E. Malondialdehyde as a candidate biomarker for bipolar disorder: A meta-analysis / E. Capuzzi, P. Ossola, A. Caldiroli A., et al. // *Journal of Clinical Medicine*. — 2022. — № 113. — P. 110469.
17. Putilina M.V. Mitochondrial'naya disfunkciya [Mitochondrial dysfunction] / M.V. Putilina // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. — 2022. — № 122 (9). — P. 48–53. [in Russian]
18. Viswanath B. Cellular models to study bipolar disorder: A systematic review / B. Viswanath, S.P. Jose, A. Squassina // *Journal of Affective Disorders*. — 2015. — № 184. — P. 36–50.
19. Hroudová J. Mitochondrial Dysfunction in Blood Platelets of Patients with Manic Episode of Bipolar Disorder / J. Hroudová, Z. Fišar, H. Hansíková et al. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. — 2019. — № 18 (3). — P. 222–231.
20. Bar-Yosef T. Mitochondrial function parameters as a tool for tailored drug treatment of an individual with psychosis: a proof of concept study / T. Bar-Yosef, W. Hussein, O. Yitzhaki et al. // *Scientific Reports*. — 2020. — № 10 (1). — P. 12258.
21. Giménez-Palomo A. Mitochondrial Dysfunction as a Biomarker of Illness State in Bipolar Disorder: A Critical Review / A. Giménez-Palomo, H. Andreu, O. de Juan // *Brain Sciences*. — 2024. — № 14 (12). — P. 1199.
22. Zvěřová M. Disturbances of mitochondrial parameters to distinguish patients with depressive episode of bipolar disorder and major depressive disorder / M. Zvěřová, J. Hroudová, Z. Fišar et al. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. — 2019. — № 15. — P. 233–240.
23. Bipolyarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Versiya: Klinicheskie rekomendacii RF 2025 [Bipolar affective disorder. Version: Clinical Guidelines of the Russian Federation 2025] (Russia) / Russian Society of Psychiatrists. — 2025. — URL: <https://diseases.medelement.com/disease/биполярное-аффективное-расстройство-кп-рф-2025/18839?ysclid=mpvdx88yhj634856973> (accessed: 06.02.2026). [in Russian]
24. Bipolar disorder: assessment and management. — London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2025. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556980/> (accessed: 06.02.2026). — PMID: 31556980.
25. Ostacher M.J. Synopsis of the 2023 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Management of Bipolar Disorder / M.J. Ostacher, C.J. Miller, A. Edwards-Stewart et al. // *J Clin Psychiatry*. — 2025. — № 86 (1). — P. 24cs15546.
26. Campbell I.H. Insulin signaling as a therapeutic mechanism of lithium in bipolar disorder / I.H. Campbell, H. Campbell, D.J. Smith // *Translational Psychiatry*. — 2022. — № 12. — P. 350.
27. Kowalczyk E. Advances in Mood Disorder Pharmacotherapy: Evaluating New Antipsychotics and Mood Stabilizers for Bipolar Disorder and Schizophrenia / E. Kowalczyk, S. Koziej, E. Soroka // *Medical Science Monitor*. — 2024. — № 30. — P. e945412.
28. Berk M. A randomised controlled trial of a mitochondrial therapeutic target for bipolar depression: mitochondrial agents, N-acetylcysteine, and placebo / M. Berk, A. Turner, G.S. Malhi // *BMC Medicine*. — 2019. — № 17. — P. 18.
29. Bartoli F. Allopurinol as add-on treatment for mania symptoms in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / F. Bartoli, C. Crocarno, M. Clerici et al. // *British Journal of Psychiatry*. — 2017. — № 210 (1). — P. 10–15.
30. Campbell I.H. A pilot study of a ketogenic diet in bipolar disorder: clinical, metabolic and magnetic resonance spectroscopy findings / I.H. Campbell, N. Needham, H. Grossi et al. // *BJPsych Open*. — 2025. — № 11 (2). — P. e34.
31. Nishida K. Development progress of drugs for bipolar disorder: 75 Years after lithium proved effective / K. Nishida, H. Osaka, T. Kanazawa // *Journal of Psychiatric Research*. — 2024. — № 180. — P. 177–182.
32. Wozniak J. Findings from a pilot open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of pediatric mania and hypomania / J. Wozniak, M. DiSalvo, A. Farrell // *BMC Psychiatry*. — 2022. — № 22. — P. 314.