

Взаимосвязь дисфункции щитовидной железы и биполярного аффективного расстройства

Валентин Юрьевич Скрябин^{1,2}, Светлана Игоревна Соколова³, Владислав Павлович Петровский⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

²Королевский колледж психиатров (Royal college of psychiatrists), Лондон, Соединенное Королевство

³ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии ДЗМ», Москва, Россия

⁴«Центр психотерапии В.П. Петровского», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Валентин Юрьевич Скрябин, sardonios@yandex.ru

Резюме

Обоснование: биполярное аффективное расстройство (БАР) — сложное психическое заболевание, характеризующееся чередованием маний и депрессий. Нейроэндокринные факторы, включая функцию щитовидной железы, играют важную роль в патогенезе БАР. Дисфункция щитовидной железы, связанная с нарушениями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси (ГГТ-ось), влияет на баланс ключевых нейротрансмиттеров — норадреналина, серотонина и дофамина, что отражается на формировании аффективных состояний. Генетические и иммунно-воспалительные механизмы также вносят значительный вклад в развитие как БАР, так и нарушений функции щитовидной железы. **Цель:** оценить данные современных исследований о взаимосвязи между дисфункцией щитовидной железы и БАР, включая нейрохимические, генетические и иммунные механизмы, а также перспективы применения гормонов щитовидной железы в терапии БАР. **Материалы и методы:** проведен обзор научных публикаций за 2000–2023 гг., доступных в базах данных PubMed, Cochrane Library и eLibrary. Поиск проводился по ключевым словам: «bipolar disorder», «thyroid dysfunction», «thyroid hormones», «inflammation», «GWAS». В анализ включены оригинальные исследования, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования и когортные исследования. **Обсуждение:** генетические исследования, в частности GWAS, выявили общие генетические локусы, связанные с иммунной регуляцией и воспалительными процессами, повышающими риск развития как БАР, так и нарушений функции щитовидной железы. Антитела к тиреоидной пероксидазе, обнаруженные у пациентов с БАР и их родственников, подтверждают возможную генетическую уязвимость и аутоиммунный компонент обоих состояний. Клинические исследования продемонстрировали эффективность высоких доз L-тироксина в улучшении депрессивной симптоматики у пациентов с БАР, резистентных к стандартной терапии. Однако для оптимизации подходов к терапии требуется дальнейшее изучение факторов, влияющих на ответ на гормональную терапию, включая генетическую предрасположенность, наличие сопутствующих тиреоидных нарушений и длительность течения заболевания. **Заключение:** углубленное понимание взаимосвязи между БАР и тиреоидной дисфункцией, включая нейрохимические, генетические и иммунные механизмы, способствует разработке персонализированных терапевтических подходов. Это открывает возможности для улучшения диагностики, профилактики и повышения качества жизни пациентов.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, БАР, дисфункция щитовидной железы, тиреоидные гормоны, нейротрансмиттеры, GWAS

Для цитирования: Скрябин В.Ю., Соколова С.И., Петровский В.П. Взаимосвязь дисфункции щитовидной железы и биполярного аффективного расстройства. *Психиатрия*. 2025;23(3):97–110. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-97-110>

REVIEW

УДК/UDC 616.895.1

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-97-110>

The Relationship between Thyroid Dysfunction and Bipolar Disorder

Valentin Yu. Skryabin^{1,2}, Svetlana I. Sokolova³, Vladislav P. Petrovsky⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Royal College of Psychiatrists, London, United Kingdom

³Moscow research and practical center on addictions, Moscow, Russia

⁴V.P. Petrovsky centre for psychotherapy, Moscow, Russia

Corresponding author: Valentin Yu. Skryabin, sardonios@yandex.ru

Summary

Background: Bipolar disorder (BD) is a complex psychiatric condition characterized by alternating episodes of mania and depression. Neuroendocrine factors, including thyroid function, play a crucial role in the pathogenesis of BD. Thyroid dysfunction, associated with abnormalities of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis, disrupts the balance of key neurotransmitters such as noradrenaline, serotonin, and dopamine which contributes to the development of affective states. Genetic and immune-

inflammatory mechanisms also play a significant role in the pathophysiology of both BD and thyroid disorders. **The aim of the review** is to evaluate current evidence on the relationship between thyroid dysfunction and BD, focusing on neurochemical, genetic, and immune mechanisms, as well as the potential therapeutic applications of thyroid hormones in BD treatment. **Materials and Methods:** a literature review was conducted for the years 2000–2023, including publications available in PubMed, the Cochrane Library, and the e-Library databases. The search was performed using the keywords: bipolar disorder, thyroid dysfunction, thyroid hormones, inflammation, GWAS. Original studies, meta-analyses, randomized controlled trials, and cohort studies were included in the analysis. **Discussion:** Genetic studies, particularly genome-wide association studies (GWAS), have identified shared genetic loci associated with immune regulation and inflammation, which increase the risk of both BD and thyroid dysfunction. The presence of thyroid peroxidase antibodies in patients with BD and their relatives suggests a potential genetic predisposition and an autoimmune component underlying both conditions. Furthermore, clinical trials have demonstrated the efficacy of high-dose L-thyroxine in alleviating depressive symptoms in patients with BD who are resistant to standard therapy. However, further investigation is needed to determine the factors influencing response to hormone therapy, including genetic predisposition, coexisting thyroid disorders, and disease duration, to optimize treatment strategies. **Conclusion:** a deeper understanding of the relationship between BD and thyroid dysfunction, including neurochemical, genetic, and immune mechanisms, will facilitate the development of personalized therapeutic approaches. This, in turn, may improve diagnosis, prevention, and overall quality of life for affected patients.

Keywords: bipolar disorder, BD, thyroid dysfunction, thyroid hormones, neurotransmitters, GWAS

For citation: Skryabin V.Yu., Sokolova S.I., Petrovsky V.P. The Relationship between Thyroid Dysfunction and Bipolar Disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(3):97–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-3-97-110>

ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) представляет собой хроническое заболевание, характеризующееся чередованием эпизодов мании, гипомании и депрессии, а также развитием смешанных аффективных эпизодов [1]. По данным эпидемиологических исследований распространенность биполярного расстройства I типа в общей популяции составляет около 1% в течение жизни [2]. Мультицентровое поперечное (cross-sectional) исследование, охватившее 11 стран, показало, что общая распространенность расстройств биполярного спектра в течение жизни составляет 2,4%, включая 0,6% для БАР I типа, 0,4% для БАР II типа, 1,4% для субклинических форм БАР и 2,4% для всех форм заболевания. Годичная распространенность составила 1,5% для всех расстройств спектра, включая 0,4% для БАР I, 0,3% для БАР II и 0,8% для субклинических форм БАР [3].

Значительная часть пациентов с БАР страдают сопутствующими заболеваниями, включая расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), и тревожные расстройства, которые могут негативно влиять на общий исход и прогноз. По оценкам некоторых исследователей, частота коморбидности биполярного расстройства и расстройств, связанных с употреблением алкоголя, составляет 40–70% для БАР обоих типов [4]. Согласно результатам метаанализа 52 исследований, распространенность тревожных расстройств в течение жизни при БАР составляет 42,7% [5].

С практической и научной точки зрения, наиболее важным является деление БАР на два типа: БАР I и БАР II. Эта систематика закреплена в DSM-IV и сохранена в DSM-5. БАР I диагностируют у пациентов, переживших хотя бы один развернутый маниакальный эпизод. БАР II включает пациентов, у которых отмечался хотя бы один эпизод гипомании и один эпизод большой депрессии, но без развернутых маниакальных эпизодов в анамнезе. В МКБ-10 БАР представлено общей

рубрикой F31, а БАР II рассматривается как его подтип, включенный в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8), наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами [6]. Депрессивная фаза БАР характеризуется наибольшим инвалидизирующим воздействием и занимает значительную часть течения болезни. Пациенты с БАР проводят более половины жизни в болезненном состоянии, и треть этого времени — в депрессии, что примерно втрое превышает продолжительность периодов мании или гипомании [1].

Эндокринные механизмы играют важную роль в регуляции настроения, что подтверждается их влиянием на гормональные и нейротрансмиттерные системы, взаимосвязанные с патофизиологией БАР. Нарушение функции щитовидной железы, в частности, может приводить к развитию симптомов, схожих с проявлениями БАР, что делает изучение этих процессов крайне значимым. Исследования подтверждают, что нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси оказывает влияние на настроение и когнитивные функции, что особенно выражено при гипотиреозе. У пациентов с гипотиреозом отмечаются симптомы, схожие с депрессивными расстройствами, включая психомоторную заторможенность, снижение энергии и ухудшение концентрации внимания [7].

Гипоталамо-гипофизарная система представляет собой совокупность функциональных взаимосвязей между различными звеньями эндокринной регуляции. Гипоталамус через специализированные нейроны секретирует небольшие по размеру рилизинг-факторы гипофизарных гормонов. Аденогипофиз, в свою очередь, содержит специализированные клетки, которые продуцируют полипептидные гормоны, влияющие на периферические звенья, выделяющие в кровоток эффекторные гормоны. Наибольшее значение имеют три тесно взаимосвязанных между собой компонента гипоталамо-гипофизарной системы: гипоталамо-гипофизарно-гонадная (ГГГ), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная (ГГТ) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) оси [8]. ГГТ-ось в качестве основных

звеньев включает нейроны гипоталамуса, секретирующие трипептид тиролиберин (тиреотропин-рилизинг-гормон, TRГ), тиреотропоциты аденогипофиза, которые при воздействии на них тиролиберина продуцируют тиреотропный гормон (ТТГ), а также фолликулярные клетки щитовидной железы, воздействуя на которые, тиреотропный гормон усиливает их рост и дифференцировку, а также стимулирует в них синтез тиреоидных гормонов тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) [9]. Перечисленные гормоны играют ключевую роль в регуляции роста и метаболизма. Данный регуляторный каскад функционирует по механизму отрицательной обратной связи: повышенные уровни Т3 и Т4 подавляют секрецию TRГ на уровне гипоталамуса и выработку ТТГ в передней доле гипофиза. При снижении уровня тиреоидных гормонов эта регуляция ослабевает, и выработка TRГ и ТТГ продолжается. Нарушения в этой системе (например, при болезни Грейвса) приводят к избыточной выработке тиреоидных гормонов вследствие действия аутоантител к рецепторам ТТГ. Симптомы гипертиреоза включают учащенное сердцебиение, потерю веса, непереносимость жары, тремор и раздражительность, в то время как гипотиреоз сопровождается набором веса, непереносимостью холода, сонливостью, снижением когнитивных функций и подавленным настроением. Лечение направлено на достижение эутиреоидного состояния. Гипертиреоз лечат антитиреоидными препаратами (пропилтиоурацилом и метимазолом), а при рецидивах обсуждаются радикальные методы, такие как тиреоидэктомия или радиоактивная абляция с последующей заместительной терапией. Гипотиреоз лечат синтетическим Т4 (левотироксином) с возможным добавлением лиотиронина (Т3) [10].

Установлено, что снижение уровня тиреоидных гормонов оказывает выраженное влияние на активность серотонинергической системы, что может объяснять развитие депрессивных состояний у пациентов с гипотиреозом. Это подтверждается клиническими данными, свидетельствующими о повышенной частоте депрессий среди пациентов с эндокринной патологией [11].

Ранее уже предпринимались попытки систематизировать данные о взаимосвязи дисфункции щитовидной железы и БАР, включая обзор литературы, представленный S.J. Norman и соавт. Авторы обзора анализировали нейрохимические, эндокринные и генетические аспекты данной проблемы [12].

Настоящий нарративный обзор научных публикаций дополняет существующие данные, включая более широкий спектр исследований.

Цель обзора — проанализировать взаимосвязь между биполярным аффективным расстройством и дисфункцией щитовидной железы, рассматривая эту проблему в контексте психиатрии, неврологии, эндокринологии и генетики.

При написании обзора литературы использовали такие ключевые слова и медицинские предметные рубрики (MeSH), как «hypothalamic-pituitary-thyroid

axis», «thyroid dysfunction», «bipolar disorder», «mood disorders», «thyroid hormones», «GWAS», а также их русскоязычные эквиваленты: «гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось», «дисфункция щитовидной железы», «биполярное аффективное расстройство», «расстройства настроения», «тиреоидные гормоны», «полногеномный поиск ассоциаций». Поиск проводили в базах данных PubMed, Cochrane Library и e-Library. В анализ включали публикации с 2004 по 2024 год, за исключением исследований, проведенных на беременных женщинах, а также статей на языках, отличных от русского и английского. Критерии отбора включали работы, выполненные на мужчинах и женщинах всех возрастов, эксперименты на животных, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), когортные исследования, исследования «случай–контроль». Результаты проведенного анализа публикаций опираются исключительно на оригинальные исследования, опубликованные за последние 20 лет.

НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА

Ассоциации между нейротрансмиттерами и биполярным расстройством

Расстройства настроения — это комплексные состояния, обусловленные множеством факторов, в том числе функционированием разнообразных нейротрансмиттерных систем. Некоторые нейротрансмиттеры играют ключевую роль в патогенезе расстройств настроения, включая норадреналин (НА), серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ), дофамин (ДА), гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глутамат [13–15]. Углубленное понимание роли этих нейрохимических веществ важно для раскрытия механизмов, приводящих к развитию БАР, и разработки эффективных методов лечения.

Норадреналин (НА) регулирует настроение, оказывает влияние на когнитивные функции и сон, реакцию на стресс. Этот нейромедиатор тесно взаимодействует с системами серотонина и дофамина, также участвующими в регуляции настроения [16]. НА взаимодействует с дофамином и серотонином, модулируя их высвобождение и захват, что способствует стабилизации настроения [17]. Кроме того, НА участвует в реакциях на стресс, а нарушение этой системы может привести к изменению уровней дофамина и серотонина, что способствует формированию расстройств настроения [13]. Роль НА в развитии аффективных расстройств подтверждается эффективностью антидепрессантов, таких как ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОН), а также норадреналина и дофамина (ИОНД), которые способствуют повышению уровня НА в синапсах, облегчая симптомы расстройств настроения.

Серотонин (5-НТ) участвует в регуляции настроения, сна, аппетита и реакций на стресс. Нарушения в функционировании серотонинергической системы могут приводить к депрессивным и тревожным симптомам,

Таблица 1. Функции, места синтеза и вещества, усиливающие действие нейротрансмиттеров, участвующих в патогенезе БАР**Table 1** Functions, sites of synthesis and substances that enhance the action of neurotransmitters involved in the pathogenesis of bipolar disorder

Нейротрансмиттер	Функция	Место синтеза	Вещества, усиливающие действие
Норадреналин	Основной нейротрансмиттер симпатической нервной системы; регулирует настроение, возбуждение, внимание, память и сосудистый тонус	Голубое пятно	Психостимуляторы, кокаин, бупропион, мirtазапин, ИОЗН, ТЦА
Серотонин	Ответствен за регуляцию настроения, сна, аппетита и реакции на стресс	Ядра шва	СИОЗС, мirtазапин и другие атипичные антидепрессанты, ИОЗН, ТЦА, антагонисты серотонина и ингибиторы его обратного захвата
ГАМК	Тормозный нейротрансмиттер, который регулирует возбудимость нейронов в мозге	Прилежащее ядро	Алкоголь, бензодиазепины, фенobarбитал, небензодиазепиновые снотворные
Дофамин	Регуляция настроения, мотивации, обработки вознаграждений и контроля движений	Черная субстанция, вентральная область покрышки, гипоталамус	Некоторые антипсихотики, бупропион, антагонисты NMDA-рецепторов, ингибиторы MAO-B, ингибиторы КОМТ, дофаминовые агонисты, предшественники дофамина
Глутамат	Возбуждающий и тормозный нейротрансмиттер, участвующий в регуляции памяти, исполнительных функций и настроения	Глиальные клетки	Алкоголь, фенциклидин, кокаин, никотин

Примечание: ИОЗН — ингибиторы обратного захвата норадреналина, ТЦА — трициклические антидепрессанты, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, MAO — моноаминоксидаза, КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

а также способствовать эмоциональной дисрегуляции, характерной для БАР. Например, нарушение передачи сигналов серотонина может вызывать повышенную эмоциональную реактивность и нестабильность настроения, особенно в маниакальных эпизодах [14]. Снижение уровня серотонина также связано с импульсивностью и агрессивностью, характерными для маниакальных состояний. В связи с этим назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при БАР требует осторожности, так как они могут индуцировать манию или гипоманию, увеличивая риск нагрузочного циклирования эпизодов настроения [18].

Дофамин (ДА) оказывает влияние на настроение, мотивацию, обработку вознаграждений и контроль движений. Дисфункция дофаминергической системы при БАР может способствовать развитию нарушений настроения, таких как импульсивность, перепады настроения и психотические состояния [19]. Низкие уровни ДА ассоциируются с такими депрессивными симптомами, как ангедония, сниженная мотивация и усталость [20]. В противоположность этому, в маниакальных эпизодах повышение уровня дофамина может вызывать приподнятое настроение, повышенную энергию, импульсивность и сниженную потребность во сне. Для контроля маниакальных симптомов используются препараты, модулирующие уровень дофамина, например, антипсихотики первого поколения, блокирующие дофаминовые рецепторы [21].

Значительную роль в патофизиологии расстройств настроения играет ГАМКергическая нейротрансмиссия [22]. ГАМК представляет собой тормозный нейромедиатор, регулирующий возбудимость нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Недостаток ГАМК повышает возбудимость нейронов, что способствует

появлению таких симптомов, как возбуждение и тревожность. Препараты, усиливающие действие ГАМК, включая бензодиазепины, помогают снять тревожные симптомы и способствуют расслаблению [23].

Глутамат, будучи основным возбуждающим нейромедиатором, также играет важную роль в патогенезе БАР [24]. Экспериментальные данные, полученные на животных моделях, показывают, что стабилизаторы настроения воздействуют на глутаматные рецепторы, изменяя поведение, связанное с настроением.

Взаимодействие между НА, 5-НТ и другими нейротрансмиттерными системами (ДА, ГАМК и глутамат) крайне важно для поддержания эмоционального равновесия [14]. Любая дисрегуляция в этих системах может способствовать развитию и обострению расстройств настроения, таких как БАР. Информация о функциях, местах синтеза и веществах, влияющих на указанные нейротрансмиттеры, обобщена в табл. 1.

Роль щитовидной железы в патофизиологии регуляции настроения при аффективных расстройствах

Функция щитовидной железы играет ключевую роль в поддержании эмоциональной стабильности, так как изменения уровня ее гормонов могут существенно влиять на настроение и когнитивные функции. Гормоны щитовидной железы (Т3 и Т4) влияют на синтез, высвобождение и метаболизм таких нейротрансмиттеров как норадреналин, дофамин и серотонин [25]. Изменения в уровне этих гормонов могут приводить к дисбалансу нейротрансмиттерных систем, что отражается на регуляции настроения. Так, тиреоидные гормоны воздействуют на синтез и биодоступность триптофана, что может повлиять на функционирование серотониновой системы и, следовательно, вызвать эмоциональную нестабильность [26]. Также они регулируют активность

тирозин-гидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе дофамина [27]. Это может объяснять связь гипотиреоза с такими симптомами, как ангедония, моторная заторможенность и снижение мотивации [7].

Кроме того, гормоны щитовидной железы оказывают влияние на экспрессию, доступность и активность транспортеров серотонина, дофамина и норадреналина, влияя на их концентрацию в синапсах и на передачу сигнала. Дисрегуляция функции щитовидной железы может привести к изменению плотности и аффинности рецепторов нейротрансмиттеров, нарушая их сигнальные пути и вызывая физиологические реакции [26]. Помимо влияния на нейротрансмиттеры, тиреоидные гормоны играют ключевую роль в функционировании и развитии головного мозга (в частности, таких его структур, как префронтальная кора, миндалина и гиппокамп) [28].

T3 и T4 также играют роль в процессах нейропластичности, то есть в способности головного мозга адаптироваться и реорганизовывать нейронные связи [26]. Дисрегуляция гормонов щитовидной железы может вызывать функциональные изменения головного мозга, влияя на когнитивные способности, обработку эмоций и регуляцию настроения, что усиливает выраженность симптомов БАР [28].

Исследования подтверждают наличие двусторонней связи между дисфункцией щитовидной железы и развитием БАР. В частности, исследование А. Fagioli и соавт. показало, что у 15,3% пациентов с БАР, получавших терапию литием, был диагностирован гипотиреоз, и чем дольше длилось лечение литием, тем выше был риск развития дисфункции щитовидной железы [29]. Это подчеркивает важность регулярного мониторинга функции щитовидной железы у пациентов с БАР I типа, получающих терапию литием. Клинические случаи, описанные А. Bocchetta и соавт., указывают на связь между БАР и высоким уровнем антител к щитовидной железе, что, по мнению авторов, свидетельствует о потенциальной предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы у потомков пациентов с БАР [30]. Применение антипсихотиков, стабилизаторов настроения и иммунотерапии не только улучшило психический статус пациентов, но и нормализовало функцию щитовидной железы, а также снижало уровень антител.

Еще одно исследование выявило высокую частоту нарушений со стороны щитовидной железы у пациентов с БАР, в особенности гипотиреоза, который встречался у 10–30% исследуемой популяции [31]. В рамках этого исследования изучались потенциальные механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, такие как нейроэндокринная дисрегуляция и иммунные процессы (например, аутоиммунный тиреоидит), которые, возможно, связывают дисфункцию щитовидной железы с БАР. Кроме того, систематический обзор продемонстрировал, что у пациентов с биполярной депрессией уровень антител к щитовидной железе был выше по сравнению с общей популяцией, что позволяет

предполагать, что дисфункция щитовидной железы может быть фактором риска развития БАР [32].

T. Ittermann и соавт., в исследовании 2142 участников из проекта «Study of Health in Pomerania», анализировали потенциальную взаимосвязь между нарушениями функции щитовидной железы и тревожными и депрессивными расстройствами с использованием шкалы депрессии Бека [33]. Было установлено, что гипотиреоз ассоциирован с высокой тяжестью депрессии по шкале Бека, тогда как гипертиреоз положительно коррелировал с большим депрессивным расстройством (БДР). В целом эти данные указывают на тесную связь между дисфункцией щитовидной железы и изменениями настроения при БАР, а также на возможное влияние на депрессивные и тревожные состояния.

Интересным фактом является то, что тревожно-депрессивные нарушения, согласно данным литературы, коррелируют с уровнем именно ТТГ, но не антител к тиреоидной пероксидазе. Это позволяет предположить, что на психические функции оказывает влияние не столько аутоиммунный процесс в щитовидной железе, сколько ее функциональный статус [11].

Связь дисфункции щитовидной железы и биполярного аффективного расстройства

В контексте исследования взаимосвязи между дисфункцией щитовидной железы и БАР следует учитывать пересекающиеся химические и физиологические механизмы, лежащие в основе этих состояний. Гормоны щитовидной железы, норадреналин и дофамин имеют общего предшественника — тирозин, что обуславливает структурное и функциональное сходство между этими нейрохимическими веществами [31]. Кроме того, рецепторы как для нейротрансмиттеров, так и для гормонов щитовидной железы сосредоточены в лимбической системе, что подчеркивает необходимость сбалансированного взаимодействия этих медиаторов для выполнения их регуляторных функций [34].

БАР традиционно связывают с нарушениями нейротрансмиттерного баланса, включая повышенную активность дофамина и глутамата, а также уменьшение активности холинергической мускариновой системы [35]. Анализ посмертных образцов головного мозга пациентов с БАР показал изменения, указывающие на возможное ускорение метаболизма норадреналина, и снижение уровня 5-Н1АА (основного метаболита серотонина), что отражает характерные колебания настроения [36]. Повышение норадреналина ассоциировалось с маниакальными симптомами, а снижение 5-Н1АА — с депрессивными эпизодами.

При исследовании спинномозговой жидкости у пациентов с гипотиреозом изучали уровни гомованилиновой кислоты (метаболита дофамина) и 5-Н1АА (метаболита серотонина) для оценки функции щитовидной железы. Обнаружено, что уровень этих метаболитов отрицательно коррелировал с концентрацией ТТГ и Т3 в крови, что указывает на взаимодействие тиреоидной и нейротрансмиттерной систем [34].

Результаты исследования, проведенного М. Вауер и соавт., показали, что инфузия гормонов щитовидной железы приводит к увеличению уровня 5-HT, 5-HTP и 5-HIAA в коре мозга у грызунов [37]. Авторы объясняли этот эффект десенсибилизацией пресинаптических рецепторов 5-HT_{1A} в области шва и сенсibilизацией постсинаптических рецепторов 5-HT₂ в коре, что способствовало усилению серотонинергической передачи. Также было зафиксировано влияние тиреоидных гормонов на передачу дофаминергического сигнала [38].

По результатам кросс-секционного исследования, в рамках которого определяли уровень ТТГ, Т3 и Т4 в крови пациентов с БАР, была выявлена связь повышенного уровня Т3 с маниакальными эпизодами [25]. У пациентов с БАР риск нарушения функции щитовидной железы оказался в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Другое исследование, проведенное G. Feng и соавт., было направлено на изучение концентрации тиреоидных гормонов у нелеченных пациентов с БАР и БДР [39]. Хотя у 12 из 83 пациентов было обнаружено снижение гормональной секреции, значимых различий между группами пациентов с БАР и БДР выявлено не было.

Приведенные данные подчеркивают важность дальнейшего изучения взаимосвязи между гормонами щитовидной железы и нейротрансмиттерными системами для лучшего понимания патофизиологии БАР и разработки более эффективных методов лечения.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси как катализатор БАР

Системы реакции на стресс

ГГТ-ось напрямую взаимодействует с центральной системой реакции на стресс. Под воздействием стрессовых факторов гипоталамус инициирует выброс кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который стимулирует гипофиз к выделению адренокортикотропного гормона (АКТГ) [40]. В ответ АКТГ активирует надпочечники для секреции кортизола [41]. Параллельно активация симпатической нервной системы вызывает высвобождение адреналина и норадреналина, дополнительно усиливая выброс кортизола [40].

Кортизол оказывает значительное влияние на функционирование ГГТ-оси. Например, его повышенные уровни могут угнетать секрецию тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом и ТТГ гипофизом, что приводит к гипотиреозу. Кортизол также вмешивается в преобразование тироксина (Т₄) в трийодтиронин (Т₃) через ингибирование фермента 5'-дейодиназы, в результате снижается уровень активных тиреоидных гормонов [42].

Длительный стресс и связанная с ним дисрегуляция ГГТ-оси могут усиливать нестабильность настроения и усугублять симптомы БАР [41]. Например, гипотиреоз сопровождается снижением энергии, когнитивными нарушениями и изменениями настроения, которые часто совпадают с проявлениями депрессии, затрудняя диагностику и лечение.

Многочисленные исследования подтвердили роль кортизола в патогенезе БАР. В 2017 г. была опубликована работа J.D. Rosenblat и соавт., в которой ретроспективно проанализированы результаты 41 исследования, показавшие, что БАР ассоциировано с повышенными уровнями кортизола и АКТГ, при этом связь с КРГ не наблюдалась [43]. В одном из последующих исследований измерение средних концентраций кортизола в слюне и волосах показало двукратное увеличение уровня кортизола у пациентов с БАР по сравнению с контрольными группами [44]. Повышение уровня кортизола может способствовать развитию как маниакальных, так и депрессивных симптомов у соматически здоровых людей, что аналогично состояниям, наблюдаемым при синдроме Кушинга [45]. Также была обнаружена взаимосвязь между гипотиреозом, повышенным уровнем кортизола, увеличением частоты депрессивных эпизодов, тревожных состояний и когнитивных нарушений [46]. У пациентов с гипотиреозом расстройства настроения отмечались чаще, чем у участников эутиреоидных контрольных групп.

У пациентов с БАР, как правило, ослаблена реакция на стресс, что было продемонстрировано в исследовании с участием родных братьев и сестер, где регистрировали изменения уровня кортизола и альфа-амилазы в ответ на стрессовые стимулы [47]. Экспериментальная группа, в которую были включены эутиреоидные пациенты с БАР, получавшие медикаментозную терапию, подвергалась сериям стресс-индуцирующих заданий, аналогичных Трирскому социальному стресс-тесту (The Trier social stress test, TSST). Концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне измеряли исходно, до и после выполнения заданий, а также фиксировали субъективные оценки стресса.

У пациентов с БАР повышение уровня кортизола было менее выраженным, чем у здоровых лиц из контрольных групп, тогда как уровень альфа-амилазы, напротив, возрастал после выполнения заданий. Примечательно, что подобные аномальные вариации гормонального ответа были особенно заметны у лиц с историей многократных эпизодов БАР. Кроме того, в исследовании цитировались данные, указывающие на связь между исходным уровнем кортизола у потомков пациентов с биполярным расстройством и дисфункцией ГГТ-оси, что дополнительно подтверждает эндокринные механизмы, лежащие в основе БАР [48].

Метаанализ 42 исследований, в которых использовали различные инструменты, такие как шкала жизненных событий и трудностей (Life Events and Difficulties Schedule, LEDS), интервью о недавних жизненных событиях (The Interview for Recent Life Events, IRLE), шкала социальной адаптации (Social Readjustment Rating Scale, SRRS), шкала жизненных событий Пайкела (Paykel Scale of stressful life events, PLES), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), а также данные о госпитализациях, был направлен на оценку влияния стрессовых жизненных событий на острые проявления БАР. Результаты показали,

что пациенты с БАР чаще сообщали о более высоком уровне стрессовых событий по сравнению с лицами, страдающими другими психическими расстройствами. При этом непосредственная связь между стрессовыми событиями и выраженностью острых симптомов была незначительной. Авторы мета-анализа пришли к выводу, что стресс играет существенную роль в возникновении и обострении БАР, несмотря на вариативность дизайна и популяций включенных в анализ исследований.

ВОСПАЛЕНИЕ И ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Хроническое воспаление играет важную роль в патогенезе как БАР, так и нарушений щитовидной железы, что может служить одним из ключевых звеньев, связывающих эти состояния. Например, у пациентов с БАР во время острых маниакальных эпизодов отмечены повышенные уровни С-реактивного белка [49], маркера активного воспаления, а также увеличенная концентрация провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, 2, 6 и TNF- α). Примечательно, что в одном из исследований уровень интерлейкина-6 снижался по завершении маниакальных эпизодов [50]. При гипотиреозе снижение антиоксидантной защиты поддерживает хроническое воспаление, тогда как при гипертиреозе усиленная выработка активных форм кислорода (АФК) также способствует воспалительному фону [41].

Повышение уровня пероксидов и малондиальдегида в плазме у пациентов с шизофренией свидетельствует о наличии оксидативного стресса. Эта последовательность — от хронического воспаления до иммунной дисфункции и структурных повреждений — будет рассмотрена более детально в разделе, посвященном нейровоспалению.

Изучение взаимосвязи между аутоиммунным тиреоидитом и БАР остается актуальной задачей. В датском исследовании, включавшем 9920 пациентов с БАР, проводился анализ показателей аутоиммунного тиреоидита и тиреотоксикоза. Однако статистически значимой ассоциации между этими заболеваниями и БАР выявлено не было [51]. Тем не менее, такие аутоиммунные заболевания, как ревматоидный артрит, псориаз, язвенный колит, аутоиммунный гепатит и синдром Гийена–Барре, продемонстрировали значимую связь с БАР, указывая на возможную роль иммунной дисфункции в его этиологии. J.D. Rosenblat и соавт. в обзоре эпидемиологических исследований отмечают у пациентов с БАР увеличение частоты аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, аутоиммунный гепатит, рассеянный склероз и ревматоидный артрит [43].

Исследование, включавшее 51 пару монозиготных и дизиготных близнецов с БАР и 35 контрольных пар, выявило у пациентов с БАР повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе (ТРО-Abs) по сравнению с контрольной группой [52]. Особенно сильная

взаимосвязь между аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы и БАР была обнаружена у женщин, хотя уточнение данного феномена затруднено из-за гендерного дисбаланса в исследуемой выборке. В другом исследовании отчетливая связь между уровнем антител к ТРО и антител к тиреоглобулину обнаружена при БАР с быстрым циклом, причем уровень ТРО-Abs показал в этих случаях более значимую статистическую корреляцию [53].

Несмотря на то, что общие механизмы хронического воспаления, объединяющие БАР и аутоиммунный тиреоидит, остаются до конца не выясненными, в последние годы активно изучается терапевтический потенциал противовоспалительных средств при БАР. К примеру, применение N-ацетилцистеина приводило к клинически значимому уменьшению депрессивных симптомов у пациентов с БАР [40]. Однако данные об эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении маниакальных и гипоманиакальных эпизодов противоречивы, и пока неизвестно, могут ли НПВП снижать тяжесть этих симптомов.

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ

В недавнем систематическом обзоре обобщены данные, демонстрирующие изменения в объеме различных структур головного мозга: прежде всего, зон, отвечающих за регуляцию эмоций и аффекта [54]. Эти аномалии были зафиксированы с помощью функциональной и структурной МРТ и коррелировали с повышенными уровнями воспалительных маркеров. Подобная связь укрепляет гипотезу о ведущей роли провоспалительных механизмов не только в патогенезе БАР, но и в усилении симптоматики. Центральные и периферические воспалительные процессы могут вызывать прогрессирующее ухудшение состояния и повышать уровень стресса, замыкая патологический круг хронического воспаления.

Кроме того, нейровизуализационные исследования, фокусирующиеся на пациентах с БАР, выявили уменьшение объема серого вещества в префронтальных и лимбических отделах, расширение латеральных желудочков, гиперинтенсивность глубокого белого вещества, а также повышенную активность миндалин, стриатума и таламуса [51]. В условиях нейровоспаления были зафиксированы изменения в работе глутаматергической системы и NMDA-рецепторов, приводящие к эксайтотоксическому повреждению нейронов посредством активации каскада арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота, входящая в состав фосфолипидов клеточных мембран, под воздействием фосфолипазы А2 высвобождает провоспалительные метаболиты в процессе нормальной нейротрансмиссии [34]. При избытке глутамата активация астроцитов в этом каскаде усиливает повреждение нервной ткани.

Литий, как показывают некоторые исследования, обладает антиоксидантными свойствами

и нейропротективным потенциалом [52]. Опыты на животных выявили, что длительное введение некоторых антипсихотиков, таких как кветиапин и оланзапин, может усиливать оксидативное повреждение мозга и приводить к постепенному снижению числа астроцитов [31, 48]. Эти данные подчеркивают сложность выбора фармакотерапии, учитывая различное влияние препаратов на оксидативный стресс и состояние нейрональной ткани.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ: ОБЩИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИСФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ БИПОЛЯРНОГО РАССТРОЙСТВА

Аутоиммунный тиреоидит и биполярное расстройство

Современные исследования указывают на возможные общие генетические механизмы и клинические последствия взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита с БАР. Обнаружение антител к ТРО-Abs у пациентов с БАР свидетельствует о потенциальном перекрытии генетической предрасположенности. В одном из исследований анализировали образцы крови 22 монозиготных и 29 дизиготных близнецов с БАР, а также 35 здоровых пар близнецов на наличие ТРО-Abs. У 27% близнецов с БАР выявили ТРО-Abs; сходные результаты получены и у их родственников без диагноза БАР [52]. В семьях с дизиготными близнецами, где один был болен БАР, отмечалась повышенная частота аутоиммунного тиреоидита по сравнению с контрольными парами близнецов, что наводит на мысль о наличии общих наследуемых факторов риска. Длительное наблюдение, описанное в исследовании G. Snijders и соавт., показало стабильный уровень ТРО-Abs у пациентов с БАР в течение 6–12 лет. Это позволило предположить, что данные антитела могут служить маркером предрасположенности к заболеванию [56]. Несмотря на это, рутинный скрининг ТРО-Abs у пациентов с БАР или их родственников не рекомендован при отсутствии специфической симптоматики или гормональных нарушений, так как доказательной базы для подобной практики пока недостаточно.

В другом исследовании 140 потомков родителей с БАР наблюдали в течение 55 месяцев, оценивая наличие у них психопатологической симптоматики и анализируя кровь на содержание ТРО-Abs и уровень ТТГ [57]. Результаты продемонстрировали повышенную распространенность ТРО-Abs у дочерей пациентов с БАР, сопровождавшуюся у части испытуемых нарушением функции щитовидной железы. Хотя у этих ТРО-положительных потомков не отмечалось увеличения частоты аффективных расстройств, полученные данные указывают на независимую генетическую предрасположенность к аутоиммунному тиреоидиту среди потомков пациентов с БАР.

Исследования с использованием полногеномного поиска ассоциаций

Применение полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) позволило выявить генетические вариации, связанные как с функцией щитовидной железы, так и с биполярным расстройством, сосредоточив внимание на генах, вовлеченных в регуляцию гормонов щитовидной железы, и генах, повышающих вероятность развития БАР. Так, в исследовании А.Е. Ваум и соавт., направленном на поиск генетических маркеров БАР, были обнаружены ассоциации полиморфных локусов ряда генов с развитием заболевания [58]. Хотя четких основных генов риска выявлено не было, у лиц с изменениями в этих локусах обнаружено больше предрасполагающих аллелей, в частности, в локусе DGKH, что указывает на полигенный характер БАР. Исследования GWAS также показали, что БАР и нарушения функции щитовидной железы ассоциированы с генами, регулирующими иммунные функции и воспалительные процессы, включая гены главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens, HLA) [59].

Полигенные шкалы риска (PRS), построенные на основе данных GWAS, становятся важным инструментом для оценки генетической предрасположенности как к БАР, так и к нарушениям функции щитовидной железы [59]. Объединяя информацию о многочисленных однонуклеотидных полиморфизмах (SNP), можно выявить лиц с повышенным генетическим риском развития этих состояний.

Исследование S. Soheili-Nezhad и соавт., основанное на данных GWAS, выявило значимые связи симптомов гипотиреоза с расстройствами настроения (особенно при БАР), а также выделило локусы 6p22.1 и 6p22.2 как потенциальные медиаторы генетического взаимодействия нарушений щитовидной железы и БАР [60]. Кроме того, авторы исследования предположили, что локус MHC, активно участвующий во множестве аутоиммунных заболеваний, поддерживает гипотезу о том, что связь между БАР и дисфункцией щитовидной железы может определяться сходными аутоиммунными патогенетическими путями, а не только гормональными механизмами [60].

Метод GWAS также использовали для сравнения генетической предрасположенности к шизофрении и БАР, поскольку эти состояния имеют ряд схожих клинических проявлений. В одном исследовании GWAS, включавшем 2586 пациентов с БАР, проходивших терапию литием с 2008 по 2013 г., авторы применили подход с использованием PRS для анализа геномных вариаций, повышающих риск развития шизофрении [61]. Оказалось, что генетическая предрасположенность к шизофрении отрицательно коррелирует с эффективностью лечения литием пациентов с БАР. Выявленные генетические вариации в области антигенов HLA и путях презентации антигенов проливают свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе как шизофрении, так и ответа на терапию литием. Интеграция полученных данных с клинической информацией может помочь

прогнозировать вероятность успешного лечения литием пациентов с БАР [62].

Роль семейной предрасположенности в развитии биполярного расстройства и нарушений функции щитовидной железы

Наличие случаев заболевания в семье является индикатором генетического риска как для БАР, так и для нарушений функции щитовидной железы. Известно, что БАР отличается высокой наследуемостью, а его генетическая архитектура существенно пересекается с архитектурой других психических расстройств. Аналогичным образом генетическая предрасположенность играет значимую роль в развитии тиреоидной дисфункции: вариации генов, связанных с иммунной регуляцией и воспалительными процессами, повышают вероятность нарушения работы щитовидной железы [63].

Исследования российских популяций показали, что у потомков пациентов с БАР чаще встречаются признаки дисфункции щитовидной железы, включая аутоиммунные изменения. Это согласуется с гипотезой о наличии общих генетических факторов, влияющих как на психические, так и на эндокринные заболевания [11].

Изучение генетических корреляций между БАР и другими психическими расстройствами, такими как шизофрения и большое депрессивное расстройство, позволяет глубже понять общие генетические механизмы, лежащие в их основе. Например, выявлен значительный уровень генетического перекрытия между БАР и шизофренией, что подчеркивает важность наследственной предрасположенности при прогнозировании риска этих расстройств [64].

Недавнее исследование, выполненное методом Менделевской рандомизации, было направлено на изучение причинно-следственных связей между генетическими факторами, влияющими на функцию щитовидной железы, и риском развития БАР [65]. Используя генетические варианты, связанные с функцией щитовидной железы, в качестве инструментальных переменных, исследователи обнаружили значимую генетическую ассоциацию между уровнем Т4 и риском БАР. В частности, генетически обусловленная тенденция к повышению концентраций Т4 коррелировала с увеличением риска развития БАР, что свидетельствует о потенциальной роли гормонального дисбаланса щитовидной железы в патогенезе данного расстройства. Более того, результаты указали на двустороннюю связь: повышенный уровень Т4 способствует увеличению риска БАР, а генетическая предрасположенность к БАР оказывает влияние на функциональное состояние щитовидной железы.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Данные исследований позволяют предполагать перспективность использования гормонов щитовидной железы как дополнения к стандартной терапии

аффективных расстройств. Показано, что для достижения терапевтического эффекта у пациентов с БАР зачастую требуются более высокие дозы L-тироксина, чем при лечении первичных нарушений щитовидной железы. Несмотря на опасения относительно возможных побочных эффектов, большинство пациентов с аффективными расстройствами, как правило, хорошо переносит такие повышенные дозы без серьезных осложнений.

Для оценки эффективности применения гормонов щитовидной железы в терапии БАР было проведено несколько клинических исследований. Так, в одном рандомизированном, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании под руководством М. Вауер изучали влияние высоких доз L-тироксина на тяжесть депрессивных симптомов у эутиреоидных пациентов с биполярной депрессией, резистентной к стабилизаторам настроения и/или антидепрессантам [66]. В исследовании приняли участие 25 пациентов, которые были случайным образом разделены на группы для получения либо L-тироксина, либо плацебо в течение 6 недель. ПЭТ-сканирование выявило снижение метаболической активности в таламусе и вентральном стриатуме после 6 недель лечения L-тироксином, что сопровождалось улучшением депрессивной симптоматики.

Полученные данные указывают на возможное терапевтическое влияние высоких доз L-тироксина на мозговую активность у пациентов с БАР и облегчение симптомов депрессии. Аналогичные исследования также продемонстрировали положительный эффект высоких доз L-тироксина у пациентов с БАР, не реагирующих на стандартные методы лечения.

Однако не все пациенты одинаково реагируют на гормональную терапию. Отсутствие улучшения у части пациентов указывает на важность изучения индивидуальных факторов, таких как генетическая предрасположенность, наличие сопутствующих тиреоидных нарушений, а также тяжесть и длительность течения БАР, которые могут влиять на эффективность лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь между хроническим воспалением, аутоиммунными процессами и патогенезом БАР представляет собой важное направление исследований, которое открывает перспективы для целенаправленных фармакологических вмешательств. Современные данные свидетельствуют о том, что хроническое воспаление и связанные с ним иммунные дисфункции играют значимую роль в этиологии БАР, включая его связь с тиреоидной дисфункцией. Например, исследование S. Soheili-Nezhad и соавт. показало, что взаимодействие БАР и нарушений функции щитовидной железы может быть обусловлено сходными аутоиммунными патогенетическими путями, а не только гормональными механизмами [60]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований, направленных

на изучение роли воспалительных и иммунных факторов в патогенезе БАР.

Применение методов GWAS внесло значительный вклад в изучение генетических корреляций между БАР, тиреоидной дисфункцией и другими психическими и соматическими расстройствами. Результаты таких исследований подтвердили наличие общего генетического фона между БАР и шизофренией, а также выявили значимые связи с тиреоидной дисфункцией. Генетические вариации в области антигенов HLA (Human Leukocyte Antigens) и механизмах антигенной презентации указывают на существование общих патогенетических механизмов. Интеграция этих данных с клинической информацией создает перспективы для более точного прогнозирования риска, разработки стратегий ранней профилактики и внедрения персонализированных терапевтических подходов, основанных на генетических профилях риска.

Еще одним перспективным направлением является исследование применения гормонов щитовидной железы в терапии БАР. Например, клинические исследования под руководством М. Вауер показали, что высокие дозы L-тироксина способствуют улучшению депрессивной симптоматики у пациентов с биполярной депрессией, резистентной к стандартной терапии [66]. Однако различия в реакции пациентов на гормональную терапию подчеркивают необходимость изучения факторов, влияющих на ее эффективность. Среди таких факторов можно выделить генетическую предрасположенность, наличие сопутствующих тиреоидных нарушений, а также тяжесть и длительность течения БАР. В этой связи особую актуальность приобретает разработка персонализированных подходов с использованием генетических тестов, позволяющих выявлять пациентов, наиболее склонных к положительному ответу на терапию. Также важно продолжать исследования долгосрочной безопасности и эффективности высоких доз L-тироксина и Т3 у пациентов с БАР.

Наконец, дальнейшее применение метода GWAS и анализ новых данных остаются ключевыми для углубления понимания сложных взаимосвязей между тиреоидной дисфункцией и БАР. Расширение знаний в этой области позволит уточнить молекулярные механизмы патогенеза, разработать более эффективные стратегии профилактики и лечения, а также создать персонализированные подходы, направленные на улучшение качества жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о сложной, многоуровневой взаимосвязи между дисфункцией щитовидной железы и биполярным аффективным расстройством. Эти состояния взаимно влияют друг на друга через разнообразные механизмы, включая нейрохимические, эндокринные, генетические и иммунологические процессы. Нейротрансмиттерные

системы, такие как серотонинергическая, норадренергическая и дофаминергическая, тесно связаны с тиреоидным гормональным фоном и могут играть ключевую роль в формировании депрессивных и маниакальных эпизодов. Генетические исследования, в том числе GWAS, демонстрируют полигенную природу обоих состояний, указывая на важность иммунных и воспалительных путей, а также наследуемых факторов риска.

Применение гормонов щитовидной железы рассматривается как перспективное направление в терапии пациентов с БАР, резистентных к стандартным методам лечения. Хотя полученные результаты обнадеживают, необходимы дальнейшие исследования для уточнения профиля безопасности, определения оптимальных дозировок и выявления подгрупп пациентов, которые наиболее чувствительны к подобным вмешательствам.

Изучение патогенеза и взаимодействия тиреоидных и аффективных нарушений способствует разработке более точных диагностических критериев, персонализированных терапевтических стратегий и улучшению профилактики. Эти усилия направлены на повышение качества жизни пациентов с БАР и сопутствующими нарушениями функции щитовидной железы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Петрова НН. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии. *Современная терапия психических расстройств*. 2022;1:45–55. doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.005
Petrova NN. Bipolar affective disorder. New therapeutic options. *Current Therapy of Mental Disorder* 2022;1:45–55. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.005
- Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251–269. doi: 10.1177/2045125318769235
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):241–51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
- Grunze H, Schaefer M, Scherk H, Born C, Preuss UW. Comorbid Bipolar and Alcohol Use Disorder — A Therapeutic Challenge *Front Psychiatry*. 2021;12:660432. doi: 10.3389/fpsyt.2021.660432
- Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1405–19. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.006
- Довженко ТВ, Царенко ДМ, Юдеева ТЮ. Биполярное аффективное расстройство. Клинические

- аспекты и коморбидность с другими расстройствами. *Консультативная психология и психотерапия*. 2020;28(1):166–179. doi: 10.17759/cpp.2020280110
- Dovzhenko TV, Tsarenko DM, Yudeeva TYu. Bipolar Affective Disorder. Clinical aspects and comorbidity with other disorders. *Counseling Psychology and Psychotherapy*. 2020;28(1):166–179. (In Russ.). doi: 10.17759/cpp.2020280110
7. Дмитренко КЮ, Хайкина ИА, Садкова ОА, Фадеев ВВ, Романов ДВ. Психические расстройства при гипо- и гипертиреозе: история проблемы и некоторые гипотезы потенциальных психосоматических исследований. *Психиатрия*. 2023;21(3):64–78. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-64-78
 - Dmitrenko KYu, Khaykina IA, Sadkova OA, Fadeev VV, Romanov DV. Mental disorders in hypo- and hyperthyroidism: history of the problem and some hypotheses of potential psychosomatic research. *Psychiatry (Psikhiatriya)*. 2023;21(3):64–78. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-3-64-78
 8. Шпаков АО. Новые перспективы в изучении гипоталамо-гипофизарной системы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):665–666. doi: 10.31857/S0869813920060114
 - Shpakov AO. New perspectives in the study of the hypothalamic-pituitary system *Russian Journal of Physiology*. 2020;106(6):665–666. (In Russ.). doi: 10.31857/S0869813920060114
 9. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1387–428. doi: 10.1002/cphy.c150027
 10. Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust*. 2004;180(4):186–93. doi: 10.5694/j.1326-5377.2004.tb05866.x
 11. Будневский АВ, Куташов ВА, Припутневич ДН, Кравченко АЯ, Феськова АА. Аффективные расстройства на фоне гипотиреоза. *Клиническая медицина*. 2018;96(3):222–227. doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-222-227
 - Budnevsky AV, Kutashov VA, Priputnevich DN, Kravchenko AYu, Feskova AA. Affective disorders against hypothyroidism *Clinical Medicine*. 2018;96(3):222–227. (In Russ.). doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-222-227
 12. Norman SJ, Carney AC, Algarin F, Witt B, Witzel IM, Rodriguez PM, Mohyeldin M. Thyroid Dysfunction and Bipolar Disorder: A Literature Review Integrating Neurochemical, Endocrine, and Genetic Perspectives. *Cureus*. 2024;16(9):e69182. doi: 10.7759/cureus.69182
 13. Kurita M. Noradrenaline plays a critical role in the switch to a manic episode and treatment of a depressive episode. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2373–2380. doi: 10.2147/NDT.S109835
 14. Kato T. Current understanding of bipolar disorder: Toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73(9):526–540. doi: 10.1111/pcn.12852
 15. Shen J, Tomar JS. Elevated brain glutamate levels in bipolar disorder and pyruvate carboxylase-mediated anaplerosis. *Front Psychiatry*. 2021;12:640977. doi: 10.3389/fpsyg.2021.640977
 16. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional Roles of Mono-Aminergic Neurotransmitters in Major Depressive Disorder and Anxiety Disorders. *Front Psychol*. 2018;9:2201. doi: 10.3389/fpsyg.2018.02201
 17. Dremencov E, el Mansari M, Blier P. Brain nor-epinephrine system as a target for antidepressant and mood stabilizing medications. *Curr Drug Targets*. 2009;10(11):1061–8. doi: 10.2174/138945009789735165
 18. Gitlin MJ. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy. *Int J Bipolar Disord*. 2018;6(1):25. doi: 10.1186/s40345-018-0133-9
 19. Eskander N, Emamy M, Saad-Omer SM, Khan F, Jah- an N. The Impact of Impulsivity and Emotional Dys- regulation on Comorbid Bipolar Disorder and Border- line Personality Disorder *Cureus*. 2020;12(8):e9581. doi: 10.7759/cureus.9581
 20. Hird EJ, Slanina-Davies A, Lewis G, Hamer M, Rois- er JP. From movement to motivation: a proposed framework to understand the antidepressant ef- fect of exercise. *Transl Psychiatry*. 2024;14(1):273. doi: 10.1038/s41398-024-02922-y
 21. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Ve- ronese N, Fornaro M, Stubbs B, Monaco F, Vieta E, Seeman MV, Correll CU, Carvalho AF. Safety, tol- erability, and risks associated with first- and sec- ond-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:757–777. doi: 10.2147/TCRM.S117321
 22. Tian H, Hu Z, Xu J, Wang C. The molecular patho- physiology of depression and the new therapeutics. *MedComm*. (2020). 2022;3(3):e156. doi: 10.1002/mco2.156
 23. Dubovsky SL, Marshall D. Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Prac- tice. *Psychother Psychosom*. 2022;91(5):307–334. doi: 10.1159/000524400
 24. Pal MM. Glutamate: The Master Neurotransmitter and Its Implications in Chronic Stress and Mood Disorders. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:722323. doi: 10.3389/fnhum.2021.722323
 25. Krishna VN, Thunga R, Unnikrishnan B, Kanchan T, Bukelo MJ, Mehta RK, Venugopal A. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(1):42–5. doi: 10.1016/j.ajp.2012.08.003
 26. Seshadri A, Sundares V, Prokop LJ, Singh B. Thy- roid Hormone Augmentation for Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022;12(11):1540. doi: 10.3390/brainsci12111540

27. Alcaide Martin A, Mayerl S. Local Thyroid Hormone Action in Brain Development. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12352. doi: 10.3390/ijms241512352
28. Zhong S, Chen G, Zhao L, Jia Y, Chen F, Qi Z, Huang L, Wang Y. Correlation between Intrinsic Brain Activity and Thyroid-Stimulating Hormone Level in Unmedicated Bipolar II Depression. *Neuroendocrinology.* 2019;108(3):232–243. doi: 10.1159/000497182
29. Fagiolini A, Kupfer DJ, Scott J, Swartz HA, Cook D, Novick DM, Frank E. Hypothyroidism in patients with bipolar I disorder treated primarily with lithium. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2006;15(2):123–7. doi: 10.1017/s1121189x00004322
30. Bocchetta A, Traccis F, Mosca E, Serra A, Tamburini G, Loviselli A. Bipolar disorder and antithyroid antibodies: review and case series. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):5. doi: 10.1186/s40345-016-0046-4
31. Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res.* 2011;2011:306367. doi: 10.4061/2011/306367
32. Barbuti M, Carvalho AF, Köhler CA, Murru A, Verdolini N, Guiso G, Samalin L, Maes M, Stubbs B, Perugi G, Vieta E, Pacchiarotti I. Thyroid autoimmunity in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2017;221:97–106. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.019
33. Ittermann T, Völzke H, Baumeister SE, Appel K, Grabe HJ. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(9):1417–25. doi: 10.1007/s00127-015-1043-0
34. Strawn JR, Ekhtor NN, D'Souza BB, Geraciotti TD Jr. Pituitary-thyroid state correlates with central dopaminergic and serotonergic activity in healthy humans. *Neuropsychobiology.* 2004;49(2):84–7. doi: 10.1159/000076415
35. Rapoport SI, Basselin M, Kim HW, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev.* 2009;61(2):185–209. doi: 10.1016/j.brainresrev.2009.06.003
36. Vawter MP, Freed WJ, Kleinman JE. Neuropathology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48(6):486–504. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00978-1
37. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry.* 2002;7(2):140–56. doi: 10.1038/sj.mp.4000963
38. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(10):1101–14. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01774.x
39. Feng G, Kang C, Yuan J, Zhang Y, Wei Y, Xu L, Zhou F, Fan X, Yang J. Neuroendocrine abnormalities associated with untreated first episode patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;107:119–123. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.013
40. Sinha SR, Prakash P, Keshari JR, Kumari R, Prakash V. Assessment of Serum Cortisol Levels in Hypothyroidism Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023;15(12):e50199. doi: 10.7759/cureus.50199
41. Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, Olivieri G, Silvestrini A, Meucci E, Currò D. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6757154. doi: 10.1155/2016/6757154
42. Zhao S, Zhang X, Zhou Y, Xu H, Li Y, Chen Y, Zhang B, Sun X. Comparison of thyroid function in different emotional states of drug-naïve patients with bipolar disorder. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):210. doi: 10.1186/s12902-021-00869-5
43. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 2017;7(11):144. doi: 10.3390/brainsci7110144
44. van den Berg MT, Wester VL, Vreeker A, Koenders MA, Boks MP, van Rossum EFC, Spijker AT. Higher cortisol levels may precede a manic episode and are related to disease severity in patients with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;119:104658. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104658
45. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychosomatic aspects of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(2):95–104. doi: 10.1007/s11154-009-9123-7
46. Almeida C, Brasil MA, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, Ferreira M, Marques AM, Melo BA, Teixeira LB, Buescu A, Vaisman M. Subclinical hypothyroidism: psychiatric disorders and symptoms. *Braz J Psychiatry.* 2007;29(2):157–9. doi: 10.1590/s1516-44462007000200013
47. Houtepen LC, Boks MP, Kahn RS, Joëls M, Vinkers CH. Antipsychotic use is associated with a blunted cortisol stress response: a study in euthymic bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(1):77–84. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.10.005
48. Ostiguy CS, Ellenbogen MA, Walker CD, Walker EF, Hodgins S. Sensitivity to stress among the offspring of parents with bipolar disorder: a study of daytime cortisol levels. *Psychol Med.* 2011;41(11):2447–57. doi: 10.1017/S0033291711000523
49. Lex C, Bänzner E, Meyer TD. Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;208:298–308. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.057
50. Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Richard JR, Delavest M, Godin O, Le Guen E, Vederine FE, Lépine JP, Jamain S, Houenou J, Le Corvoisier P, Aoki M, Moins-Teisserenc H, Charron D, Krishnamoorthy R, Yolken R, Dickerson F, Tamouza R, Leboyer M. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *J Affect Disord.* 2013;148(2–3):444–8. doi: 10.1016/j.jad.2012.11.034
51. Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J, Cikánková T, Raboch J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar

- disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(2):77–103. doi: 10.1111/pcn.12476
52. Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry*. 2007;62(2):135–140. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.08.041
 53. Gan Z, Wu X, Chen Z, Liao Y, Wu Y, He Z, Yang Z, Zhang Q. Rapid cycling bipolar disorder is associated with antithyroid antibodies, instead of thyroid dysfunction. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):378. doi: 10.1186/s12888-019-2354-6
 54. Saccaro LF, Crokaert J, Perroud N, Piguet C. Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2023;325:83–92. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.162
 55. Пронин АВ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Стельмашук ЕВ, Александрова ОП, Генрихс ЕЕ, Хаспеков ЛГ. О нейрорепрогективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):111–119. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-111-119
 - Pronin AV, Gromova OA, Torshin IYu, Stelmashuk EV, Aleksandrova OP, Genrikhs EE, Khaspekov LG. Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(3):111–119. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-111-119
 56. Snijders G, de Witte L, Mesman E, Kemner S, Vonk R, Brouwer R, Nolen WA, Drexhage HA, Hillegers MHJ. The seroprevalence of antithyroid peroxidase antibodies in bipolar families and bipolar twins: results from two longitudinal studies. *Int J Bipolar Disord*. 2017;5(1):1. doi: 10.1186/s40345-017-0070-z
 57. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC, Ormel J, Nolen WA, Drexhage HA. Signs of a higher prevalence of autoimmune thyroiditis in female offspring of bipolar parents. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(6–7):394–9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.10.005
 58. Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, Schulze TG, Cichon S, Rietschel M, Nöthen MM, Georgi A, Schumacher J, Schwarz M, Abou Jamra R, Höfels S, Propping P, Satagopan J, Detera-Wadleigh SD, Hardy J, McMahon FJ. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008;13(2):197–207. doi: 10.1038/sj.mp.4002012
 59. Liu H, Wang L, Yu H, Chen J, Sun P. Polygenic Risk Scores for Bipolar Disorder: Progress and Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2023;19:2617–2626. doi: 10.2147/NDT.S433023
 60. Soheili-Nezhad S, Sprooten E, Tendolkar I, Medici M. Exploring the Genetic Link Between Thyroid Dysfunction and Common Psychiatric Disorders: A Specific Hormonal or a General Autoimmune Comorbidity. *Thyroid*. 2023;33(2):159–168. doi: 10.1089/thy.2022.0304
 61. International Consortium on Lithium Genetics (ConLi + Gen). Association of Polygenic Score for Schizophrenia and HLA Antigen and Inflammation Genes With Response to Lithium in Bipolar Affective Disorder: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(1):65–74. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3433
 62. Zhang C, Xiao X, Li T, Li M. Translational genomics and beyond in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):186–202. doi: 10.1038/s41380-020-0782-9
 63. Bauer M, London ED, Rasgon N, Berman SM, Frye MA, Altshuler LL, Mandelkern MA, Bramen J, Voytek B, Woods R, Mazzotta JC, Whybrow PC. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression. *Mol Psychiatry*. 2005;10(5):456–69. doi: 10.1038/sj.mp.4001647
 64. Grotzinger AD. Shared genetic architecture across psychiatric disorders. *Psychol Med*. 2021;51(13):2210–2216. doi: 10.1017/S0033291721000829
 65. Kuś A, Kjaergaard AD, Marouli E, Del Greco MF, Sterenborg RBTM, Chaker L, Peeters RP, Bednarczuk T, Åsvold BO, Burgess S, Deloukas P, Teumer A, Ellervik C, Medici M. Thyroid Function and Mood Disorders: A Mendelian Randomization Study. *Thyroid*. 2021;31(8):1171–1181. doi: 10.1089/thy.2020.0884
 66. Bauer M, Berman S, Stamm T, Plotkin M, Adli M, Pilhatsch M, London ED, Helleman GS, Whybrow PC, Schlagenhauf F. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study. *Mol Psychiatry*. 2016;21(2):229–36. doi: 10.1038/mp.2014.186

Сведения об авторах

Валентин Юрьевич Скрыбин, кандидат медицинских наук, психиатр, психиатр-нарколог, клинический фармаколог, доцент кафедры наркологии, ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва, Россия; врач-психиатр, Королевский колледж психиатров, Лондон, Соединенное Королевство, SPIN 4895-5285

sardonios@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4942-8556>

Светлана Игоревна Соколова, психиатр, психиатр-нарколог, заведующая отделением, ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», Москва, Россия, SPIN 1871-6615

sokolova.sveta5@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-7352-4686>

Владислав Павлович Петровский, психиатр, «Центр психотерапии В.П. Петровского», Москва, Россия

vludia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-4804-8697>

Information about the authors

Valentin Yu. Skryabin, Cand. Sci. (Med.), Psychiatrist, Addiction Psychiatrist, Clinical Pharmacologist, Associate professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Psychiatrist, Royal college of psychiatrists, London, United Kingdom, SPIN 4895-5285

sardonios@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4942-8556>

Svetlana I. Sokolova, Psychiatrist, Addiction Psychiatrist, Head of Unit, Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow, Russia, SPIN 1871-6615

sokolova.sveta5@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-7352-4686>

Vladislav P. Petrovsky, Psychiatrist, V.P. Petrovsky Center for Psychotherapy, Moscow, Russia

vludia@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0006-4804-8697>

Вклад авторов

Скрыбин В.Ю. — концептуализация, методология, создание рукописи и ее редактирование;

Соколова С.И. — концептуализация, методология, проведение исследования, создание рукописи и ее редактирование;

Петровский В.П. — проведение исследования, создание рукописи и ее редактирование.

Authors' contributions

Valentin Yu. Skryabin — conception, methodology, writing–review & editing;

Svetlana I. Sokolova — conception, methodology, investigation, writing–review & editing;

Vladislav P. Petrovsky — investigation, writing–review & editing.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interest.

Дата поступления 17.12.2024
Received 17.12.2024

Дата рецензирования 03.02.2025
Revised 03.02.2025

Дата принятия к публикации 24.03.2025
Accepted for publication 24.03.2025