

Противовоспалительная терапия биполярного аффективного расстройства: текущий уровень доказательств

А.А. Касьянова¹, О.В. Лиманкин^{1, 2, 3}, Н.Н. Петрова¹

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ «Больница имени П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что иммунная дисфункция служит одной из ключевых причин возникновения и прогрессирования биполярного аффективного расстройства (БАР). Проведено множество исследований, оценивающих эффективность противовоспалительных средств при лечении БАР. Целью данного описательного обзора стало обобщение имеющихся систематических обзоров и метаанализов, посвященных оценке эффективности противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания.

Методы. Поиск публикаций проводился в электронных базах данных MEDLINE и Google Scholar. В списках литературы среди выявленных статей был проведен ручной поиск дополнительных релевантных исследований. Отбирались публикации, представляющие собой систематический обзор (с метаанализом или без него), в котором оценивались эффекты противовоспалительных средств в лечении любой фазы БАР. На первом этапе исследования было выявлено 704 публикации, в окончательный анализ были включены 11 публикаций. Выполнен описательный анализ отобранных источников.

Результаты. Среди изучаемых противовоспалительных средств N-ацетилцистеин был включен в 6 метаанализов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и целекоксиб — в 5 метаанализов, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — в 3 метаанализа, коэнзим Q10 — в 1 метаанализ, миноциклин — в 2 метаанализа, антиглюкокортикоидные препараты (метирапон, кетоконазол, мифепристон) — в 3 метаанализа. По итогу обобщения имеющихся систематических обзоров и метаанализов, оценивающих эффективность противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания, наиболее значимый антидепрессивный эффект отмечался у N-ацетилцистеина, который использовался в качестве аугментации к стандартной терапии. У НПВП и целекоксиба отмечается умеренный антидепрессивный эффект, но данные неоднородны. Значительное снижение маниакальных симптомов наблюдалось только у пациентов, принимающих целекоксиб. Применение миноциклина и инфликсимаба не продемонстрировало достаточных результатов относительно лечения различных фаз БАР, однако у пациентов с признаками воспаления — повышенными уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 — данные препараты могут быть эффективны, что требует дальнейшего изучения. Антиглюкокортикоидные препараты продемонстрировали перспективные результаты только у пациентов с высоким уровнем кортизола, поэтому их применение в клинической практике также требует дальнейших исследований. В отношении омега-3 ПНЖК и коэнзима Q10 для однозначных выводов недостаточно данных. Во всех включенных исследованиях большинство противовоспалительных препаратов, в том числе N-ацетилцистеин, НПВП, целекоксиб и миноциклин, имели благоприятный профиль переносимости, а побочные эффекты были сопоставимы с таковыми в группе плацебо.

Выводы. Представленные в систематических обзорах и метаанализах данные свидетельствуют о потенциальной эффективности некоторых противовоспалительных препаратов в лечении БАР, особенно N-ацетилцистеина и целекоксиба. Учет исходных уровней воспалительных маркеров может послужить идентификации пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от противовоспалительной терапии. Неоднородность результатов и ограниченность данных требуют проведения дальнейших исследований высокого качества с большими выборками для подтверждения эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении БАР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биполярное аффективное расстройство, мания, депрессия, аугментация терапии, воспаление, противовоспалительные препараты

КОНТАКТЫ: Касьянова Анастасия Александровна, aa.kasyanova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8467-5368

Лиманкин Олег Васильевич, limankin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6318-7536

Петрова Наталия Николаевна, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Касьянова А.А., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Противовоспалительная терапия биполярного аффективного расстройства: текущий уровень доказательств // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 1. — С. 24–32. — DOI: 10.48612/psyph/p3n7-t14h-zdea

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование проведено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-25-00166.

Anti-Inflammatory Therapy for Bipolar Disorder: Current State of Evidence

A.A. Kasyanova¹, O.V. Limankin^{1, 2, 3}, N.N. Petrova¹

¹ Saint-Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

² P.P. Kashchenko Saint Petersburg Psychiatric Hospital No. 1, Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Relevance. Numerous studies indicate that immune dysfunction is one of the key causes of the occurrence and progression of bipolar disorder (BD). A significant number of studies have been conducted evaluating the effectiveness of anti-inflammatory drugs in the treatment of BD. The purpose of this descriptive review is to summarize the available systematic reviews and meta-analyses evaluating the effectiveness of anti-inflammatory therapy in BD at all stages of the disorder.

Methods. The search for publications was carried out in the electronic databases MEDLINE and Google Scholar. Additional relevant studies were identified through manual searches of the reference lists of selected articles. We selected publications representing a systematic review (with or without meta-analysis), which evaluated the effects of anti-inflammatory drugs in the treatment of any phase of BD. At the first stage of the study, 704 publications were identified, and 11 publications were included in the final analysis. A descriptive analysis of the selected sources has been performed.

Results. Among the studied anti-inflammatory drugs, N-acetylcysteine was included in six meta-analyses, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and celecoxib in five meta-analyses, omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in three meta-analyses, coenzyme Q10 in one meta-analysis, minocycline in two meta-analyses, and antilucocorticoid drugs (methirapone, ketoconazole, mifepristone) in three meta-analyses. As a result of the generalization of available systematic reviews and meta-analyses evaluating the effectiveness of anti-inflammatory therapy in BD at all stages of the disease, the most significant antidepressant effect was observed in N-acetylcysteine, which was used as an augmentation to standard therapy. NSAIDs and celecoxib have a moderate antidepressant effect, but the data are heterogeneous. A significant reduction in manic symptoms was observed only in celecoxib. The use of minocycline and infliximab has not demonstrated sufficient results regarding the treatment of various phases of BD, however, in patients with signs of inflammation — elevated levels of C-reactive protein and IL-6 — these drugs may be effective, warranting further investigation. Antilucocorticoid drugs have shown promising results only in patients with high cortisol levels, so their use in clinical practice also requires further research. Current data is insufficient to draw definitive conclusions regarding the effectiveness of omega-3 PUFAs and coenzyme Q10. In all included studies, most anti-inflammatory drugs, including N-acetylcysteine, NSAIDs, celecoxib, and minocycline, had a favorable tolerability profile, and side effects were comparable to those in the placebo group.

Conclusions. The data presented in systematic reviews and meta-analyses indicate the potential effectiveness of some anti-inflammatory drugs in the treatment of BD, especially N-acetylcysteine and celecoxib. Taking into account baseline levels of inflammatory markers can serve to identify patients who can benefit most from anti-inflammatory therapy. The heterogeneity of the results and the limited data require further high-quality studies with large samples to confirm the effectiveness and safety of anti-inflammatory drugs in the treatment of BD.

KEYWORDS: bipolar disorder, mania, depression, treatment augmentation, inflammation, anti-inflammatory drugs.

CONTACTS: Kasyanova Anastasia Aleksandrovna, aa.kasyanova@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8467-5368

Limankin Oleg Vasilevich, limankin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6318-7536

Petrova Natalia Nikolaevna, petrova_nn@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4096-6208

CITATION: Kasyanova A.A., Limankin O.V., Petrova N.N. Anti-inflammatory therapy for bipolar disorder: current state of evidence // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2025. — No. 1. — Pp. 24–32. — DOI: 10.48612/psych/p3n7-t14h-zdea [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-25-00166.

Введение

Биполярное аффективное расстройство (БАР) связано с высокой частотой фармакологической резистентности и частыми рецидивами [1–3]. Для улучшения результатов лечения важно определить новые мишени, связанные с патофизиологией БАР. За последнее десятилетие многочисленные данные продемонстрировали, что иммунная дисфункция играет одну из ключевых ролей в возникновении и прогрессировании БАР у значительной подгруппы пациентов [4]. Первоначально воспалительную гипотезу БАР предложили D.F. Horrobin и J. Lieb в 1981 г., предположив, что колебания иммунной активности могут быть причиной маниакальных и депрессивных эпизодов, аналогично провоспалительным изменениям, вызывающим эпизоды обострения рассеянного склероза и других иммунных расстройств [5]. Позже было предложено мнение, что иммунная модуляция может быть ключевым механизмом, объясняющим стабилизирующий эффект лития, применение которого продолжает оставаться одним из наиболее эффективных методов лечения БАР [6].

Иммунная гипотеза БАР получила дополнительную поддержку благодаря эпидемиологическим исследованиям, показавшим, что БАР ассоциируется с повышенной частотой сопутствующих воспалительных заболеваний, таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз и др. [4]. Высокий уровень коморбидности БАР и воспалительных заболеваний свидетельствует о том, что иммунная дисфункция может быть их общим патогенетическим механизмом [7].

Неоднократно было показано, что БАР связано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов [8–11]. Тем не менее существует мало исследований, которые бы оценивали специфические изменения уровней цитокинов в зависимости от фазы БАР [4]. Провоспалительные цитокины могут проникать через гематоэнцефалический барьер, непосредственно активируя микроглию, что приводит к aberrантному нейрональному апоптозу, изменению уровня моноаминов и негативному воздействию на ключевые нейронные контуры, связанные

с эмоциональной регуляцией и когнитивным функционированием [4, 12–14].

С учетом растущего числа свидетельств существования иммунной дисфункции при БАР было проведено значительное количество исследований, оценивающих эффективность противовоспалительных средств при лечении данного состояния. Цель настоящего обзора — обобщение имеющихся систематических обзоров и метаанализов, оценивающих эффективность противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания.

Методы

Поиск публикаций проводился в июле-августе 2024 г. в электронных базах данных MEDLINE и Google Scholar без каких-либо ограничений по времени с использованием следующих ключевых слов: (*bipolar depression OR bipolar disorder OR mania OR hypomania OR mixed*) AND (*inflammation OR immune dysfunction OR anti-inflammatory OR non-steroidal anti-inflammatory drugs OR NSAIDs OR NAC OR celecoxib OR N-acetylcysteine OR omega-3 polyunsaturated fatty acids OR pioglitazone OR infliximab OR biologics OR tumor necrosis factor OR interleukin OR cytokine OR probiotics OR minocycline OR curcumin OR Coenzyme Q10 OR CoQ10*). При поиске в электронной базе данных MEDLINE дополнительно использовались фильтры «систематический обзор» и «метаанализ». В списках литературы среди выявленных статей был проведен ручной поиск дополнительных релевантных исследований. Протокол настоящего исследования в публичных источниках не регистрировали.

Критериям включения соответствовали публикации, представляющие собой систематический обзор (с метаанализом или без него), в котором оценивались эффекты противовоспалительных средств (включая средства, которые не классифицируются как противовоспалительные препараты, но, как известно, обладают значительными противовоспалительными свойствами, такие как миноциклин и пиоглитазон) в лечении любой фазы БАР. Примечательно, что в обзор были включены только препараты с подтвержденными клинически значимыми противовоспалительными эффектами, в том числе с подтвержденным влиянием на маркеры воспаления.

Критериям не включения соответствовали материалы конференций, докладов и тезисов, результаты оригинальных исследований, несистематических обзоров и обзоров предметного поля (*scoping review*), а также систематические обзоры и метаанализы, в которых не изучались пациенты с БАР или средства без подтвержденных клинически значимых противовоспалительных эффектов. Также в обзор не вошли статьи с полным или частичным дублированием данных от одной группы авторов (в случае частичного дублирования в обзор включали публикации с наибольшим размером выборки).

Первичный скрининг потенциально релевантных статей выполнен путем просмотра их названий и авторского резюме и предварительной оценки

их на предмет соответствия критериям включения. Отобранные статьи заносили в отдельный список для ознакомления с полнотекстовыми вариантами статей. На первом этапе исследования было найдено 704 публикации. В процессе скрининга были исключены дубликаты и публикации, не соответствующие критериям включения. После прочтения текстов статей в окончательный анализ были включены 11 публикаций. Для извлечения данных использовали электронные таблицы. Из релевантных (соответствующих критериям отбора) статей извлекали следующие данные: название, авторы, год публикации, материалы и методы, основные результаты, а также основные выводы и комментарии авторов. Выполнен описательный анализ отобранных источников.

Результаты

Анализ 11 систематических обзоров и метаанализов продемонстрировал, что противовоспалительные препараты могут оказывать влияние на симптомы БАР, однако результаты исследований неоднородны (см. таблицу). Среди изучаемых противовоспалительных средств N-ацетилцистеин был включен в 6 метаанализов, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и целекоксиб — в 5 метаанализов, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — в 3 метаанализа, коэнзим Q10 — в 1 метаанализ, миноциклин — в 2 метаанализа, антиглюкокортикоидные препараты (метирапон, кетоконазол, мифепристон) — в 3 метаанализа.

В целом наиболее убедительные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности N-ацетилцистеина при аугментации стандартной терапии биполярной депрессии [15–17]. Тем не менее W. Zheng и соавт. (2018), изучая эффективность аугментации N-ацетилцистеином при БАР и большом депрессивном расстройстве (БДР), не выявили существенных различий между группами в отношении симптомов депрессии и мании. Авторы отметили, что N-ацетилцистеин эффективен при шизофрении, но не при БАР или БДР, и подчеркнули необходимость дальнейших высококачественных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [18]. Что касается ацетилсалициловой кислоты или целекоксиба, то, хотя в работе Z. Auogesch и соавт. (2015) была отмечена недостаточность доказательств эффективности для данных противовоспалительных средств [17], в более новых метаанализах было показано, что НПВП и целекоксиб могут быть эффективны в качестве аугментации стандартной терапии маниакальных симптомов [16, 19, 20].

Применение миноциклина и инфликсимаба не продемонстрировало хороших результатов относительно лечения различных фаз БАР, однако у пациентов с признаками воспаления — повышенными уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6 — данные препараты могут быть эффективны, что требует дальнейшего изучения [21, 22]. Антиглюкокортикоидные препараты также продемонстрировали перспективные результаты только у пациентов с высоким уровнем кортизола, потому их применение в клинической практике также требует дальнейших

Таблица. Резюме по систематическим обзорам и метаанализам эффективности различных противовоспалительных препаратов для лечения БАР
Table. Summary of systematic reviews and meta-analyses on the effectiveness of various anti-inflammatory drugs for the treatment of BD

Авторы, год	Тип исследования	Цель	Методы	Основные результаты	Заключения
Rosenblatt J.D. et al. (2016) [15]	Систематический обзор и метаанализ	Определение общего антидепрессивного эффекта противовоспалительных средств, назначаемых с целью аугментации основной терапии биполярной депрессии	Объединение данных 10 РКИ для качественного анализа, 8 РКИ ($n = 312$) для количественного анализа; 4 исследования омега-3 ПНЖК, 2 исследования НПВП, 1 исследование N-ацетилцистеина, 1 исследование пилотизагона	Общий размер эффекта противовоспалительных средств: $SMD = -0.40$ (95%-ный ДИ: от -0.14 до -0.65 , $p = 0.002$). Значимый антидепрессивный эффект только у N-ацетилцистеина ($SMD = -0.75$, 95%-ный ДИ: от -1.22 до -0.28). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Противовоспалительные препараты могут обладать антидепрессивным действием при биполярной депрессии, но ни одно конкретное средство (кроме N-ацетилцистеина) не может быть рекомендовано из-за незначительных суммарных эффектов
Xu H. et al. (2023) [16]	Систематический обзор и сетевой метаанализ	Оценка противовоспалительных средств в качестве аугментации лечения депрессивных и маниакальных эпизодов при БАР	Включены 29 РКИ; 9 исследований НПВП, 8 исследований N-ацетилцистеина, 5 исследований омега-3 ПНЖК, по 2 исследованиями ноциклином, пилотизагона, по 1 исследованию эбселена, статинов, ингибиторов TNF- α , коэнзима Q10, мифепристона, мелатонина	N-ацетилцистеин превосходил плацебо по конечной точке ($SMD = -0.65$), частоте ответа ($OR = 3.42$), частоте ремиссии ($OR = 4.94$). НПВП эффективны в отношении частоты ремиссии ($OR = 3.93$) и более приемлемы. Коэнзим Q10 превосходил другие препараты по частоте ответа ($OR = 18.85$). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Противовоспалительные препараты эффективны и безопасны при лечении БАР. N-ацетилцистеин является лучшим противовоспалительным средством. Лечение НПВП и коэнзимом Q10 считается эффективным, но требуется проведение дальнейших высококачественных клинических исследований для подтверждения эффективности
Ayorech Z. et al. (2015) [17]	Систематический обзор и метаанализ	Изучение эффективности противовоспалительного лечения депрессивных и маниакальных эпизодов при БАР	Оценка 16 исследований: НПВП ($n = 3$), N-ацетилцистеина ($n = 5$), омега-3 ПНЖК ($n = 8$)	Значительные улучшения отмечены только при применении N-ацетилцистеина. Недостаточно доказательств эффективности ацетилсалициловой кислоты или целекоксиба. Ограниченные данные по эффективности омега-3 ПНЖК в качестве аугментации стандартного лечения БАР. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Убедительные доказательства в пользу применения N-ацетилцистеина при биполярной депрессии, хотя выводы ограничены небольшими размерами выборки. Данных недостаточно для рекомендации НПВП или омега-3 ПНЖК в клинической практике; требуются дальнейшие исследования
Bavagresco D.V. et al. (2019) [19]	Систематический обзор и метаанализ	Оценка потенциального эффекта аугментации целекоксибом при БАР	Включены 3 РКИ с пациентами с БАР, получавшими традиционную терапию и адыювантную терапию целекоксибом по сравнению с плацебо	Метаанализ показал значительное снижение показателей YMRS у пациентов, получивших целекоксиб. Средневзвешенная разница составила 5.54 (95%-ный ДИ: от 3.26 до -7.82 ; $p < 0.001$; $I^2 = 0\%$). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Целекоксиб может быть эффективен в отношении маниакальных симптомов, но из-за отсутствия исследований длительностью более 8 недель невозможно рекомендовать его длительное применение. Необходимы дальнейшие исследования данной стратегии аугментации

Продолжение таблицы

Авторы, год	Тип исследования	Цель	Методы	Основные результаты	Заключения
Husain Ml et al. (2017) [25]	Систематический обзор и метаанализ	Определение эффективности противовоспалительных препаратов у пациентов с БДР и БАР	Объединены данные 19 РКИ для качественного анализа и 14 для метаанализа: 1 исследование ацетилсалициловой кислоты, 3 — цефекоксид, 3 — N-ацетилцистеина	Противовоспалительные препараты могут оказывать благотворное влияние на депрессивные и маниакальные симптомы. У пациентов с БАР эффект на депрессию был незначительным, но значимым на маниакальные симптомы (SMD = -0.72 (95%-ный ДИ: от -1.31 до -0.13, $p = 0.02$, $I^2 = 46\%$, $p = 0.02$). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Необходимы дальнейшие масштабные контролируемые исследования высокого качества, прежде чем давать рекомендации по рутинному клиническому применению противовоспалительных средств при лечении БАР
Rapizzutti B et al. (2023) [22]	Систематический обзор и метаанализ	Оценка использования миноциклина в качестве аугментации стандартного лечения психических и неврологических заболеваний, включая БАР	Включены 2 РКИ с общим числом участников 85 человек с текущим депрессивным эпизодом в рамках БАР, получавших миноциклин по 200 мг в день в течение 6 или 12 недель	В обоих РКИ не выявлено существенного положительного влияния миноциклина на биполярную депрессию. Участники с воспалением (высокий уровень интерлейкина-6) лучше реагировали на миноциклин. Метаанализ не обнаружил существенных различий между группами по симптомам депрессии при БАР. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Данные о применении миноциклина при БАР ограничены. Миноциклин, по-видимому, безопасен и переносим, но требуется дальнейшее исследование его эффективности в данной популяции пациентов
Lombardo G et al. (2019) [23]	Систематический обзор и метаанализ	Изучение влияния исходного уровня кортизола на эффективность антипсихотических препаратов у пациентов с расстройствами настроения	Включены 9 РКИ с использованием метирапона, кетоназола или мифепристона у пациентов с БДР, БАР и БДР с психотическими симптомами	В объединенной выборке не было различий в исходных уровнях кортизола между респондентами и нереспондентами. У пациентов, получавших ингибиторы синтеза кортизола (метирапон и кетоназол), респонденты имели значительно более высокие уровни кортизола по сравнению с нереспондентами. У пациентов, получавших мифепристон, такой зависимости не наблюдалось. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Только пациенты с более высоким исходным уровнем кортизола получают пользу от лечения ингибиторами синтеза кортизола, что подтверждает потенциальную роль кортизола как прогностического биомаркера для такого лечения у пациентов с расстройствами настроения
Bagaresco DV et al. (2020) [21]	Систематический обзор и метаанализ	Оценка потенциального эффекта адрювантного лечения инфликсимабом при ТРД у пациентов с БАР и БДР	Включены 4 РКИ с участием пациентов с ТРД, получавших инфликсимаб, по сравнению с плацебо в качестве аугментации стандартной терапии	Метаанализ не выявил существенного снижения показателей HAM-D у пациентов, получавших инфликсимаб по сравнению с плацебо (средневзвешенная разница: 1.90; 95%-ный ДИ: от -1.80 до 5.60). У пациентов с высоким исходным уровнем СРБ инфликсимаб мог быть более эффективен. Отмечено снижение уровня холестерина у пациентов с высоким СРБ после инфликсимаба. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Инфликсимаб не показал эффективности в качестве аугментации стандартной терапии при ТРД у пациентов с БАР и БДР. Пациенты с высоким уровнем воспаления могут получать больше пользы, но необходимы дальнейшие исследования. Безопасность инфликсимаба подтверждена, существенных побочных эффектов не отмечено

Окончание таблицы

Авторы, год	Тип исследования	Цель	Методы	Основные результаты	Заключения
Gallagher P et al. (2008) [24]	Систематический обзор	Изучение эффективности и безопасности антипсихотических препаратов при лечении пациентов с психотической и депрессивной депрессией, включая одно исследование с БАР	Включены 9 РКИ, сравнивающих антипсихотические препараты (мифепристон, кетоназол, метирапон, ДГЭА) с плацебо или альтернативным лечением, включая 1 РКИ с БАР	При анализе всех исследований не было существенной разницы в общей доле респондентов. Однако среднее изменение по HAM-D было значимо в пользу лечения (WMD = -4,54, 95%-ный ДИ: от -6,78 до -2,29). В исследованиях с депрессивной депрессией был явный антидепрессивный эффект в пользу лечения (снижение HAM-D на 50 %; RR = 0,72). В исследованиях с психотической депрессией значимого эффекта не обнаружено. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Применение антипсихотических препаратов в лечении расстройств настроения находится на стадии подтверждения концепции. Результаты по некоторым подтипам многообещающие и требуют дальнейшего изучения, чтобы оценить клиническую эффективность этого класса препаратов. Побочные эффекты минимальны, но необходимы дополнительные исследования для подтверждения безопасности и эффективности
Behji A et al. (2021) [20]	Систематический обзор и сетевой метаанализ	Определение сравнительной эффективности адровантой фармакотерапии острой биполярной депрессии	Включены 69 РКИ, в том числе по ацетилсалициловой кислоте, целекоксибу, миноциклину, N-ацетилсалицилову, омега-3 жирным кислотам, пиоглитазону	Целекоксиб был более эффективен в достижении ремиссии в сравнении с плацебо (RR = 3,30; 7,80). Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Данные о стратегиях аугментации при биполярной депрессии ограничены. По-прежнему существует потребность в дополнительных исследованиях, изучающих новые стратегии лечения биполярной депрессии
Zheng W. et al. (2018) [18]	Систематический обзор и метаанализ	Изучение эффективности и безопасности аугментации N-ацетилсалициловым БАР, БАР и шизофрении	Включены 6 РКИ, в том числе 2 РКИ с БАР	Не было выявлено существенных различий между группами в отношении симптомов депрессии (SMD = 0,59; 95%-ный ДИ: от 1,48 до 0,30; $p = 0,19$), согласно шкале депрессии MADRS и шкале депрессии Гамильтона, а также YMRS. Не сообщалось о значительных побочных эффектах	Аугментация N-ацетилсалицином, по-видимому, является безопасным методом лечения, которое эффективно при шизофрении, но не при БАР или БДР. Необходимы дальнейшие РКИ более высокого качества

Примечания. БАР — биполярное аффективное расстройство, БДР — большое депрессивное расстройство, ДГЭА — дегидроэпиандростерон, ДИ — доверительный интервал, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, РКИ — рандомизированное клиническое испытание, СРБ — С-реактивный белок, ТРД — терапевтически резистентная депрессия, SMD — (standardized mean difference) стандартизированные средние различия, OR (odds ratio) — отношение шансов, RR (risk ratio) — отношение рисков, WMD (weighted mean differences) — взвешенные средние различия, TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) — шкала Гамильтона для оценки депрессии, MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale) — шкала Монтгомери — Асберг для оценки депрессии, YMRS (Young Mania Rating Scale) — шкала мании Янга.

исследований [23, 24]. Данные об эффективности омега-3 ПНЖК в качестве аугментации стандартной терапии БАР ограничены. Z. Ayorech и соавт. (2015) не выявили значимых улучшений при их применении [17]. В то же время Н. Ху и соавт. (2023) отметили, что коэнзим Q10 превосходил другие препараты по частоте ответа, но подчеркнули необходимость проведения дальнейших высококачественных исследований для подтверждения эффективности [16].

Также отметим, что во всех включенных исследованиях не сообщалось о возникновении серьезных нежелательных явлений, а профиль побочных эффектов был сопоставим с таковым в группе плацебо. Кроме того, ни в одном из выявленных исследований не было отмечено возникновения гипоманиакальных/маниакальных эпизодов или значительного усиления выраженности маниакальных симптомов при приеме противовоспалительных средств. Данный результат может говорить о том, что наблюдаемое снижение тяжести депрессии вряд ли являлось вторичным по отношению к индукции гипоманиакальных/маниакальных эпизодов.

Обсуждение

По итогу обобщения имеющихся систематических обзоров и метаанализов, посвященных оценке эффективности противовоспалительной терапии при БАР на всех этапах заболевания, можно сделать несколько важных наблюдений. Во-первых, наиболее значимый антидепрессивный эффект отмечался у N-ацетилцистеина (по данным исследований, $SMD \leq -0,75$), который использовался в качестве аугментации к стандартной терапии. При этом размер эффекта антидепрессивного эффекта от аугментации N-ацетилцистеином сопоставим с размером антидепрессивного эффекта оланзапина ($SMD = -0,52$), кветиапина ($SMD = -0,29$), луразидона ($SMD = -0,36$) и оланзапина + флуоксетина ($SMD = -0,45$), как показал недавний метаанализ [26]. У НПВП и целекоксиба отмечается умеренный антидепрессивный эффект, но данные неоднородны. В свою очередь, у миноциклина существенного антидепрессивного эффекта не обнаружено, а у омега-3 ПНЖК для однозначных выводов недостаточно данных. Во-вторых, значительное снижение маниакальных симптомов наблюдалось только у целекоксиба (средневзвешенная разница по YMRS составила 5,54). У инфликсимаба существенного эффекта не обнаружено, но у пациентов с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) может быть более эффективен. В-третьих, большинство противовоспалительных препаратов, включая N-ацетилцистеин, НПВП, целекоксиб и миноциклин, были хорошо переносимы. В-четвертых, в некоторых метаанализах отмечается высокая гетерогенность (например, $I^2 = 83\%$ в исследовании W. Zheng et al. (2018) для N-ацетилцистеина). Это означает, что различия в дизайне исследований, размерах выборок и методах оценок затрудняют однозначные выводы. В-пятых, во всех систематических обзорах и метаанализах подчеркивается необходимость проведения дальнейших высококачественных РКИ с большими выборками для подтверждения эффективности

и безопасности противовоспалительных средств при лечении БАР.

Различные по механизму противовоспалительные препараты могут оказывать различный эффект. N-ацетилцистеин (1000 мг), показавший наилучшие результаты относительно антидепрессивного эффекта, повышает системный уровень глутатиона, оказывая, таким образом, антиоксидантное и противовоспалительное действие в периферической и центральной нервной системах. Эффективность N-ацетилцистеина была выявлена у феноменологически разнообразных психических расстройств, таких как расстройства шизофренического спектра, тревожных расстройствах, употреблении психоактивных веществ и расстройствах настроения, что указывает на трансдиагностическую природу его механизмов действия [4, 18, 27]. Целекоксиб (400 мг), показавший наилучшие результаты относительно антиманиакального эффекта, оказывают свое противовоспалительное действие за счет селективного ингибирования циклооксигеназы 2, предотвращая выработку провоспалительных простагландинов. Отметим, что большинство рассматриваемых препаратов воздействуют на различные мишени помимо иммунной системы, что может способствовать стабилизации настроения. К примеру, миноциклин обладает рядом потенциальных нейропротекторных свойств, включая снижение окислительного стресса, предотвращение нарушенного апоптоза и уменьшение глутамат-индуцированной эксайтотоксичности [28]. Поэтому на данный момент неясно, насколько противовоспалительные эффекты по сравнению с влиянием на другие системы вносят вклад в стабилизацию настроения.

Несмотря на обнадеживающие исследования, показывающие потенциальную пользу противовоспалительных препаратов при лечении БАР, ни один конкретный препарат еще не имеет достаточной доказательной базы для клинической рекомендации (необходимо минимум два положительных РКИ III фазы для одобрения). Поэтому требуются дополнительные крупномасштабные и тщательно спланированные исследования. Кроме того, наибольшую эффективность эти препараты показывают у подгруппы пациентов с иммунной дисфункцией, например, с повышенными исходными маркерами воспаления. Будущие РКИ должны учитывать иммунный профиль пациентов и измерять изменения уровней воспалительных цитокинов в ходе лечения, чтобы лучше понять механизм действия этих препаратов [4].

При интерпретации результатов данного обзора следует учитывать ряд ограничений. Во-первых, поиск литературы был ограничен двумя электронными базами данных: MEDLINE и Google Scholar. Это могло привести к упущению релевантных исследований, опубликованных в других базах данных или серой литературе. Во-вторых, отсутствие временных ограничений при поиске публикаций может привести к включению более старых исследований, методологическое качество которых может не соответствовать современным стандартам. В-третьих, включенные систематические обзоры и метаанализы могли

Заключение

иметь различия в критериях включения, популяциях пациентов, используемых препаратах и методах оценки, что затрудняет прямое сравнение результатов и может увеличивать гетерогенность данных. Кроме того, большинство рассмотренных исследований отмечают необходимость проведения дальнейших высококачественных рандомизированных контролируемых исследований с большими выборками для подтверждения эффективности и безопасности противовоспалительных средств при лечении БАР. Это указывает на то, что текущая доказательная база может быть ограничена недостаточным количеством исследований с высоким методологическим качеством. Наконец, возможен эффект публикационной предвзятости, когда исследования с положительными результатами имеют больше шансов быть опубликованными, чем исследования с отрицательными или нейтральными результатами. Это может влиять на общие выводы обзора и преувеличивать эффективность рассматриваемых препаратов.

Воздействие на иммунную систему при лечении БАР имеет большие перспективы. Представленные в систематических обзорах и метаанализах данные свидетельствуют о потенциальной эффективности некоторых противовоспалительных препаратов в лечении БАР, особенно N-ацетилцистеина и целекоксиба. Однако неоднородность результатов и ограниченность данных требуют проведения дальнейших высококачественных исследований для подтверждения этих находок и разработки клинических рекомендаций. Учет исходных уровней воспалительных маркеров (например, кортизола, СРБ и IL-6) для идентификации пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от терапии, является перспективным методом персонализации противовоспалительной терапии БАР. Результаты данного обзора следует интерпретировать с осторожностью, учитывая перечисленные ограничения, и рассматривать как ориентир для дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carvalho A.F., Firth J., Vieta E. Bipolar disorder // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383 (1). – Pp. 58–66. – <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
2. Miura T., Noma H., Furukawa T.A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2014. – Vol. 1 (5). – Pp. 351–359. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)
3. Петрова Н.Н. Биполярное аффективное расстройство. Новые возможности терапии // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
4. Rosenblatt J.D. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2019. – Vol. 236 (10). – Pp. 2909–2921. – <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5175-x>
5. Horrobin D.F., Lieb J. A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: Relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system // *Med Hypotheses.* – 1981. – Vol. 7 (7). – Pp. 891–905. – [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(81\)90044-x](https://doi.org/10.1016/0306-9877(81)90044-x)
6. Szałach Ł.P., Lisowska K.A., Cudała W.J. et al. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder // *Front Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1213766. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1213766>
7. Chen M., Jiang Q., Zhang L. The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10 (1). – Pp. 350–361. – <https://doi.org/10.21037/apm-20-2293>
8. Barbosa I.G., Bauer M.E., Machado-Vieira R., Teixeira A.L. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression // *Neural Plast.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. 360481. – <https://doi.org/10.1155/2014/360481>
9. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
10. Köhler-Forsberg O., Sylvia L., Deckersbach T. et al. Clinically relevant and simple immune system measure is related to symptom burden in bipolar disorder // *Acta Neuropsychiatr.* – 2018. – Vol. 30 (5). – Pp. 297–305. – <https://doi.org/10.1017/neu.2017.34>
11. Андросова Л.В., Шипилова Е.С., Симонов А.Н. и др. Иммунологические показатели воспаления при биполярном аффективном расстройстве в позднем возрасте // Психиатрия. – 2021. – № 19 (3). – С. 22–33. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33>
12. Stertz L., Magalhães P.V., Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26 (1). – Pp. 19–26. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4>
13. Scaini G., Valvassori S.S., Diaz A.P. et al. Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42 (5). – Pp. 536–551. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
14. Rantala M.J., Luoto S., Borrás-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>

REFERENCES

1. Carvalho A.F., Firth J., Vieta E. Bipolar disorder // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383 (1). – Pp. 58–66. – <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
2. Miura T., Noma H., Furukawa T.A. et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A systematic review and network meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* – 2014. – Vol. 1 (5). – Pp. 351–359. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70314-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70314-1)
3. Petrova N.N. Bipoljarnoe affektivnoe rasstrojstvo. Novye vozmozhnosti terapii // Sovremennaa Terapija Psihiceskih Rasstrojstv. – 2022. – № 1. – S. 45–55. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2022.60.1.005>
4. Rosenblatt J.D. Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2019. – Vol. 236 (10). – Pp. 2909–2921. – <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5175-x>
5. Horrobin D.F., Lieb J. A biochemical basis for the actions of lithium on behaviour and on immunity: Relapsing and remitting disorders of inflammation and immunity such as multiple sclerosis or recurrent herpes as manic-depression of the immune system // *Med Hypotheses.* – 1981. – Vol. 7 (7). – Pp. 891–905. – [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(81\)90044-x](https://doi.org/10.1016/0306-9877(81)90044-x)
6. Szałach Ł.P., Lisowska K.A., Cudała W.J. et al. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder // *Front Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Art. 1213766. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1213766>
7. Chen M., Jiang Q., Zhang L. The prevalence of bipolar disorder in autoimmune disease: A systematic review and meta-analysis // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol. 10 (1). – Pp. 350–361. – <https://doi.org/10.21037/apm-20-2293>
8. Barbosa I.G., Bauer M.E., Machado-Vieira R., Teixeira A.L. Cytokines in bipolar disorder: Paving the way for neuroprogression // *Neural Plast.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. 360481. – <https://doi.org/10.1155/2014/360481>
9. Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1β, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
10. Köhler-Forsberg O., Sylvia L., Deckersbach T. et al. Clinically relevant and simple immune system measure is related to symptom burden in bipolar disorder // *Acta Neuropsychiatr.* – 2018. – Vol. 30 (5). – Pp. 297–305. – <https://doi.org/10.1017/neu.2017.34>
11. Androsova L.V., Shipilova E.S., Simonov A.N. i dr. Immunologicheskie pokazateli vospaleniya pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve v pozdnem vozraste // Psihiatrija. – 2021. – No 19 (3). – S. 22–33. – <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-3-22-33>
12. Stertz L., Magalhães P.V., Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26 (1). – Pp. 19–26. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835aa4b4>
13. Scaini G., Valvassori S.S., Diaz A.P. et al. Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings // *Braz J Psychiatry.* – 2020. – Vol. 42 (5). – Pp. 536–551. – <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
14. Rantala M.J., Luoto S., Borrás-León J.I., Krams I. Bipolar disorder: An evolutionary psychoneuroimmunological approach // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 122. – Pp. 28–37. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.031>

15. Rosenblat J.D., Kakar R., Berk M. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18 (2). – Pp. 89–101. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12373>
16. Xu H., Du Y., Wang Q. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of adjunctive anti-inflammatory agents on bipolar disorder: A systemic review and network meta-analysis // *Asian J Psychiatr.* – 2023. – Vol. 80. – Art. 103394. – <https://doi.org/10.1016/j.jap.2022.103394>
17. Ayorech Z., Tracy D.K., Baumeister D., Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 174. – Pp. 467–478. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.015>
18. Zheng W., Zhang G.E., Cai D.B. et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 137 (5). – Pp. 391–400. – <https://doi.org/10.1111/acps.12862>
19. Bavaresco D.V., Colonetti T., Grande A.J. et al. Efficacy of celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2019. – Vol. 18 (1). – Pp. 19–28. – <https://doi.org/10.2174/1871527317666181105162347>
20. Bahji A., Ermacora D., Stephenson C. et al. Comparative efficacy and tolerability of adjunctive pharmacotherapies for acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // *Can J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 66 (3). – Pp. 274–288. – <https://doi.org/10.1177/0706743720970857>
21. Bavaresco D.V., Uggioni M.L.R., Ferraz S.D. et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2020. – Vol. 188. – Art. 172838. – <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172838>
22. Panizzutti B., Skvarc D., Lin S. et al. Minocycline as treatment for psychiatric and neurological conditions: A systematic review and meta-analysis // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24 (6). – Art. 5250. – <https://doi.org/10.3390/ijms24065250>
23. Lombardo G., Enache D., Gianotti L. et al. Baseline cortisol and the efficacy of antigluco-corticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 110. – Art. 104420. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104420>
24. Gallagher P., Malik N., Newham J. et al. Antigluco-corticoid treatments for mood disorders // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – Vol. 23 (1). – Art. CD005168. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005168.pub2>
25. Husain M.I., Strawbridge R., Stokes P.R., Young A.H. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 31 (9). – Pp. 1137–1148. – <https://doi.org/10.1177/0269881117725711>
26. Taylor D.M., Cornelius V., Smith L., Young A.H. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: A multiple-treatments meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (6). – Pp. 452–469. – <https://doi.org/10.1111/acps.12343>
27. Berk M., Dean O.M., Cotton S.M. et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (6). – Pp. 628–636. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08454>
28. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment // *Behav Brain Res.* – 2012. – Vol. 235 (2). – Pp. 302–317. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.026>
15. Rosenblat J.D., Kakar R., Berk M. et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18 (2). – Pp. 89–101. – <https://doi.org/10.1111/bdi.12373>
16. Xu H., Du Y., Wang Q. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of adjunctive anti-inflammatory agents on bipolar disorder: A systemic review and network meta-analysis // *Asian J Psychiatr.* – 2023. – Vol. 80. – Art. 103394. – <https://doi.org/10.1016/j.jap.2022.103394>
17. Ayorech Z., Tracy D.K., Baumeister D., Giaroli G. Taking the fuel out of the fire: Evidence for the use of anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar disorders // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 174. – Pp. 467–478. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.015>
18. Zheng W., Zhang G.E., Cai D.B. et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 137 (5). – Pp. 391–400. – <https://doi.org/10.1111/acps.12862>
19. Bavaresco D.V., Colonetti T., Grande A.J. et al. Efficacy of celecoxib adjunct treatment on bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2019. – Vol. 18 (1). – Pp. 19–28. – <https://doi.org/10.2174/1871527317666181105162347>
20. Bahji A., Ermacora D., Stephenson C. et al. Comparative efficacy and tolerability of adjunctive pharmacotherapies for acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis // *Can J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 66 (3). – Pp. 274–288. – <https://doi.org/10.1177/0706743720970857>
21. Bavaresco D.V., Uggioni M.L.R., Ferraz S.D. et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2020. – Vol. 188. – Art. 172838. – <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172838>
22. Panizzutti B., Skvarc D., Lin S. et al. Minocycline as treatment for psychiatric and neurological conditions: A systematic review and meta-analysis // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24 (6). – Art. 5250. – <https://doi.org/10.3390/ijms24065250>
23. Lombardo G., Enache D., Gianotti L. et al. Baseline cortisol and the efficacy of antigluco-corticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis // *Psychoneuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 110. – Art. 104420. – <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104420>
24. Gallagher P., Malik N., Newham J. et al. Antigluco-corticoid treatments for mood disorders // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – Vol. 23 (1). – Art. CD005168. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005168.pub2>
25. Husain M.I., Strawbridge R., Stokes P.R., Young A.H. Anti-inflammatory treatments for mood disorders: Systematic review and meta-analysis // *J Psychopharmacol.* – 2017. – Vol. 31 (9). – Pp. 1137–1148. – <https://doi.org/10.1177/0269881117725711>
26. Taylor D.M., Cornelius V., Smith L., Young A.H. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: A multiple-treatments meta-analysis // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (6). – Pp. 452–469. – <https://doi.org/10.1111/acps.12343>
27. Berk M., Dean O.M., Cotton S.M. et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (6). – Pp. 628–636. – <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08454>
28. Soczynska J.K., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment // *Behav Brain Res.* – 2012. – Vol. 235 (2). – Pp. 302–317. – <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.07.026>