

М.Ю. Герасимчук*

Кафедра психиатрии и наркологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва, Россия

ДЕПРЕССИЯ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

M.Y. Gerasimchuk*

Department of psychiatry and narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

TOWARDS PERSONALIZED TREATMENT OF DEPRESSION

Резюме

В этиологии и патогенезе депрессии значительный удельный вес занимают нарушения биологических ритмов. В обзоре рассматривается значение десинхронизации в клинической картине дебюта и эскалаций аффективных расстройств. Представлены результаты собственного исследования выявления частоты инсомнии, влияния фактора сезонности на риск развития депрессии. С позиции хронобиологии рассмотрены современные возможности и перспективные направления развития персонализированной терапии.

Ключевые слова: депрессия, хронобиология, терапия, биологические ритмы

Abstract

Disruption of biological rhythms is a relevant factor contributing to the etiology and pathogenesis of depression. This review provides the evidence of desynchronization in the clinical presentation of onset and relapse. The results of own study revealing frequency of sleep disturbances and effects of seasonality on depression risk are presented. According to chronobiology, the current opportunities and promising directions of personalized therapy development are considered.

Key words: depression, chronobiology, therapy, biological rhythms

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-8-13

САР — сезонное аффективное расстройство, НРА — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, БАР — биполярное аффективное расстройство, ГГТ — геникулогипоталамический тракт, ДЭ — депрессивный эпизод, ЕМА — Европейское медицинское агентство, МАО — моноаминоксидаза, РГТ — ретиногипоталамический тракт, РДР — рекуррентное депрессивное расстройство, СХЯ — супрахиазматические ядра

Введение

Основная тенденция развития современной психиатрии — стремление к оптимизации лечебного процесса. Одним из наиболее перспективных направлений как для разработки научно-инновационного материала, так и решения практических задач может стать изучение ритмологического паттерна аффективных расстройств и хронопсихофармакология. Интерес к биологическим ритмам прослеживается на протяжении двух с половиной тысяч лет. Еще в 325 г. до н.э. Андростен обнаружил суточную динамику движения листьев, Ю. Ашофф (1959г.) — зависимость фазы бодрствования от

продолжительности освещения. Проблему «биологического времени» рассматривали И.М. Сеченов и А.А. Ухтомский. Хронобиология изучает изменения ритмических процессов при заболеваниях (хронопатология), для оптимизации диагностики, лечебного воздействия (хронотерапия), в том числе фармакологическими средствами (хронофармакология) [25].

Депрессивные расстройства широко распространены в общей структуре психической патологии (22–75%). Будучи «группой состояний различной тяжести и природы», в одних случаях, по своей клинической картине они представлены истерической,

*Контакты/Contacts. E-mail: marigeras@yandex.ru. Телефон: +7 (916) 434-22-43

тревожно-фобической, сенесто-ипохондрической, в других — астенодинамической, анестетической, в третьих — «классической», тоскливой симптоматикой [4, 10]. Ранние описания депрессии относятся к древнегреческим источникам (2600 лет до н.э.), трактатам Египта (Эберовский папирус). Гиппократ, дав определение «меланхолии», отметил изменение состояния больных в зависимости от времени года. В 1729г. д'Орту де Майран описал эндогенность биоритмов, т.е. их относительную независимость от внешней среды.

В течение жизни депрессией страдают 6,3–22% взрослого населения. По данным исследований КОМПАС, КООРДИНАТА, ШАНС, ПАРУС 45–50% пациентов, обратившихся за помощью по поводу соматического заболевания, имеют расстройство депрессивного спектра [4, 8]. Сопровождаясь идеаторными нарушениями (идеи малоценности, самообвинения), депрессия повышает риск суицида, что ведет к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [11].

Хронобиологические нарушения: этиология и патогенез

Общие представления о сущности депрессии находят объяснение в тесно сопряженных между собой различных гипотезах этиологии и патогенеза аффективных расстройств: нейромедиаторной (моноаминовой) — серотониновой и норадреналиновой, биопсихосоциальной, стресс-диатезной, комплексном их рассмотрении («triple susceptibility model») [29].

В последние годы внимание ученых разных стран привлечено к изучению явления десинхронизации биологических ритмов [3]. Большинство нарушений, по частоте совпадая с естественными ритмами, по существу являются их патологическим выражением; могут быть как причиной, так и следствием расстройств [7].

Центральное эндогенное звено протопериодической регуляции, расположенные в переднем гипоталамусе парные супрахиазматические ядра (СХЯ), задают ритм несколько длиннее 24 часов. СХЯ получает информацию от фоторецепторов сетчатки через ретиногипоталамический тракт (РГТ) и оптический тракт — боковой коленчатый комплекс — геникулогипоталамический тракт (ГГТ). Несветовое модулирующее влияние осуществляется из серотонинового медианного ядра шва прямым восходящим пучком, опосредованно через интергеникулярную прослойку. Выходящий из СХЯ путь идет к паравентрикулярному ядру (отделу ги-

поталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (НРА)), и далее к эпифизу, где происходит синтез мелатонина, подчиненный четкому циркадному ритму (как и в сетчатке, кишечнике): минимум образования приходится на светлое время суток, максимум (в 2-4 раза выше) — на темное [19]. Низкая концентрация — биологический маркер предрасположенности к депрессии, причем смещение фазы продукции коррелирует с ее выраженностью. Было доказано, что блокирование МТ1 и стимуляция МТ2 в экспериментах на животных вызывает депрессивноподобное поведение; соотношение рецепторов меняется при нейродегенеративных заболеваниях, длительном применении антидепрессантов.

Рассматривается вклад различных структур мозга в ритмическую организацию поведения: эпифиза, стриатума (нарушение нигростриатного дофаминергического контроля), дорсальных ядер шва, латерального поводка (lateral habenula), вентральной области покрывки (ventral tegmental area, VTA), гиппокампа.

Будучи перекрестком взаимодействия ультра-, цирка- и инфрадианных ритмов, сон — идеальная модель для изучения хронобиологических нарушений, регулируется 2 процессами: 1) циркадианным (С — circadian), контролируется сильным Х-осциллятором, мало зависит от внешних влияний, связан с НРА-осью, отражает контроль потребности в сне, которая достигает максимума в интервале от 03.00 до 05.00 часов утра и снижается до минимального уровня в 16.00 часов; 2) гомеостатическим (S — sleep) с более слабым Y-осциллятором, регулируется гипоталамическим нейропептидом, при достижении критической концентрации которого в крови через 2 суток неизбежно наступает сон, подвержен влиянию факторов внешней среды. При недостаточности S активизируется процесс С, происходит десинхронизация [17].

Кроме того, разработана гипотеза о нарушении у больных *центрального механизма* (невосприимчивость к смене дня и ночи), концепция *периферических ритмов* (каждая клетка имеет собственный ритм), *модель реципрокного взаимодействия*, *модель «ослабления»* (недостаточная выраженность ритмов), *теория фазового опережения*, находящая подтверждение в смещении температурного ритма, секреции кортикостероидов на более ранние часы, укорочении латентного периода парадоксальной фазы сна по данным полисомнографии [34].

Определенные аллельные комбинации нуклеотидов в генах *per1*, *per2*, *per3*; neuronal PAS domain protein-2, circadian locomotor output cycles kaput; *Cry1*, *Cry2*; Brain and Muscle ARNT-Like-1 повышают риск сезонного аффективного расстройства (САР)

в 4,43 раза в сравнении с другими генотипами, в 10,67 раз — с наиболее протективным [35].

50% нарушений опосредованы экзогенными факторами: *zeitgeber* — это агент среды (времязадатель, *time-keeper*), согласующий поведение организма с внешними ритмами, в том числе социальными (*social zeitgeber*) [14]. Многочисленные исследования подтверждают, что стрессорные воздействия: работа в ночные смены ($n=2198$, медицинские работники), использование компьютера во время отдыха 30 и более часов в неделю ($n = 7883$), предшествуют развитию аффективных расстройств, влияя на течение и сроки наступления ремиссии.

Клиническая характеристика депрессии: ритмологический регистр

Анализ данных позволяет выделить ряд хронобиологических показателей, непосредственно задействованных в клиническом оформлении и течении депрессивных расстройств.

В норме *суточные колебания настроения* имеют максимальные значения в диапазоне 11-16 часов, минимальные — около 3 часов ночи [12]. Усиление клиники депрессии в утренние часы расценивается как один из основных симптомов заболевания [5].

Существуют убедительные доказательства того, что *сезонность*, та степень, в которой сезонные изменения влияют на настроение, в том числе сезон рождения, оказывают значительное влияние на развитие психических заболеваний. Критерии CAP (8%) по DSM-5 (American Psychiatric Association (APA)), включают следующее: депрессия начинается и заканчивается в определенный сезон каждый год на протяжении не менее 2 лет (с полной ремиссией в другие сезоны), сезонные эпизоды превосходят по количеству любые несезонные в течение всей жизни [13].

В ряде исследований 2016 года ($n=10,503$, Финляндия; $n=1,944$, Нидерланды; $n=1403$, Великобритания) было показано, что лица с вечерним *хронотипом* (*eveningness*) в большей степени подвержены риску депрессии [16, 27]. Важно учитывать и этнические различия пациентов: утренний хронотип в 1,4 раза чаще встречается среди негроидной группы, чем у европеоидов ($n = 439\ 933$).

Согласно гипотезе Леконте де Нью (1936 г.) биологическое время, в отличие от физического, нерегулярно [18]. При депрессии отмечается изменение восприятия времени: его субъективное замедление [3].

Учение о ритмах получило завершенную форму в результате крепелиновского синтеза, с выделением маниакально-депрессивного психоза ("manic-depressive illness", Goodwin) [28]. Многократные эпизоды заболевания встречаются значительно чаще, чем одиночные. *Периодичность рецидивирования* в динамике может меняться с уменьшением доли кратных году, сезонных макроритмов и увеличением доли некротных (около 5,5 лет) и 3 месяцам, аритмических явлений.

Поскольку циркадианная система контролирует системы мозга, регулирующие аффективные, когнитивные и метаболические функции, психика и соматика не могут функционировать изолированно ни в здоровье, ни в болезни [1, 21]. Клинические наблюдения взаимосвязи избыточного веса и *cycloid mania* датируются задолго до наступления эры психофармакологии. Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина смертности среди пациентов с биполярным расстройством (БАР): в 1,5 и 2,5 раза выше, чем в популяции, выше смертности от суицидов/несчастных случаев. Предиабетические нарушения выявлены у 27% больных с БАР [30]. Депрессивная симптоматика характерна и для хронических заболеваний печени [9]. Актуальность применения хронобиологических подходов отражает создание в 2004 году на базе ISAD Комитета по хронотерапии аффективных расстройств (The Committee on Chronotherapeutics in Affective Disorders).

По данным разных авторов, частота *нарушений сна* при депрессии составляет: Knowles — от 50 до 90%; Ohayon — 70% среди наблюдающихся амбулаторно, и 80% среди госпитализированных больных; Мосолов — 90%; McCall — 93%; Grüter — 99,6% [7, 24]. Высокая распространенность делает обоснованными суждения некоторых авторов об их обилии на характере [2]. Среди больных с инсомнией 20-50% страдают аффективными расстройствами. Нарушения сна в течение нескольких ночей сопровождаются углублением симптоматики депрессии. При повторном опросе через 1 год (Epidemiologic Catchment Area; $n=7954$) из числа лиц со стойкой инсомнией новый эпизод (*major depressive disorder*, MDD) развился у 14%, что соответствует 40-кратному повышению риска [20]. Нарушения сна разнообразны: могут предшествовать эпизоду («сигнальные»), при маскированных состояниях выступать в качестве единственного симптома. Частота и выраженность их зависят от тяжести заболевания, пола и возраста. Больные обычно недооценивают длительность своего сна, при гиперсомнии воспринимают его как малоэффективный, не дающий бодрости при пробуждении [6].

Нарушения сна — независимый и самостоятельный фактор риска инвалидизации. Лишь у 1/3 па-

циентов в результате фармакотерапии удастся достичь полной ремиссии, сохраняются резидуальные симптомы: затрудненное засыпание (48%), средняя и поздняя инсомния (ночные и ранние пробуждения, 53% и 16%), что ведет к снижению профессиональной продуктивности [4, 33].

Хронопсихофармакотерапия — новые направления и возможности

Первые данные о хронобиотиках (D-, diurnal; N-, nocturnal) были получены в 1972 году при наблюдении замедления циркадианной периодичности у растений под влиянием лития; у пациентов с биполярным расстройством этот эффект связан с ингибированием гликоген-синтазы-киназы 3β (GSK-3β) [26]. Литий и имипрамин меняют фазное соотношение между ритмом температуры и циклом отдых-активность.

Антидепрессанты, независимо от особенностей действия, стимулируют эпифиз, влияют на гипер-активность гиппокампа и стриатума (особенно при наличии дофаминомиметического компонента), наряду с ингибиторами моноаминоксидазы (MAO) увеличивают периоды свободно текущих ритмов (free running cycle) — локомоции, потребления пищи и воды. На субъективные параметры сна трициклические антидепрессанты оказывают различное влияние: амитриптилин, тримипрамин, нортриптилин и доксепин, как и большинство СИОЗС, корректируют инсомнию; имипрамин и дезипрамин, напротив, вызывают ее. Миртазапин достоверно повышает эффективность сна, в том числе за счет антигистаминного действия. Ингибиторы MAO: клоргиллин увеличивает циркадианный период, моклобемид же сокращает. Устраняют дизритмию β-адреноблокатор пропранолол, бензодиазепиновые анксиолитики диазепам и тофизопам, активность последнего более выражена в утренние часы.

Прием экзогенного мелатонина в адекватное время суток оказывает хронобиотическое действие (циркадин). Агонисты мелатониновых рецепторов включают: рамелтеон (ТАК-375, розерем), одобрен FDA в 2005г. для терапии инсомнии; тазимелтеон (hetlioz), одобрен FDA в 2014г. при нарушениях в результате десинхронизации у слепых пациентов.

В феврале 2009 г. Европейским медицинским агентством (EMA) был рекомендован препарат агомелатин (вальдоксан, мелитор, тиманакс), агонист мелатониновых и антагонист серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов. В большом числе исследова-

ний (ХРОНОС, КАМЕРТОН) наряду с ожидаемой хронотропной активностью были продемонстрированы его антидепрессивные и анксиолитические эффекты, что может быть связано со стимуляцией выработки нейротрофического фактора головного мозга. При этом согласно данным Кокрановского обзора (2013), имея меньше побочных эффектов, чем пароксетин, венлафаксин и сертралин, значительных преимуществ в эффективности он не продемонстрировал [22]. Агомелатин, в сравнении с плацебо, увеличивая продолжительность дневного сна (на 24 минуты), не приводил к уменьшению времени, необходимого для засыпания [31].

Активно продолжается поиск (SR9009; SR9011) и разработка новых препаратов: ТИК-301 (PD-6735, LY-156, 735), пиромелатин (Neu-P11).

В психиатрической практике кроме дифференцированной от времени суток фармакотерапии используются нефармакогенные методы. Сторонники преимущественного применения последних дают более узкое определение понятия хроноterapia — контролируемая экспозиция средовых стимулов, действующих на биологические ритмы человека [15]. *Депривация сна* обеспечивает редукцию симптомов в пределах 24–48 ч. *Терапия светом* показана при БАР, САР, предменструальных, послеродовых и меланхолических депрессиях [36]. Доказана важность обеспечения полной темноты в ночное время: даже минимальная интенсивность света снижает амплитуду секреции мелатонина [32].

Большое значение играет коррекция и стабилизация циркадианных ритмов, регулярность активности и приема пищи [23]. Пациентам с депрессией в связи с аномалиями биологического водителя ритма требуются более частые и интенсивные социальные взаимодействия, чем здоровым. Т. Roenneberg, профессор Института медицинской психологии в Университете Людвиг-Максимилиана (Munich, Germany) говорит о необходимости разработки мультидисциплинарной программы «сна человека», графика работы с учетом индивидуальных хроно-типов. Среди отечественных и зарубежных коллег хроноterapia во всех областях все чаще становится новой терапевтической стратегией (кардиология, ревматология, неврология), заслуживающей пристального внимания и интереса.

Клиническое наблюдение

Цель исследования: установить влияние ряда хронобиологических параметров (нарушения сна, сезонность) при депрессии, проанализировать распределение больных по сезону рождения; изучить взаимосвязь аффективных и метаболических нарушений.

Материалы и методы: собственное исследование включало обследование больных ($n=45$), в возрасте от 27 до 63 лет (средний возраст $49,51 \pm 13,43$; мужчин — 13, женщин — 32), проходивших стационарное лечение на базе клиники психиатрии им. С.С. Корсакова, с верифицированными, в соответствии с критериями МКБ-10, диагнозами: биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод депрессии (F31.3–F31.4) (БАР); депрессивный эпизод (F32) (ДЭ); рекуррентное депрессивное расстройство (F33) (РДР). Обязательным условием включения было получение письменного информированного согласия на участие. Критерии не включения: возраст младше 18 лет; беременность, период лактации; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии; депрессивное состояние в рамках шизофрении, органического поражения ЦНС, болезней зависимостей (алкоголизм, наркомания). Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; тяжёлое соматическое состояние, возникшее в ходе исследования. Для стандартизации полученных результатов применялись психометрические шкалы/опросники, рекомендованные для эпидемиологических исследований: Шкала Гамильтона (HDRS), Шкала общего клинического впечатления (CGI), Питтсбургский опросник оценки качества сна (PSQI), анкета балльной оценки субъективных характеристик сна. Статистический анализ проводился с применением программ Excel, SPSS Statistics 22. Понятие «сезон рождения» было определено, исходя из календарного года, что важно в связи с возможными разночтениями с результатами, опубликованными в англоязычной литературе при делении года на «quarter».

Обсуждение результатов

В собственном клиническом исследовании нарушения сна были выявлены у 41 больного (91%), выраженные — у 30 (67%), пограничные — у 11 (24%), чаще у женщин и лиц старше 65 лет. Структура расстройств полиморфна, определялась клиническими формами. Влияние сезонности: в группе БАР пик рождаемости приходился на январь, ДЭ — май, РДР — июнь. Более высокие показатели индекса массы тела были установлены при РДР ($27,9 \pm 8,23$), ДЭ ($25,38 \pm 5,73$), чем при БАР ($23,71 \pm 2,84$).

Таким образом, у больных, проходящих лечение в стационаре, отмечена крайне высокая частота встречаемости диссомнических расстройств; при анализе сезона рождения, взаимосвязи аффективных расстройств и коморбидной соматической патологии для уни- и биполярных состояний была продемонстрирована явная полярность выявленных показателей, что указывает на разность лежащих в их основе патогенетических механизмов.

Выводы

1. Принимая во внимание тот факт, что ритмологическая структура — важный элемент для объяснения индивидуальных различий, на современном этапе развития психиатрии необходим новый взгляд на арсенал имеющихся методов и средств терапевтического воздействия
2. Анализ основных клинических и хронобиологических особенностей динамики депрессий позволит разработать показания для дифференцированного применения препаратов различных фармакологических групп с целью повышения уровня социального функционирования и качества жизни больных.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 241–262.
Aleksandrovskii Y.A. Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva [Borderline mental disorders]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007: 241–262 (in Russian).
2. Асанов А. О. Нарушения сна при различных типах депрессий (типология, клиника, терапия): автореф. дис. канд.мед.наук: Москва. 2004
Asanov A. O. Narusheniya sna pri razlichnyh tipah depressij (tipologija, klinika, terapija): Kand, Diss. [Sleep disturbances in different types of depression (typology, clinic, therapy). Cand. Diss.]. Moscow. 2004 (in Russian).
3. Герасимчук М.Ю. Хронобиологические аспекты депрессии. Клиническая геронтология. 2015; 22(3–4): 61–64
Gerasimchuk M.Y. Depression: a focus on chronobiology. Klinicheskaja gerontologija [Clinical Gerontology]. 2015; 22(3–4): 61–64 (in Russian).
4. Герасимчук М.Ю., Сычев Д.А., Бунятян В.А., Псарева Н.А. Клиническая фармакогенетика антидепрессантов. Вестник НЦЭСМП. 2013; 2: 15–20.
Gerasimchuk M.Y., Sychev D.A., Bunyatyan V.A., Psareva N.A. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. Vedomosti NCJESMP [SCEMAP Bulletin]. 2013; 2: 15–20 (in Russian).
- Дмитриева Т.Б., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Семке В.Я., Тиганов А.С. Психиатрия. Национальное руководство. М.: 2009; 490–524.
Dmitrieva T.B., Krasnov V.N., Neznanov N.G., Semke V.J., Tiganov A.S. Psixhiatriya: natsional'noe rukovodstvo [Psychiatry: The National Handbook]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009; 490–524 (in Russian).
5. Медведев В.Э. Типология сезонных депрессий с учетом особенностей соматовегетативных проявлений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;5: 17–22.
Medvedev V.E. Somato-autonomic symptoms in different types of seasonal affective disorders. Zh Nevrol Psixhiatr Im S S Korsakova. 2005; 105(5): 17–22 (in Russian).
6. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). М.: Социально-политическая мысль, 2012: 1076
Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv (dokazatel'naja medicina — klinicheskoy praktike) Moscow, 2012: 1076

- [Biological therapies of mental disorders (evidence-based medicine for clinical practice)]. Moscow, Social'no-politicheskaja mysl' Publ., 2012: 1076 p. (in Russian).
7. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 1: 48–55.
Oganov R.G., Ol'binskaja L.I., Smulevich A.B., Drobizhev M.J., Shal'nova S.A., Pogosova G.V. Depression and depressive disorders in general medical practice. The results of the Kompas program. Kardiologiya [Cardiology], 2004, no. 1, 48–55 (in Russian).
 8. Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., Луговкина Е.А. Опыт применения псилиума в лечении печеночной энцефалопатии у больных с хроническими заболеваниями печени. Архивъ внутренней медицины. 2012; 5:18–25
Oskanova R.S., Il'chenko L.J., Lugovkina E.A., Fedorov I.G., Mel'nikova L.I., Storozhakov G.I. Psyllium using in chronic liver diseases and hepatic encephalopathy. Arhiv vnutrennej mediciny [Archive of internal medicine], 2012, no. 5, pp. 19–25 (in Russian). DOI:10.20514/2226-6704-2012-0-5-19-25
 9. Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Долгов С.А. Эпидемиология депрессий. В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. Под ред. А.Б. Смулевича. М: Медицина 1997; 138–164.
Rotshtejn V.G., Bogdan M.N., Dolgov S.A. Jependemiologija depressij. Depressija i komorbidnye rasstrojstva. Pod red. A.B. Smulevicha. [Epidemiology of depression. Depressions and Comorbid Disorders. Ed. by A.B.Smulevich].Moscow: Medicina 1997; 138–164 (in Russian).
 10. Снежневский А.В. Клиническая психопатология. Руководство по психиатрии. М.: Медицина, 1983:16–98.
Snezhnevskij A.V. Klinicheskaja psihopatologija. Rukovodstvo po psihiatrii [Clinical psychopathology. Guide to psychiatry]. Moscow, Medicina Publ., 1983. pp. 16–98 (in Russian).
 11. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина. М.: Арнебия. 2006: 144с.
Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. Chronobiologie und Chronomedizin: biologische rhythmten — medizinische konsequenzen. Stuttgart, Hippokrates Publ., 1998, 141 p. (Russ. ed.: Hil'debrandt G., Mozer M., Lehofer M. Hronobiologija i hronomedicina. Moscow, Arnebija Publ., 2006. 144 p.)
 12. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
 13. Becker-Krail D., McClung C. Implications of circadian rhythm and stress in addiction vulnerability. F1000Research. 2016; 13(5):59.
 14. Benedetti F., Barbini B., Colombo C. et al. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. Sleep Medicine Reviews. 2007; 11: 509–522.
 15. Berdynaj D., Boudissa S.N., Grieg M.S. et al. Effect of chronotype on emotional processing and risk taking. Chronobiol Int. 2016; 33(4): 406–18.
 16. Borbely A.A. A two process model of sleep regulation. Human Neurobiology.1982; 1(3):195–204.
 17. Droit-Volet S. Time perception, emotions and mood disorders. Journal of Physiology-Paris. 2013; 10: 255–264.
 18. Duval F., Mokrani M.C., Erb A. et al. Chronobiological hypothalamic–pituitary–thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression. Psychoneuroendocrinology. 2015; 59: 71–80.
 19. Ford D.E., Kamerow D.B. Epidemiological study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA.1989; 262: 1479–1484.
 20. Gerasimchuk M.J. Comprehensive and integrated assessment of patients with depression. Abstr. 16th ESDAP International Congress. Acta Dermato-Venereologica. Saint-Petersburg, 2015; 95, pp. 28–29
 21. Guaiana G., Gupta S., Chiodo D. et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 12.
 22. Gubin D.G., Weinert D. Deterioration of temporal order and circadian disruption with age 2: Systemic mechanisms of aging-related circadian disruption and approaches to its correction. Advances in Gerontol. 2016; 6 (1): 10–20
 23. Grüter W., Pödingen W. Maprotiline. Mod Probl Pharmacopsychiatry. 1982; 18: 17–48.
 24. Halberg F. Chronobiology. Annu. Rev. Physiol., 1969; 31: 675–725
 25. Iitaka C., Miyazaki K. et al. A role for glycogen synthase kinase-3beta in the 41 mammalian circadian clock. J Biol Chem 2005; 280: 29397–402.
 26. Keller K.L., Zöschg S., Grünewald B. Chronotype and depression in adolescents — a review. Kinder Z Jugendpsychiatr Psychother.2016; 44 (2): 113–26.
 27. Kraepelin E., Fleck U. Ueber die Tagesschwankungen bei Manisch-Depressiven. Psychologische Arbeiten. 1922; 7: 213–353.
 28. Lee H.-J., Son G.-H., Geum D. Circadian Rhythm Hypotheses of Mixed Features, Antidepressant Treatment Resistance, and Manic Switching in Bipolar Disorder. Psychiatry Investig. 2013; 10 (3): 225–32.
 29. Leopolda K., Reifb A., Haacka S. et al. Type 2 diabetes and pre-diabetic abnormalities in patients with bipolar disorders.J Affect Disord.2016; 189: 240–5.
 30. Liira J., Verbeek J., Ruotsalainen J. Pharmacological Interventions for Sleepiness and Sleep Disturbances Caused by Shift Work. JAMA.2015; 313(9): 961–962.
 31. Madrid-Navarro C.J., Sanchez-Galvez R., Martinez-Nicolas A. et al. Disruption of circadian rhythms and delirium, sleep impairment and sepsis in critically ill patients. Potential therapeutic implications for increased light-dark contrast and melatonin therapy in an ICU environment. Curr Pharm. 2016; 21(24): 3453–3468.
 32. Nierenberg A.A., Keefe B.R., Leslie V.C. et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiat.1999; 60: 221–225.
 33. Papoušek M. Chronobiologische Aspekte der zykllothymie. Fortsch. Neurol.Psychiatre.1975; 43: 381–440
 34. Summa K.C., Turek F.W. The Clocks within Us. Scientific American. 2015; 312 (2): 50–55.
 35. Tseng P.T., Chen Y.W., Tu K.Y. et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: A meta-analytic study. Eur Neuropsychopharmacol. 2016. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.001.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 11.05.2016 г.