М. Г. Полуэктов

П. М. Хаджаева

Нарушения биологических ритмов при депрессии

М. Г. Полуэктов, к.м.н., доцент

П. М. Хаджаева, аспирант

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Biological rhythm disturbances in depression

M. G. Poluektov, P. M. Khadzhaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Депрессия относится к заболеваниям, сопровождающимся выраженными медико-социальными последствиями, к которым относятся инвалидность, снижение социального функционирования и суициды. Существует ряд доказательств тесной связи депрессивных проявлений с нарушениями циркадного периодизма и функций супрахиазмальных ядер гипоталамуса — ведущего водителя биологических ритмов. Данная статья является литературным обзором, посвященным понятию биологических ритмов, хронотипа, десинхроноза, их роли в развитии и течении депрессии, опыте применения хронобиотических препаратов при депрессивном расстройстве.

Ключевые слова: депрессия, биологические ритмы, хронотип, десинхроноз, мелатонин, хронобиотические препараты.

Summary

Depression belongs to the diseases with pronounced medical and social consequences, which include disability, reduced social functioning and suicides. There is the evidence that the depressive manifestations are closely related to disorders of circadian periodism and the function of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, the leading driver of biological rhythms. Authors reviewed the possibility to apply the concept of biological rhythms to the development and clinical features of depressive disorder. The potential effects of chronobiotic drugs like melatonin agonists is discussed.

Key words: depression, biological rhythms, chronotype, desynchronosis, melatonin, chronobiotics.

Понятие биологических ритмов

Биологические ритмы (от греч. *βίος* — *bios*, жизнь и *ῥυθμός* — *rhythmos*, повторяющееся движение, ритм) — это периодические смены характера и интенсивности биологических процессов, в основе которых лежат изменения метаболизма биологических систем, обусловленные влиянием внешних и внутренних факторов. Большинство биологических процессов организованы как врожденные ритмы. Биологические ритмы, имеющие в основе простые сигналы синусоидальной формы, имеют следующие основные параметры (рис. 1):

- период (τ) — продолжительность одного цикла или время между одинаковыми состояниями соседних циклов. Выражается в единицах времени. Длительность периода является важнейшей характеристикой биологического ритма. Существуют следующие виды биоритмов, различаемые по длине периода: ультрадианные (до 20 часов), циркадианные (20–28 часов), инфрадианные (более 28 часов) ритмы;

Рисунок 1. Основные параметры биологических ритмов.

- амплитуда (A) — наибольшее отклонение сигнала от мезора (среднего значения). Характеризует мощность ритма;
- фаза ритма (Ф) — любая часть цикла в сопоставлении с неким внешним ориентиром (астрономическим временем, другим ритмом) [1].

Организация циркадного времени человека представляет собой мультиосцилляторную систему. Это подразумевает, что структура циркадного

времени определяется множеством осцилляторов (водителей ритма). Центральным осциллятором (он же главный пейсмейкер, то есть источник основного ритмзадающего импульса) являются супрахиазмальные ядра (СХЯ) гипоталамуса, при обычных обстоятельствах они координируют период и фазу биоритмов подчиненных им вторичных осцилляторов, расположенных в периферических клетках, тканях и органах, посредством как вегетативной нервной системы, так и гуморального агента мелатонина.

Рисунок 2. Схема механизма «молекулярных часов».

Мелатонин представляет собой гормон шишковидной железы (эпифиза). Он выделяется и циркулирует в организме в ночное время в отсутствие искусственного освещения. Мелатонин обеспечивает коррекцию биологических ритмов организма при изменении факторов окружающей среды, отражая, например, сезонные изменения периода освещенности или возрастные особенности.

Первичная ритмическая активность всех клеток живого организма осуществляется посредством механизма «молекулярных часов», представляющих из себя транскрипционно-трансляционную петлю обратной связи (рис. 2), которая представлена часовыми генами и их белками. Эта модельным механизмом, по которому «сверяют» часы клетки организма, являются циклические изменения метаболизма в СХЯ гипоталамуса — наших внутренних часов. В нейронах СХЯ уровень белка CLOCK остается стабильным на протяжении суток, в то время как уровень белка BMAL1 и соответственно экспрессия гена BMAL1 высоки в начале субъективного дня и снижаются ночью. Днем, когда уровень белка BMAL1 достигает достаточно высокого значения, в цитоплазме клеток образуется комплекс BMAL1-CLOCK, который затем перемещается в ядро клетки и активирует транскрипцию трех периодических генов (*Per1*, *Per2*, *Per3*) и двух генов криптохрома (*Cry1* и *Cry2*). Белки CRY 1/2 и PER 1/2 образуют комплексы и перемещаются в ядро, где подавляют активность

комплекса CLOCK/BMAL1 и, следовательно, экспрессию генов *Cry1/2* и *Per1/2*. Пик активности комплексов CRY 1/2 и PER 1/2, ингибирующей транскрипцию часовых генов, приходится на ночное время. В результате снижается уровень мРНК и белковых продуктов *Cry1/2* и *Per1/2*. Снижение уровня белков PER и CRY восстанавливает активность комплекса CLOCK/BMAL1 и запускает новый цикл часового механизма с периодичностью около 24 часов. Такая петля отрицательной обратной связи обеспечивает регулярно повторяющиеся через определенные периоды времени изменения интенсивности метаболических процессов в клетках СХЯ. Но этот период не равен времени вращения Земли, а составляет у человека 24 часа 15 минут. Это значит, что даже самые главные внутренние часы каждые сутки необходимо подводить для обеспечения их соответствия астрономическому времени. Эту функцию выполняют внешние факторы, называемые цайтгеберами (времязадавателями).

Такие факторы внешней среды, как естественное изменение освещенности во время рассвета или заката (так называемый фотопериодизм), продолжительность светового дня, интенсивность лунного света (возможно), а также время приема пищи и интенсивность социальной активности (например, работы или учебы), влияют на синхронизацию периода и фазы внутренних биологических часов, длительность внутренних суток, месяца, года,

а также подчиненных им ритмов. Таким образом, период, фаза и амплитуда всех эндогенных процессов и функций оказываются не только интегрированы и синхронизированы во времени для обеспечения максимальной биологической эффективности и общего благополучия организма, но также координируются и подгоняются в соответствии с внешними факторами окружающей среды, обеспечивая тем самым оптимальную производительность организма и адекватный ответ на его текущие потребности и задачи в соответствии с суточными, месячными и годовыми циклами.

Понятие хронотипа

Циркадианная система человека имеет индивидуальные отличия. Наиболее ярким проявлением этих отличий служит хронотип. Хронотип — это типичный для данного человека характер суточной активности, зависящий от его индивидуальных поведенческих особенностей и генетической предрасположенности, а также от внешних времязадавателей. Хронотип бывает ранним («жаворонки»), промежуточным («голуби») и поздним («совы»). Утренний хронотип характеризуется пиком интеллектуальной и физической активности в первой половине дня; у людей, относящихся к вечернему хронотипу, максимум умственной и физической работоспособности приходится на вторую половину дня. Большинство людей оказываются между этими двумя крайностями и относятся к промежуточному хронотипу («голуби»). Было продемонстрировано, что в целом в популяции около 20 % людей относятся к вечернему хронотипу, 20 % — к утреннему и 60 % — к нейтральному [2].

Для количественной оценки хронотипа определяют середину фазы сна в цикле «бодрствование — сон». Чем позднее время, на которое приходится середина фазы сна, тем позднее хронотип, проще говоря, суть вечернего хронотипа заключается в сдвиге цикла «сон — бодрствование» вперед, что в свою очередь ведет к более позднему отходу ко сну и, соответственно, позднему пробуждению. Лица с вечерним хро-

нотипом хуже адаптируются к жизни в социальной среде, пик интеллектуальной активности у них наступает лишь во второй половине дня. Накопленный в течение недели долг сна представители данного хронотипа компенсируют, дольше отсыпаясь в выходные. В результате у «сов» середина фазы сна в рабочие и выходные дни существенно различается. Эта нестабильность фазы ритма сна и бодрствования представляет собой одну из форм десинхроноза, который в хронобиологии получил название «социальный джетлаг».

Виды нарушений биологических ритмов

Традиционно выделяют два основных вида циркадианного десинхроноза: внутренний и внешний. Внутренний десинхроноз предполагает нарушение фазовой согласованности двух и более биологических ритмов между собой, в то время как внешний десинхроноз — это нарушение фазовой согласованности некоторого биологического ритма с факторами окружающей среды (чаще всего с фотопериодизмом). Помимо вышеописанного, существует также классификация нарушений биологических ритмов по генезу: к десинхронозам центрального генеза относят трансмедианный (или изоляционный). При этом биологические ритмы остаются прежними, в то время как изменяется окружение. К периферическим десинхронозам относят индуцированный (химическими, физическими либо инфекционными факторами) и патологический; кроме того, существуют возрастные десинхронозы комплексного генеза [3]. Причиной трансмедианного десинхроноза является нарушение рецепции и трансмиссии синхронизирующего сигнала центральными регуляторами — СХЯ гипоталамуса и эпифизом. Учитывая отсутствие структурных нарушений в системе внутренних часов, данный десинхроноз, как правило, является обратимым. Причинами возрастного десинхроноза принято считать как нарушение межнейронных взаимодействий внутри СХЯ и снижение продукции мелатонина эпифизом, так и нарушение рецепции тканями и органами сигнальной информации

от центральных осцилляторов. Индуцированный десинхроноз вызывается воздействием физико-химических факторов, при нем, как правило, нарушается деятельность эфферентного звена циркадианной системы. Причиной патологического десинхроноза служат структурно-функциональные нарушения на тканевом и органном уровнях, он может быть спровоцирован как хронической патологией, так и острыми заболеваниями, в том числе инфекционной природы.

Хронотип и депрессия

В ряде исследований было показано, что лица с поздним (вечерним) хронотипом более подвержены риску развития аффективных расстройств, сезонным колебаниям настроения, нарушениям сна, чем лица с ранним и промежуточным хронотипом [4, 5]. Была доказана связь нарушений биологических ритмов с депрессивным настроением при сезонных аффективных расстройствах (САР), так называемой зимней депрессией [6, 7]. Низкая интенсивность дневного света и общей освещенности в зимние месяцы повышает риск возникновения депрессивных симптомов и приводит к десинхронизации ритма сна и бодрствования, что сопровождается дневной усталостью и гиперсомнией.

Накапливаются данные, объясняющие связь между вечерним хронотипом и развитием несезонной депрессии (не САР), ее тяжестью и течением [8, 9, 10]. Согласно этим исследованиям, подростки и молодые люди с выраженным вечерним хронотипом чаще страдают от негативных перепадов настроения и имеют значительно более высокий риск развития депрессивных расстройств, чем их сверстники с утренним хронотипом [11, 12, 13]. В то же время было обнаружено, что выраженная утренняя активность (утренний хронотип) представляет собой защитный фактор в отношении тяжести течения депрессии [14]. Наибольший риск развития соматических и психических расстройств возникает при значительном расхождении между эндогенными циркадными предпочтениями индивида (хронотипом) и внешними социальными или дру-

гими средовыми ритмами (например, работа в ночную смену для утренних типов). Такая десинхронизация может стать хроническим стрессором, ведущему к повышению уязвимости перед депрессивным расстройством и другими проблемами физического и психического здоровья у лиц с вечерним хронотипом. Эта повышенная уязвимость усиливается в критические периоды жизни и в периоды высоких социальных потребностей.

Десинхроноз при депрессии

Доказательством связи нарушений биологических ритмов с клиническими проявлениями депрессивного расстройства является то, что и у здоровых людей при десинхронизации ритмов зачастую возникают несовпадения по фазе циркадных изменений температуры тела, концентрации мелатонина, кортизола в крови и ритма «сон — бодрствование» как по отношению друг к другу, так и ко внешней среде. Подобные нарушения связи между сном, настроением, когнитивным функционированием и другими физиологическими циклами приводят к полифазности сна, чрезмерной сонливости или усталости во время бодрствования и подавленному настроению, что характерно для депрессии любой этиологии.

Характер нарушений циркадного ритма при депрессии значительно варьирует. Было выявлено, что у части пациентов отмечается сдвиг фазы циркадного ритма на более раннее время (быстрое засыпание, раннее пробуждение и активизация секреторных ритмов мелатонина, кортизола и норадреналина в ранние утренние часы), в то время как у других наблюдается задержка фазы (поздние засыпания и пробуждения) [15]. Кроме этого, при депрессии было обнаружено уменьшение размаха колебаний (амплитуды) некоторых ритмов. В частности, происходит снижение амплитуды выброса кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), мелатонина, серотонина, колебаний числа сердечных сокращений, температуры тела и др. [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Так, при регистрации суточной температуры тела было продемонстрировано, что у здоровых

людей во второй половине ночи отмечается повышение температуры. Существует гипотеза, что, вероятно, таким образом организм готовится к пробуждению, однако у пациентов с депрессией данного всплеска температуры не возникает [21]. Максимальная секреция кортизола приходится на период пробуждения (ранние утренние часы), затем она постепенно понижается и особенно низкого уровня достигает в период засыпания. При этом при депрессии отмечают гиперкортизолемию более чем у 80% пациентов. В одной из работ на эту тему было предложено рассматривать в качестве потенциального биомаркера депрессии соотношение суточной фазы мелатонина к кортизолу, при этом у пациентов с депрессией отмечается резкое снижение данного коэффициента [22].

Результатом изучения секреции мелатонина при аффективных расстройствах стало создание концепции синдрома низкого мелатонина, согласно которой низкая секреция мелатонина может быть биологическим маркером предрасположенности к дальнейшему развитию депрессии, однако в дальнейшем было признано, что нарушение продукции мелатонина при этом расстройстве является более сложным феноменом, чем просто уменьшение его суточной продукции. Следует учитывать и количество гормона, выделяющегося в темное и светлое время суток при этом заболевании. Так, в значительном числе работ при депрессии, наоборот, было констатировано повышение уровня секреции мелатонина [23, 24]. В исследовании A. Szymanska и соавт. было обнаружено, что в группе пациентов с тяжелой депрессией дневная секреция мелатонина значительно выше, чем в группе с умеренной депрессией. В то же время уровень ночной секреции гормона был повышен в обеих группах по сравнению со здоровыми [17]. Такие отличия в зависимости от тяжести заболевания авторы объясняют разными биохимическими фенотипами депрессии, определяющимися в зависимости от нарушения секреции биогенных аминов (при умеренной в головном мозге отмеча-

ется низкий уровень только дофамина, а при тяжелой понижается уровень дофамина и серотонина, у таких пациентов отмечают более высокий суицидальный риск) [24, 25]. В дальнейших исследованиях было предположено, что сдвиг фазы секреции мелатонина является характерной особенностью пациентов с депрессией, но направленность этого сдвига может быть разной [23].

Биоритмы и клинические особенности депрессии

В работе С. И. Андрушкявичуса (2005) изучались циркадные изменения параметров вегетативной активности в трех группах пациентов: с меланхолической, тревожной и апатической депрессиями. Во всех группах отмечалась десинхронизация циркадианных ритмов и цикла «сон — бодрствование», что проявлялось в смещении фаз в сторону более раннего времени. Для тревожной депрессии были характерны относительно более высокий уровень симпатикотонии и, по сравнению с показателями двух других групп, циркадианных хронобиологических нарушений, за исключением ночных часов. Более значительное смещение фаз в ночное время отмечалось при меланхолических депрессиях. Апатические депрессии характеризовались ослаблением вегетативного реагирования и меньшей выраженностью циркадианных нарушений. Отмечалось, что тенденция к ресинхронизации в ночное время, характерная для тревожных депрессий, может быть обусловлена ресинхронизирующим действием мелатонина, поскольку основной афферентный контроль за эпифизарными секреторными процессами осуществляется симпатической нервной системой, при этом в связи с усилением симпатикотонии происходит повышение концентрации мелатонина в ночные часы [16]. В работе E. Souetre и соавт. регистрировались температура, секреция мелатонина, норадреналина, уровень ТТГ и кортизола у пациентов с депрессией до и после лечения, полученные данные сравнивались с показателями здоровых испытуемых из контрольной группы. Отмечалось,

что у пациентов с депрессией большинство ритмов нормализовалось после выздоровления, однако ночной минимум температурного ритма оставался выше, чем в контрольной группе исследуемых. Средние уровни кортизола, норадреналина, ТТГ и мелатонина у выздоровевших пациентов и людей из контрольной группы не различались. Также не было выявлено различий амплитуды биоритмов между выздоровевшими пациентами и контрольной группой, кроме того, они существенно не различались по временному положению фаз исследуемых ритмов [15]. Таким образом, успешное лечение депрессии сопровождается восстановлением нормальных биоритмов, что доказывает вторичность их нарушений при этом заболевании.

Применение мелатонина и его агонистов при депрессии

Нормализация циркадианных ритмов при лечении депрессии имеет существенное значение как для восстановления нормальных суточных колебаний в цикле «сон — бодрствование», так и для восстановления и синхронизации ключевых нейрогормональных, физиологических и когнитивных функций организма для дальнейшего возобновления способности циркадианной системы адекватно реагировать на внешние раздражители. Для достижения этой цели неоднократно осуществлялись попытки использования препаратов мелатонина в качестве антидепрессанта, что не привело к ожидаемым результатам. Мелатонин либо не оказывал никакого влияния на депрессивную симптоматику, либо его влияние было незначительным. Но важно отметить, что в этих исследованиях мелатонин использовался в дозах, в сотни раз превосходящих его физиологический уровень в организме [26, 27].

В других исследованиях мелатонин оказывал положительное влияние на нарушения сна при депрессии [28]. В работе A. Lewy и соавт. (2006) проверялась гипотеза, что эффект мелатонина, даваемого с учетом направления смещения фазы секреции мелатонина, будет выше эффекта плацебо. Действительно, при коррект-

ной терапии мелатонином (даваемым при запаздывании фазы его секреции вечером, а при преждевременной — утром) в течение 4 недель отмечалось улучшение по версии шкалы Гамильтона для САР на 34%, при некорректной — на 19%, а при приеме плацебо — на 20% [29]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании М. Fava и соавт. (2012) был продемонстрирован положительный эффект сочетанной терапии мелатонином и бупропионом при генерализованной депрессии: по результатам шкалы общего клинического впечатления после 6 недель исследования эффективность комбинированной терапии составила 58,2%; в группе монотерапии бупропионом — 38,4% и 36,4% — в группе плацебо [30]. В работах Е. Hirsch-Rodriguez и соавт., а также А. Wirz-Justice проверялось предположение, что монотерапия мелатонином не является эффективной стратегией лечения депрессии. В результате исследования было продемонстрировано, что только у 22–25% субъектов, получавших монотерапию мелатонином, отмечалось улучшение симптомов депрессии по шкале Гамильтона, что соответствовало ответу на плацебо. Авторами было высказано предположение, что добавление к антидепрессантам хронобиотических препаратов, таких как мелатонин, может повысить эффективность терапии [31, 32].

Таким образом, добавление препаратов мелатонина к стандартной терапии депрессии является перспективным в плане повышения эффективности лечения и снижения частоты рецидивов. Одним из доступных в РФ препаратов мелатонина является Мелатонин-СЗ (НАО «Северная звезда», Россия). Препарат назначается в дозе 3 мг при расстройствах сна, обусловленных, в частности, десинхронозом.

Что касается эффективности таких агонистов рецепторов мелатонина, как рамелтеон и тазимелтеон, известно, что они, как и мелатонин, обладают хронобиотическими и снотворными свойствами. У пациентов с тревожным расстройством назначе-

ние рамелтеона сопровождалось значительным улучшением параметров сна (укорочение времени засыпания, увеличение общей продолжительности сна и уменьшение дневной сонливости), а также уменьшением симптомов тревоги [33]. У больных биполярным расстройством с маниакальными симптомами и бессонницей при сравнении с плацебо не было обнаружено эффекта от рамелтеона в отношении уменьшения симптомов бессонницы, мании и общей тяжести заболевания, однако в группе, принимавшей препарат, отмечалось уменьшение симптомов депрессии в общем [34]. У пациентов, страдающих эутимическим биполярным расстройством и нарушениями сна, рамелтеон в качестве дополнительной терапии был эффективен в поддержании ремиссии у больных с биполярным расстройством. У пациентов, получавших препарат, вероятность рецидива была примерно вдвое меньше, чем у получавших плацебо [35]. В исследованиях тазимелтеона у пациентов с генерализованной депрессией не было выявлено изменений данных шкалы депрессии Гамильтона по сравнению с плацебо [36].

Среди мелатонинергических средств следует упомянуть агометалтин, который также является агонистом мелатониновых рецепторов, но, помимо этого, блокирует серотониновые 5-HT_{2C}-рецепторы. При исследовании эффективности агометалтина было обнаружено, что он способствовал восстановлению архитектуры сна у пациентов с депрессией: по результатам полисомнографии, у них отмечалось улучшение качества и непрерывности сна, увеличение продолжительности медленного сна без ущерба для быстрой фазы сна [37]. По результатам актиграфии отмечалось, что прием агометалтина уменьшал выраженность нарушений амплитуды цикла «покой — активность» и «сон — бодрствование» у пациентов с депрессией [38].

Подытоживая результаты проведенных к настоящему времени исследований, можно отметить, что при депрессии отмечаются разноплановые нарушения биологических ритмов в форме сдвига фазы, изменения

амплитуды и рассогласования друг с другом. Имеются данные о том, что наличие десинхроноза может быть обусловлено клиническим фенотипом депрессивного расстройства, в основе которого лежат различия в их биохимических механизмах. Показано, что добавление агонистов мелатониновых рецепторов к стандартной схеме лечения оказывает благотворное влияние как на расстройства сна, так и на общую выраженность симптомов и возможности поддержания ремиссии при некоторых формах депрессивного расстройства.

Список литературы

1. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова — М., Медицина, 1989, 400 с.
2. Müller MJ, Haug A. The concept of chronotypes and its clinical importance for depressive disorders. *Int J Psychiatry Med.* 2018; 53 (3): 224–240.
3. Губин Г. Д., Губин Д. Г. Классификация десинхронозов по причинному фактору и механизмам развития. Два принципа хронотерапии десинхроноза // *Фундаментальные исследования.* 2004; 1: 50–50.
4. 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.
5. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes CS, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord* 2009; 119: 100–106.
6. Rahafar A., Maghsudloo M., Farhangnia S. et al. The role of chronotype, gender, test anxiety, and conscientiousness in academic achievement of high school students. *Chronobiol Int.* 2016; 33 (1): 1–9.
7. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatr.* 1984; 41: 72–80.
8. Chan JW, Lam SP, Li SX, et al. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder. *Sleep* 2014; 37: 911–917.
9. Chung JK, Lee KY, Kim SH, et al. Circadian rhythm characteristics in mood disorders: comparison among bipolar I disorder, bipolar II disorder and recurrent major depressive disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2012; 10: 110–116.
10. Merikanto I, Lahti T, Kronholm E, et al. Evening types are prone to depression. *Chronobiol Int* 2013; 30: 719–725.
11. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, et al. Circadian preference links to depression in general adult population. *J Affect Disord* 2015; 188: 143–148.
12. Merikanto I., Suvisaari J., Lahti T., Partonen T. Eveningness relates to burnout and seasonal sleep and mood problems among young adults. *Nord J Psychiatry.* 2016; 70 (1): 72–80.
13. Fares S., Hermens D. F., Naismith S. L. et al. Clinical correlates of chronotypes in young persons with mental disorders. *Chronobiol Int.* 2015; 32 (9): 1183–91.
14. Selvi Y, Aydin A, Boysan M, et al. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1813–1828.
15. Souetre E., Salvati E., Belugou J. L. et al. Circadian rhythms in depression and recovery:

- evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28: 263–278.
16. Андрушквичус С. И. Циркадианные изменения параметров вегетативной активности при депрессиях. Социальная и клиническая психиатрия. 2005; 15 (3): 11–15.
 17. Szymanska A., Robe-Jablonska J., Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuroendocrinol Lett*. 2001; 22: 192–198.
 18. Duncan WC Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther*. 1996; 71 (3): 253–312.
 19. Pflug B, Johnsson A, Ekse AT. Manic-depressive states and daily temperature. Some circadian studies. *Acta Psychiatr Scand*. 1981; 63 (3): 277–89.
 20. Schulz H, Lund R. Sleep onset REM episodes are associated with circadian parameters of body temperature. A study in depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry*. 1983; 18 (12): 1411–26.
 21. Souetre E, Salvati E, Wehr TA, Sack DA, Krebs B, Darcourt G. Twenty-four-hour profiles of body temperature and plasma TSH in bipolar patients during depression and during remission and in normal control subjects. *Am J Psychiatry*. 1988; 145 (9): 1133–7.
 22. Buckley TM, Schatzberg AF. A pilot study of the phase angle between cortisol and melatonin in major depression — a potential biomarker? *J Psychiatr Res*. 2010; 44 (2): 69–74.
 23. Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, Hanada K, Lesser IM. Neuroendocrine Aspects of Primary Endogenous Depression: XI. Serum Melatonin Measures in Patients and Matched Control Subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49 (7): 558–567.
 24. Wetterberg L. Melatonin and application. *Reproduction Nutrition Development* 1999; 39: 367–382.
 25. Wetterberg L. Clinical importance of melatonin. *Prog Brain Res*. 1979; 52: 539–47.
 26. Carman J. S., Post R. S., Buswell R., Goodwin F. K. Negative effects of melatonin on depression. *Am J Psychiat* 1976; 133: 1181–1186.
 27. Dalton E. J., Rotondi D., Levitan R. D. et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiat Neurosci* 2000; 25: 48–52.
 28. Dolberg O. T., Hirschmann S., Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder. *Am J Psychiat* 1998; 155: 1119–1121.
 29. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7414–7419.
 30. Fava M, Targum SD, Nierenberg AA et al. An exploratory study of combination buspirone and melatonin SR in major depressive disorder (MDD): a possible role for neurogenesis in drug discovery. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 1553–1563.
 31. Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, Uz T, Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses*. 2007; 69 (1): 120–4.
 32. Wirz-Justice A. From the basic neuroscience of circadian clock function to light therapy for depression: on the emergence of chronotherapeutics. *J Affect Disord*. 2009 Aug; 116 (3): 159–60.
 33. Gross PK, Nourse R, Wasser TE. Ramelteon for insomnia symptoms in a community sample of adults with generalized anxiety disorder: an open label study. *J Clin Sleep Med*. 2009; 15 (1): 28–33.
 34. McElroy SL, Winstanley EL, Martens B, Patel NC, Mori N, Moeller D, McCoy J, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled study of adjunctive ramelteon in ambulatory bipolar I disorder with manic symptoms and sleep disturbance. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26 (1): 48–53.
 35. Norris ER, Karen Burke, Correll JR, Zemanek KJ, Lerman J, Primelo RA, Kaufmann MW. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013 Jan 10; 144 (1–2): 141–7.
 36. Melatonin Agonist Effects of Tasimelteon Versus Placebo in Patients With Major Depressive Disorder (MAGELLAN). Электронный документ по состоянию на 20.05.19. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01428661?term=Major+Depressive+Disorder++and++tasimelteon&rank=1
 37. Quera Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10 (5): 691–6.
 38. Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJ, Montejo AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (2): 109–20.

Для цитирования. Полуэктов М. Г., Хаджаева П. М. Нарушения биологических ритмов при депрессии // Медицинский алфавит. Серия «Неврология и психиатрия». — 2019. — Т. 2. — 19 (394). — С. 5–10.

V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

10 октября 2019 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8.

+7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

doc@mrt24.ru
www.neurology-msk.ru