

УДК 61

DOI 10.21661/r-551927

*А.В. Анцыборов, А.В. Калинин, И.В. Дубатова***СОН И ДЕПРЕССИЯ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ И ЧТО ПРЕДСТОИТ УЗНАТЬ?**

***Аннотация:** в настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих предположить, что нарушение механизмов, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование совпадает с механизмами развития депрессии. Дисбаланс циркадных ритмов является одним из стержневых нарушений в рамках большинства аффективных расстройств, включающих депрессию различной степени тяжести, что указывает на роль внутренних биологических часов в патофизиологии аффективных нарушений. Эпизоды депрессии, мании или гипомании могут возникать вследствие нарушений эндогенного биологического тайминга. В рамках настоящего обзора мы суммировали накопленные знания, основанные на исследованиях животных моделей и пациентов с аффективной патологией, в которых обосновывается связь между функцией сна и депрессией. Отдельно освещены механизмы, лежащие в основе нарушений функции сна при депрессии (дисбаланс циркадных ритмов, обмен мелатонина и механизмы нейровоспалительной дисрегуляции), а также приводятся доказательства связи между функцией сна и депрессией (нарушения сна во время депрессивных эпизодов, эффекты фармакотерапии, хроноterapia, влияние депривации сна, коморбидность обструктивного апноэ и депрессии).*

***Ключевые слова:** сон, циркадные ритмы, депрессия, инсомния, мелатонин, обструктивное апноэ во сне, депривация сна.*

*A. V. Antsyborov, A. V. Kalinchuk, I. V. Dubatova***SLEEP AND DEPRESSION: WHAT WE KNOW AND WHAT TO LEARN?**

***Abstract:** presently, a lot of data indicate that the disturbance of mechanisms underlying the regulation of sleep-waking cycle coincides with the mechanisms underlying the development of depression. The disturbance of circadian rhythms is one of the core factors in the genesis of the most affective disorders including depression, which*

indicates the role of the internal biological clock in the pathophysiology of affective disorders. The episodes of depression, mania or hypomania may result from the disturbances in endogenous biological timing. In this review, we have summarized the literature data obtained in animal models or in the patients with affective pathology, in which the connection between the function of sleep and depression was demonstrated. Specifically, we highlight the mechanisms underlying sleep dysfunction during depression (imbalance of circadian rhythms, melatonin metabolism and mechanisms of neuroinflammatory dysregulation) and provide an evidence for the link between sleep function and depression (sleep disturbances during depressive episodes, the effects of pharmacotherapy, chronotherapy, the effect of sleep deprivation, comorbidity of obstructive sleep apnea and depression).

Keywords: *sleep, circadian rhythms, depression, insomnia, melatonin, obstructive sleep apnea, sleep deprivation.*

Введение

В последние десятилетия по мере пересмотра существующих диагностических парадигм наблюдается расширение спектра психических расстройств (временами не совсем обосновано). По этой причине в ближайшие годы диагноз тех или иных психических расстройств может затронуть каждого четвертого жителя планеты [1; 2]. Депрессии сами по себе являются распространенными расстройствами и наряду с сопутствующими соматическими заболеваниями на сегодняшний день входят в десятку самых распространенных заболеваний в мире [3; 4]. Так называемой «большой депрессией» по различным оценкам страдает от 4,4% до 20% от общей численности населения земли [5]. Недавними исследованиями было установлено, что возникновение депрессивного фона настроения, тесно связано с аномальной циркадной активностью в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (НРА) [6; 7]. В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих предположить, что нарушение механизмов, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование, совпадает с механизмами развития депрессии [8–11].

Нарушения циркадных ритмов

Циркадные ритмы – это циклы с повторяющейся периодичностью, составляющей около 24 часов. Внутренняя генерация данных циклов обусловлена клеточными генетически детерминированными механизмами, координирующимся эндогенным биологическим пейсмейкером – супрахиазматическим ядром гипоталамуса (SCN) [12; 13]. Нарушения циркадных ритмов сна (CRSD) представляют собой паттерны, которые наблюдаются в состоянии не менее одного месяца, что приводит к возникновению нарушений ритмов сна и бодрствования [14]. Данные изменения в «циркадной системе хронометража» обусловлены несоответствиями между временем эндогенного циркадного ритма и временем цикла сна-бодрствования, что в некоторых случаях диктуется академическим расписанием или рабочим графиком. Клиническая картина CRSD нередко зависит от комбинации физиологических, поведенческих и средовых факторов [15–17].

Циркадные ритмы и депрессия

Нарушения циркадных ритмов могут быть обусловлены необходимостью соблюдения ненормированных графиков трудовой деятельности (частая смена часовых поясов, сменный график работы, работа в ночную смену с необходимостью бодрствования в ночные часы), различными по структуре нарушениями сна или различными психическими расстройствами, включающими нарушения тревожного спектра и депрессию [18; 19]. Различные по амплитуде нарушения цикла «сон – бодрствование», наряду с фазными сдвигами и задержкой наступления сна, являются достаточно частыми симптомами при аффективных расстройствах [20; 21]. Методы лечения, используемые в настоящее время в рамках терапии аффективных расстройств, включают в себя нелекарственные методики (светотерапия, *депривация сна*, ритмотерапия) и применение лекарственных средств (соли лития, антидепрессанты, анксиолитики). Перечисленные выше средства терапевтической интервенции по данным различных исследований способны оказывать влияние на циркадные ритмы, что позволяет говорить о влиянии биологических часов на патофизиологические механизмы данных расстройств [22–24].

Циркадные гены и депрессия

Гены, вовлеченные в организацию циркадных ритмов, были идентифицированы у людей и в экспериментах на животных моделях. К настоящему моменту выявлено около 30 циркадных генов. У млекопитающих основными циркадными генами являются гены факторов транскрипции *CLOCK* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput), или *NPAS2* (Neuronal Pas Domain Protein 2) в случае нервной ткани, и *ARNTL* (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like), известный также как *BMAL1* (Brain-Muscle-ARNT-Like 1). *CLOCK* и *BMAL1* выступают в роли положительных регуляторов экспрессии генов светового периода *PERIOD* (*PER1*, *PER2*, *PER3*) и генов криптохромов *CRYPTOCHROME* (*CRY1* и *CRY2*). *PER* и *CRY* ингибируют свою собственную транскрипцию, таким образом, выполняя функцию отрицательной регуляции в системе. Вторая группа генов, таких как ген киназы гликоген синтазы *GSK3B* (Glycogen synthase kinase 3 beta), ген, контролирующий синтез белков *TIMELESS* и гены протеинкиназ *CSNK1D* (Casein kinase I isoform delta), и *CSNK1E* (Casein kinase I isoform epsilon), также участвует в регуляции работы биологических часов посредством пост-трансляционной модификации других компонентов системы, таких как *PER*. Два других белка, кодируемые «генами-сиротами» *RORA* (RAR-related orphan receptor alpha), известного также как *NR1F1* (nuclear receptor subfamily 1, group F, member 1) и *NR1D1* (nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1; nuclear receptor Rev-erb alpha), выполняют функции активации и подавления транскрипции *BMAL1*, соответственно. Таким образом, экспрессия *BMAL1* является результатом конкуренции между *RORA* и *NR1D1*. Гены *BHLHE40* и *BHLHE41* (basic helix-loop-helix family, members 40 и 41), известные также как *DEC1* и *DEC2*, кодируют одноименные факторы транскрипции, которые являются регуляторами / репрессорами гетеродимера *CLOCK/BMAL1* и подавляют транскрипцию *PER* [24–29]. Результаты исследований, направленных на выявление связи между циркадными генами и депрессией у людей, имеют неоднозначный характер. В большинстве работ было показано либо наличие слабой ассоциации, либо ее полное отсутствие, однако в ряде исследований была продемонстрирована

тесная связь определенных генов с депрессивным расстройством или с отдельными симптомами, наблюдающимися при депрессии [30–32]. В шести работах было проведено полигеномное исследование (genome-wide association study, GWAS) связи депрессивного расстройства с полиморфизмами циркадных генов. Kripke et al. (2009) проанализировали 198 полиморфизмов 26 циркадных генов у пациентов и контрольных субъектов в ассоциации с аффективными расстройствами и показали, что ни один из исследованных генов не был связан с депрессивным расстройством [33]. Utge et al. (2010) проанализировали 113 полиморфизмов 18 генов у 384 пациентов с депрессивным расстройством и у 1270 контрольных субъектов, не выявив связи между депрессивным расстройством и основными циркадными генами [34]. Однако, авторы показали, что А-аллель полиморфизма *TIMELESS* rs7486220 ассоциирован с депрессивным расстройством, сопровождающимся повышенной дневной сонливостью у женщин, а Т-аллель *TIMELESS* rs1082214 ассоциирован с депрессивным расстройством, сопровождающимся ранними пробуждениями у мужчин. Также было выявлено двустороннее взаимодействие *TIMELESS* rs2291739 и *ARNTL* rs1868049 в ассоциации с депрессивным расстройством, сопровождающимся ранними пробуждениями у мужчин. В исследовании Lavebratt et al. (2010a) было проанализировано 115 полиморфизмов 18 генов у 459 пациентов с депрессивным расстройством и 926 контрольных субъектов [35]. Было показано, что G-аллель полиморфизма *RORA* rs2028122, С-аллель полиморфизма *PER2* rs10462023 и G-аллель полиморфизма *NPAS2* rs1374324 ассоциированы с депрессивным эпизодом тяжелой степени. Soria et al. (2010) проанализировали 209 полиморфизмов 19 генов у 335 пациентов и 440 контрольных субъектов, обнаружив ассоциацию депрессивного расстройства с С-аллелем *CRY1* rs2287161 и G-аллелем *NPAS2* rs11123857 [36]. Kovanen et al. (2013) проанализировали 43 полиморфизма 3 генов у 354 пациентов, страдающих депрессивным расстройством или дистимией и 3871 контрольных субъектов [37]. Обнаружено, что полиморфизмы *CRY1* и *CRY2* не ассоциированы с депрессивным расстройством, в то время как 4 полиморфизма *CRY2* ассоциировались с дистимией (rs10838524, rs7121611, rs7945565, rs1401419).

Ассоциация *CRY2* с дистимией была дополнительно подтверждена анализом гаплотипов. Наконец, Hua et al. (2014) в исследовании на 105 пациентах и 485 человек группы здорового контроля показали, что С-аллель полиморфизма *CRY1* rs2287161 и Т-аллель полиморфизма гена *TEF* (thyrotroph embryonic factor, фактор транскрипции) rs738499 ассоциируются с депрессивным эпизодом тяжелой степени [38]. Используя суммарную статистику для полигеномных исследований депрессивного расстройства, предоставленную Психиатрическим Геномным Консорциумом 2013 года, Byrne et al. (2014) сообщили, что 34 полиморфизма гена *NR1D* имели номинальную ассоциацию с депрессивными эпизодами тяжелой степени. Из них самая устойчивая ассоциация наблюдалась для полиморфизма rs7502912. Анализ, проведенный на 9240 пациентах и 9519 контролях, включал 21 основных циркадных гена и 322 гена, контролируемых эндогенными циркадными часами [39]. Shi et al. (2016) предположили, что в предыдущих полигеномных исследованиях связь между полиморфизмами циркадных генов и депрессивным расстройством могла быть упущена из-за большого количества исследуемых фенотипов, а также из-за отсутствия учета половой принадлежности испытуемых [40]. Они применили молекулярный / функциональный и генетический ассоциативный подход к исследованию 32 полиморфизмов 8 циркадных генов в популяции 776 контролей и 592 пациентов с депрессивным расстройством, стратифицированных по половой принадлежности. Была выявлена статистически значимая ассоциация между полиморфизмами *CLOCK*, *PER3* и *NPAS2* генов и наличием депрессивного расстройства, установлена связь с половой принадлежностью, а также продемонстрированы функциональные эффекты этих полиморфизмов на экспрессию или активность белков *CLOCK* и *PER3*, соответственно. В семи исследованиях проводился анализ ассоциации депрессивного расстройства человека с полиморфизмом / полиморфизмами только одного гена-кандидата. Desan et al. (2000) проанализировали связь между депрессивным расстройством и T3111C полиморфизмом гена *CLOCK* (rs1801260) – первым полиморфизмом, который был описан в ассоциации с фенотипом человека, определяющим предпочтение времени суток (Katzenberg et al., 1998) [41,42]. В данном

исследовании, проведенном на 143 пациентах и 137 человек группы контроля, было не обнаружено ассоциации между депрессивным расстройством и T3111C. Отсутствие связи было подтверждено в следующих работах, включая два мета-анализа [43–47]. Однако, в одном исследовании было высказано предположение о возможной ассоциации двух редких полиморфизмов *CLOCK* (3117 G-T и 3125 A-G) с нарушениями сна, сопровождающими депрессивное расстройство [48]. В другом исследовании были проанализированы 3 полиморфизма гена *NR1D1* [49]. Анализ был проведен на 322 пациентах и 360 человек контрольной группы, однако связи между полиморфизмами и депрессивным расстройством выявлено не было. В нескольких исследованиях был проведен анализ матричной РНК (мРНК) циркадных генов в ассоциации с депрессивным расстройством. Li et al. (2013) показали, что по сравнению с контрольными субъектами, пациенты с депрессивным расстройством демонстрируют нарушения в суточном ритме экспрессии генов *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *BMAL1*, *NPAS2* и *GSK3B*. Было выявлено, что, по сравнению с контролем, у пациентов, страдающих большим депрессивным эпизодом, из 7 проанализированных циркадных генов экспрессия мРНК снижена для двух генов (*CRY1* и *PER1*) и противоположна по фазе для одного гена (*NPAS2*) [50]. Другая группа, используя посмертные образцы тканей мозга 34 пациентов, страдавших депрессивным эпизодом тяжелой степени, и 55 человек контрольной группы, проанализировала мРНК циркадных генов в шести кортикальных и лимбических областях мозга (Li et al., 2013) [51]. Было обнаружено, что у пациентов, страдавших депрессией, 24-х часовые флуктуации экспрессии циркадных генов выражены гораздо слабее по сравнению с показателями контрольной группы. Более того, некоторые гены, которые обычно экспрессируются совместно, например *BHLHE40* и *PER2*, у пациентов с депрессивным расстройством экспрессировались в разные фазы. Связь циркадных генов с депрессивным расстройством была также исследована путем изучения экспрессии этих генов на нескольких моделях депрессии (стресса) у животных, включая хронический непредсказуемый стресс (НС), хронический стресс сдерживания (СС), хронический легкий стресс (ЛС) и стресс социального поражения (ССП) [52; 53]. Jiang et

al. (2011) показали, что у крыс хронический ИС в течение 28 дней приводил к развитию необратимого депрессивноподобного состояния, а также к снижению амплитуды суточного ритма PER2 в супрахиазматическом ядре (SCN), которая возвращалась к норме после прекращения стрессорного воздействия [54]. Дезипрамин блокировал как развитие депрессивноподобного состояния, так и изменения в амплитуде PER2. В гиппокампе был обнаружен фазовый сдвиг в экспрессии PER2, который, как и депрессивноподобное состояние, сохранялся в течение 2-х недель после окончания действия стрессора. В следующем исследовании эти же авторы показали, что выключение CLOCK в гиппокампе у обычных крыс приводит к развитию депрессивноподобного состояния, что привело к предположению о том, что в генезе депрессии важную роль играет нарушение экспрессии гена CLOCK [55]. Kinoshita et al. (2012) показали, что хронический ИС приводит к снижению экспрессии PER2, сопровождающегося усилением экспрессии GSK3B в SCN, гиппокампе и префронтальной коре [56]. Введение солей лития в ночное время приводила к нормализации экспрессии PER2 и снижению уровня GSK3B. Christiansen et al. (2016) провели анализ ритма экспрессии трех циркадных генов (PER1, PER2 и BMAL1) в условиях хронического ИС [57]. У 96 крыс (48 особей контрольной группы и 48 экспериментальных животных) были отобраны образцы тканей мозга и печени после 3.5 недель хронического ИС. Экспрессия циркадных генов была исследована в 9 областях мозга, включая SCN, префронтальную кору и гиппокамп. Было показано, что влияние хронического ИС на экспрессию циркадных генов является селективным и регионально-специфичным. PER1 в большинстве областей мозга демонстрировал устойчивый суточный ритм, тогда как BMAL1 и, в особенности, PER2 были восприимчивы к хроническому ИС [57]. В другой работе, напротив, было показано, что хронический ИС изменяет ритмичность экспрессии генов CLOCK, BMAL1, PER1 и CRY1 в печени, но не влияет на их экспрессию в SCN [58]. Наконец, в исследовании Wells et al. (2017) был проведен анализ влияния ССП на экспрессию PER2. Было показано, что уровень PER2 мРНК после ССП увеличивается в

вентральной тегментальной области и амигдале и снижен в префронтальной коре и прилежащем ядре [59].

Сон, депрессия и хроноterapia

Хроноterapia является относительно новым направлением в терапии ряда соматических и психических расстройств. Данный метод лечения основан на принципах организации циркадных ритмов и физиологии сна. Большинство авторов признается, что эффективность терапии напрямую зависит от времени суток, в которое она проводится [60–64]. Результаты исследований клинической эффективности метода хронотерапии коррелируют с данными фундаментальных исследований, посвященных изучению молекулярных механизмов, т.н. «мастер-часов» (эндогенных биологических часов) [65–67]. Полученные данные интегрируются с нашим пониманием роли нейротрансмиттерных систем, участвующих в регуляции настроения, на которые нацелено действие антидепрессантов, что приводит к развитию новых терапевтических стратегий, подчеркивающих важность временных интервалов для применения данного класса препаратов [61; 68; 69].

Нарушения сна при депрессии

Расстройства настроения являются одной из наиболее распространенных форм психических заболеваний. Только в Соединенных Штатах Америки, по различным оценкам, около 2%-5% населения страдают от тяжелой депрессии, до 20% жителей страны обращаются за помощью к психиатрам по поводу различных невротических нарушений [70; 71]. Депрессия представляет собой сложное гетерогенное расстройство, в патогенез которого вовлечены нейротрансмиттерные и нейрогуморальные механизмы [72; 73]. При этом многие механизмы, лежащие в основе патогенеза депрессии, до настоящего времени остаются полностью неизученными [74]. Данные многочисленных эпидемиологических исследований неоднократно подтверждали коррелятивную связь между инсомнией и депрессивными эпизодами, часто наблюдающуюся у большинства пациентов [75–77]. Обнаружено, что более 90% пациентов с «большой депрессией» страдают от тех или иных проблем со сном [78; 79]. Депрессивные расстройства,

также достаточно распространены у пациентов с инсомническими нарушениями [80]. У 20% пациентов на инициальной стадии инсомнических нарушений, наблюдаются проблемы с поддержанием глубины сна, отсутствием чувства отдыха после сна, ранние пробуждения в утренние часы. Нередко описанные симптомы сопровождаются депрессивными нарушениями [81; 82]. У пациентов с депрессией возникают различные изменения в лимбической и паралимбической системах при переходе от состояния бодрствования к REM сну, о чем свидетельствуют данные нейровизуализации. Имеющиеся изменения разительно отличаются от таковых, у пациентов без депрессивной симптоматики [83–85].

Архитектура сна при депрессии

При большинстве психических расстройств нарушения сна, как таковые, наряду с нарушениями архитектуры сна, оказывают существенное влияние на течение заболевания [86–88]. Полисомнографические показатели пациентов с депрессией демонстрируют изменения в архитектуре сна, включающие в себя нарушения эффективности и продолжительности сна, уменьшение медленноволнового сна (SWS) и почти полную редукцию REM-сна [89–91]. В период REM-сна у пациентов с депрессией, часто наблюдается уменьшение латентности REM-сна, увеличение первого периода REM-сна наряду с повышением плотности REM [92; 93]. Повышение плотности REM-сна, настолько часто наблюдается у пациентов с различными формами депрессией, что в настоящее время данный феномен рассматривается в качестве эндофенотипа при семейных исследованиях депрессии [90; 94–96]. В рамках других исследований было установлено, что искусственное подавление фазы REM-сна в первые два дня применения трициклических антидепрессантов может служить предиктором терапевтической эффективности данной группы лекарственных препаратов [97–99]. Хронобиологические нарушения при депрессии, могут оказывать существенное влияние на архитектуру цикла сон / бодрствование, вызывая нарушения приема пищи, дефицит внимания, нарушения процессов обучения и памяти, аутохтонные аффективные нарушения, психомоторного функционирования, снижение стрессоустойчивости [100–102].

REM сон и депрессия

С середины 1960-х-начала 1970-х годов прошлого столетия результаты исследований нарушений функции сна с применением метода полисомнографии продемонстрировали, что помимо нарушений непрерывности сна различные по структуре депрессивные нарушения тесно связаны с нарушенной архитектурой сна [103]. Данные нарушения включают в себя замедление формирования медленноволнового сна (SWS) [104] наряду с нарушениями регуляции фазы REM сна [105]. Среди наиболее часто встречающихся нарушений процессов регуляции REM сна, можно отметить следующие: уменьшение латентного периода быстрого сна (REMSOL), увеличение общего времени быстрого сна и плотности REM сна (REMD) [106–108]. В некоторых случаях наблюдаемые изменения REM-сна могут находиться «за пределами клинического эпизода», что повышает возможность рецидива аффективных нарушений (депрессии) и может снижать эффективность терапевтического вмешательства [109–112]. При этом результаты некоторых исследований демонстрируют, что фактор латентности быстрого сна остается стабильным у пациентов с клинической депрессией на протяжении длительного времени вне зависимости от клинического состояния [113; 114]. В настоящее время предлагается несколько теорий, объясняющих нарушения фазы быстрого сна у пациентов с различными формами депрессии. Одна из них – это теория нарушений циркадного ритма у данной категории пациентов, вне зависимости от хронобиологических показателей, или генетических факторов [88; 115; 116]. Тот факт, что избирательное (принудительное) лишение REM-сна (путем внешнего навязанного пробуждения) способно вызывает антидепрессивный эффект, демонстрирует тесную связь между существующими механизмами регуляции REM-сна и патофизиологическими процессами депрессивных расстройств [117–119]. По мнению некоторых исследователей, избирательное искусственное подавление REM фазы сна (дробная депривация сна) является логичным объяснением развития антидепрессивного эффекта. Однако, данная гипотеза не нашла своего экспериментального и клинического подтверждения [93; 120]. Гипотеза о генетических механизмах нарушений REM сна, которые

возникают у пациентов с депрессией, представляется наиболее вероятной. В данном контексте гены, которые могут быть тем или иным образом связаны с развитием депрессии и с регуляцией сна, включают в себя: гены холинергических рецепторов, гены циркадных ритмов, и гены орексиновых рецепторов [8; 66; 121; 122].

Нарушения сна, депрессия, суицидальное поведение

Проблема самоубийств остается одной из актуальных проблем в структуре основных причин смерти во всем мире. Согласно различным оценкам, около миллиона человек в мире ежегодно уходят из жизни путем самоубийства [123; 124]. Результатами различных эпидемиологических исследований продемонстрировано, что большинство лиц, совершивших завершённый суицид, страдали от депрессии или расстройств, связанными с употреблением различных ПАВ, в сочетании с другими психическими нарушениями [125–127]. Инсомнические нарушения могут выступать в роли мощного фактора формирования и развития т.н. «больших депрессий» [128; 129]. Различного рода проблемы со сном тесно связаны с возникновением суицидальных мыслей, формированием суицидального поведения и попытками незавершённого / завершённого суицида [130; 131]. У пациентов с попытками самоубийства в анамнезе, при выполнении полисомнографического исследования, отмечаются высокие показатели латентности сна, низкая эффективность сна, уменьшение количества дельта-волн во вторую половину ночи [132; 133]. Данные метаанализов и различных исследований демонстрируют, что различные нарушения сна, включающие инсомнию, ночные кошмары, апноэ во сне, часто связаны с суицидальными мыслями, незавершёнными попытками самоубийства и завершённым суицидом [134–137].

Роль мелатонина при развитии депрессивных расстройств

Мелатонин оказывает регулирующее влияние на ряд нейроэндокринных и физиологических процессов, включая регуляцию циркадных ритмов [138]. Синтез и секреция мелатонина происходит циклическим образом, его пиковые уровни в организме приходятся на ночной период. Общеизвестным является гипнотическое действие мелатонина, и одна из ключевых ролей в механизмах

запуска сна. Его антиоксидантное действие проявляется даже при минимальных физиологических концентрациях [139; 140]. Основываясь на ритмико-регулирующих особенностях действия мелатонина, на процессы поддержания ритмов бодрствования было высказано предположение, что он может играть важную роль в патогенезе расстройств настроения, включая эпизоды большой депрессии, биполярного расстройства и сезонных аффективных нарушений [141; 142]. Пациенты с депрессией и биполярным расстройством демонстрируют общие низкие уровни мелатонина [143; 144]. Агомелатин представляет собой нафталиновый биоизостер мелатонина, действующий как агонист мелатонинергических рецепторов типа MT1 и MT2, расположенных в ЦНС. При этом он также является антагонистом серотониновых 5HT2C-рецепторов, расположенных в лобной коре, миндалине, гиппокампе и кортико-лимбических структурах, участвующих в регуляции настроения и способности к обучению [145; 146]. В настоящее время доказана клиническая эффективность агомелатина в терапии большой депрессии, биполярного аффективного расстройства, а также смешанных тревожных и депрессивных расстройств, ГТР [147–149]. Результатами некоторых исследований продемонстрировано быстрое и положительное влияние Агомелатина на регуляцию непрерывности и качества сна [149,150]. Агомелатин оказывает положительное влияние на нейроиммунотенулирующие и протейропластические процессы [151; 152].

Депрессия и обструктивное апноэ сна

В популяции пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) демонстрируют более высокий уровень аффективных нарушений, расстройств тревожного спектра, ПТСР и других более тяжелых психических заболеваний, в сравнении с пациентами, не страдающими СОАС [153–155]. Коморбидность СОАС с данными расстройствами нередко приводит к ошибочной диагностике психических нарушений [156]. Рекуррентная интерметтирующая гипоксемия и реоксигенация, наблюдающаяся у пациентов с СОАС, может приводить к ишемической реперфузии и нейровоспалительным нарушениям. Несмотря на то, что некоторые участки головного мозга могут быть достаточно устойчивыми, к

постоянным изменениям уровня кислорода в крови, эпизоды десатурации являются слишком опасными нарушениями. Частота возникновения последних и продолжительность может вызывать инфаркты головного мозга даже у молодых пациентов [157–160]. Несколько областей головного мозга подвергаются риску в процессе десатурации у пациентов с СОАС. При этом отделы мозга, участвующие в регуляции когнитивных функций, эмоциональной регуляции, такие как префронтальная кора, гиппокамп и амигдала, заслуживают особого внимания со стороны клиницистов [161–163]. Префронтальные области коры являются хозяином «исполнительной системы», и нарушения в данных отделах у пациентов с СОАС могут приводить к поведенческому ингибированию, дефициту внимания, эмоциональной лабильности, нарушениям импульсного контроля, рабочей и контекстной памяти [164–166]. Нарушения памяти, аффективных расстройств, болезни органов дыхания довольно часто встречаются у пациентов с СОАС. Развитие данных проблем часто связывают с дисфункцией гиппокампа [167–169]. Недавними исследованиями было выделено несколько маркеров повреждений головного мозга при СОАС, сходных с таковыми при депрессии [170]. К одним из них относится нейротрофический фактор (BDNF), который существенно снижается при депрессии [171]. Аналогичную ситуацию можно наблюдать у пациентов с СОАС в сравнении со здоровыми добровольцами [172]. Эмоциональная составляющая поведенческого акта контролируется амигдалой, областью голубого пятна и префронтальной корой [173]. Физиологический сон необходим для регуляции реакций амигдалы на различные внешние эмоциональные стимулы. Быстрое достижение REM сна, с точки зрения его продолжительности, сопутствующих циркадных и нейрохимических изменений, имеет важное значение в процессе регуляции эмоций [174; 175]. Нарушения архитектуры сна, наряду с сокращением медленноволнового сна (SWS) и REM сна, может инициировать появление различного рода психических расстройств [176–178]. СОАС приводит к выраженным нарушениям архитектуры сна, с заметным сокращением SWS, веретен сна и REM сна [179]. Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что СОАС, протекающий с преобладанием REM-фазы, может

играть определенную роль в развитии расстройств настроения. При этом говорить о том, что подобная связь действительно существует, на наш взгляд, преждевременно [180–182]. Исследования пациентов с СОАС демонстрируют, что при клиническом варианте СОАС, с преобладанием REM-фазы, симптомы депрессии более выражены, чем в группе пациентов с СОАС, не демонстрирующей подобной специфичности. СОАС с преобладанием REM-фазы ассоциируется с более высоким уровнем симптомов депрессии в большей степени у мужчин [183]. В настоящее время известно, что развитие тяжелой депрессии тесно связано с удлинением фазы REM сна, укорочением латентного периода быстрого сна, повышением плотности быстрого сна [184–186].

Влияние тимоаналептической терапии на архитектуру сна

Исключая антигиперлипидемические препараты и анальгетики, антидепрессанты на сегодняшний день являются наиболее назначаемыми лекарственными препаратами в странах Европы и Соединенных Штатах Америки [187–189]. Учитывая важность лекарственной терапии для лечения депрессии, в рамках различных исследований использовались данные полисомнографии с целью объективизации физиологических эффектов антидепрессантов [98; 110; 190]. В Таблице 1 представлены сводные данные о влиянии антидепрессантов на функцию сна [112; 118; 191–194]. Как отмечалось ранее, уменьшение плотности REM-фазы сна является одной из наиболее характерных особенностей сна у пациентов с депрессией и, по данной причине, многие авторы относят данный факт к «инструментальным признакам» депрессии [195; 196]. Пациенты, получающие терапию антидепрессантами, демонстрируют высокую латентность начала быстрого сна наряду с уменьшением времени быстрого сна. Кроме этого, отмечается увеличение времени быстрого сна без атонии (RSWA) по сравнению с контрольной группой, не принимающих антидепрессанты [8; 197–199]. Большинство трициклических антидепрессантов, присутствующих на фармацевтическом рынке, способны улучшать качество сна, увеличивая общее время сна и сокращая время пробуждения после наступления сна [200; 201]. При этом, селективные

ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) оказывают абсолютно противоположный эффект [202; 203].

Таблица 1

Влияние антидепрессантов на функцию сна

Класс анти-депрессантов	Медленно-волновой сон	Латентность REM	REM сон	Продолжительность сна	Механизм действия
<i>Трициклические антидепрессанты седативного действия</i>					
Амитриптилин	повышение	повышение	уменьшение	повышение	ингибирование 5-НТ, и реаптейк NE; блокада рецепторов HAN ₁
Тримипрамин (Герфонал)	повышение	повышение	уменьшение	повышение	-//-
Нортриптилин	повышение	повышение	уменьшение	повышение	-//-
Доксепин (Синекван, Спектра)	повышение	повышение	уменьшение	повышение	-//-
<i>Трициклические антидепрессанты активирующего действия</i>					
Имипрамин	понижение	повышение	уменьшение	уменьшение	ингибирование обратного захвата 5-НТ и реаптейк NE
Дезипрамин (Пертофран)	понижение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
<i>Ингибиторы моноаминоксидазы</i>					
Моклобемид (Аурорикс)	понижение / увеличение	повышение	уменьшение / удлинение	увеличение / уменьшение	обратимое, или необратимое ингибирование фермента моноаминоксидазы
Фенелзин (Нардил)	понижение / увеличение	повышение	уменьшение / удлинение	увеличение / уменьшение	-//-
Транилципромин	понижение / увеличение	повышение	Уменьшение / удлинение	Увеличение / уменьшение	-//-
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</i>					
Флуоксетин	повышение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	Ингибирование обратного захвата 5-НТ
Флувоксамин	повышение/увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-

Циталопрам	повышение/ увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
Эсциталопрам	повышение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
Пароксетин	повышение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
Сертралин	повышение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
<i>Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина</i>					
Дулоксетин	понижение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	Ингибирование норадреналина или обратный захват 5-НТ/NE
Венлафаксин	понижение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
Ребоксетин	понижение / увеличение	повышение	уменьшение	уменьшение	-//-
<i>Атипичные антидепрессанты/антидепрессанты других химических групп</i>					
Агомелатин	повышение	повышение	повышение	повышение	агонист рецепторов мелатонина M1, и M2; антагонист рецепторов 5-НТ2С
Бупропион	понижение	понижение	повышение	уменьшение / удлинение	ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина
Нефазодон	повышение	повышение	повышение	повышение	антагонист 5-НТ2 рецепторов; «мягкий» ингибитор обратного захвата 5НТ и норадреналина

Депривация сна как метод терапевтического вмешательства при депрессии

«Я знаю учительницу с тяжелыми проявлениями меланхолии, которая рассказала мне о том, что вся ее жизнь, превратились бы в кошмар, если бы она хорошо спала. Для нее это основная причина огорчений. Если у нее получается не спать всю ночь, на следующее утро она лишь испытывает усталость, но состояние души более терпимое. Чем больше бессонных ночей, тем лучше состояние ее меланхолии на следующий день» [204]. Терапевтический потенциал

депривации сна (SD) впервые был описан немецким психиатром Иоганном Кристианом Августом Хейнротом. Именно он стал первым врачом, который эмпирическим путем выявил связь депривации сна и депрессии. После нескольких сеансов депривации у пациентов с меланхолией Хейнрот написал о возможном применении депривации сна для лечения меланхолии в начале XIX века [205]. После 150-летнего забвения данное открытие было «сделано еще раз» Вальтером Шульте, опубликовавшем клиническое наблюдение, приведенное выше в качестве цитаты. Работа Шульте стала первой современной научной статьей (опубликована в 1966 году), посвященной терапевтическому потенциалу депривации сна [204]. Pflug и Tolle (1971) стали первыми врачами, кто предложил использовать терапию депривацией сна или «терапию бодрствованием» в качестве неинвазивного метода лечения депрессии [206]. После данной работы, которая стала «классической», последовал почти 20-летний период клинических исследований, в рамках которых были описаны основные механизмы депривации сна (SD), или «wake-терапии» [207; 208]. Большинство авторов описывают антидепрессивные эффекты SD как очень быстрые, обычно развивающиеся в первые 24–36 часов после окончания сеанса депривации сна [209–211]. Клиническое действие депривации сна, в целом можно оценить как достаточно эффективное, с частотой ответов около 60%, в достаточно широком диапазоне униполярных и биполярных депрессивных состояний. Основные нейрофизиологические показатели у пациентов после депривации восстанавливаются после нескольких часов сна, или кратковременной дремы [212]. Несмотря на поиски новых эффективных медикаментозных средств для лечения депрессивных расстройств, депривация сна продолжает занимать умы психиатров, в разных частях мира. В частности, в обзоре литературы Wu и Bunney, опубликованном в 1990 году, были обобщены результаты более 60 исследований и 1700 пациентов [213]. Несмотря на это, в настоящее время некоторыми психиатрами депривация сна расценивается как «нестандартная» процедура с «драматическим» развитием и «мимолетной клинической ценностью» [68; 214]. На наш взгляд подобные рассуждения скорее демонстрируют незнание методики проведения депривации сна и некорректном

отборе пациентов. После большого объема первоначальных исследований последовала «вторая волна» работ, более систематизированных по своей структуре, целью которых было определение способа поддержания первичного тимоаналептического ответа, связанного с депривацией сна. Также требовалась оптимизация технических аспектов самой процедуры непосредственно. И наконец, методика нуждалась в тщательном анализе и оценке безопасности для пациентов [215; 216]. «Вторая волна» исследований депривации сна, как метода терапевтического воздействия при различных формах депрессий, продемонстрировала, что дополнительное назначение солей лития, свето-терапия (LT), удлинение общей продолжительности сна, или назначение Пиндолола (в РФ «Вискен» – бета-адреноблокатор), может продлить быстрый подъем настроения, на недели, или месяцы [217–220]. В современной клинической практике считается «стандартной» методикой сочетание wake-терапии с другими хронотерапевтическими методами наряду с использованием фармакологических средств [221]. За десятилетия исследований формат проведения и кратность депривации сна (SD) при депрессивных расстройствах были достаточно хорошо изучены. Первоначально применялась полная ночь лишения сна (TSD), что приводило к 36-часовому периоду бодрствования (полное лишение сна, или Total Sleep Deprivation (TSD)). В более поздних работах изучалась возможность использования частичной депривации сна (Partial Sleep Deprivation), когда пациентам разрешалось спать от 4 до 5 часов в сутки (за ночь), либо в первой половине ночи: с 22:00 часов, до 2:00, или 3:00 часов (таким образом, во второй половине ночи пациенты полностью были лишены сна). Иными словами, применялась т.н. «парциальная поздняя депривация сна» (поздняя PSD). В тех случаях, когда пациентам не давали спать во вторую половину ночи, т.е. с 3 до 8 утра, проводилась «парциальная ранняя депривация сна» (ранняя PSD) [117; 222; 223]. Несмотря на то, что в настоящее время методика поздней PSD используется чаще в сравнении с ранней PSD, доказательств полного преимущества применительно к времени проведения и клиническим эффектам не было получено. В целом, эффективность парциальной депривации сопоставима с таковой при проведении полной депривации сна (TSD)

[224; 225]. В настоящее время существует два формата проведения депривации сна (SD): 1) т.н. «недельный протокол», который состоит из трех ночей полной депривации сна (TSD), за которыми следует ночь полного восстановительного сна; 2) 3–4 дня процедуры, которая носит название «тройной хронотерапии», в рамках которой одна ночь отводится на полную депривацию сна (TSD), во время которой проводится светотерапия (LT), а затем пациентам дают спать с увеличением общего времени сна [226; 227]. Несмотря на общие принципы данных методик на сегодняшний день не проводилось исследований, сравнивающих данные методики. В некоторых работах отмечается, что терапевтический ответ может быть усилен при большем количестве циклов депривации сна (SD), при этом в других исследованиях подобной закономерности не приводится [228; 229]. Представлены разрозненные данные о том, что возникновение в состоянии суточных колебаний настроения биполярного характера после тотальной депривации сна (TSD) может выступать в роли предиктора положительного терапевтического ответа [96; 119]. Несмотря на то, процедура депривации сна абсолютно безопасна, существует определенный риск развития гипомании / мании после сеанса депривации. Однако, данный риск значительно меньше, чем при лечении антидепрессантами. Отдельно следует отметить, что у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии депрессии, депривация сна в несколько раз способна ускорить ответ на лечение, а в некоторых случаях привести к усилению действия антидепрессантов [230]. Депривация сна относится к т.н. «неспецифической терапии» депрессии, и ее нейробиологические механизмы действия остаются полностью неизвестными [231; 232]. Для решения данной задачи необходимы хорошо разработанные контролируемые исследования, с целью изучения оптимальной интенсивности и частоты проведения депривации сна, результаты которых следует использовать в лечении депрессивных расстройств [233].

Заключение

В настоящем обзоре обобщены данные большого объема исследований, посвященных изучению связи различных нарушений сна и депрессии. Кратко освещены различные патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушений

сна и развитии депрессии (нарушения циркадного ритма, роль мелатонина и нейровоспалительная дисрегуляция). Описаны результаты исследований, доказывающие связь между нарушениями сна и тяжестью депрессии (функция сна во время депрессивных эпизодов, эффекты трициклических антидепрессантов, хромотерапия, коморбидность синдрома обструктивного апноэ сна и депрессии). Сочетание нарушений сна и депрессивной симптоматики приводит к значимому ухудшению качества жизни пациентов, посредством нейромедиаторных нарушений в головном мозге. Имеющиеся научные данные убедительно доказывают, что терапевтические вмешательства для пациентов с депрессией должны быть сосредоточены не только на улучшении психических симптомов, но и на нарушениях сна, которые сами по себе являются «независимыми факторами» формирования депрессивных нарушений.

Благодарности: авторы выражают благодарность директору медицинского центра «Юг-Клиника», г. Ростов-на-Дону, С.С. Ковалеву, за финансовую поддержку исследования.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

Финансирование: исследование осуществлялось при финансовой поддержке медицинского центра «Юг-Клиника», г. Ростов-на-Дону.

Список литературы

1. Patel V. et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development // The Lancet. – 2018. – Vol. 392. – №10157. – P. 1553–1598.
2. Wainberg M.L. et al. Challenges and opportunities in global mental health: a research-to-practice perspective // Current psychiatry reports. – 2017. – Vol. 19. – №5. – P. 28.
3. World Health Organization et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates. – World Health Organization, 2017. – № WHO/MSD/MER/2017.2.
4. Horwitz A.V. Creating mental illness. – University of Chicago Press, 2020.

5. Jeon S.W., Amidfar M., Kim Y.K. Bio-psycho-social risk factors for depression // Major Depressive Disorder: Risk Factors, Characteristics and Treatment Options. New York: Nova Science Publisher. – 2017. – P. 71–90.
6. Salvat-Pujol N. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: the role of remission status // Psychoneuroendocrinology. – 2017. – Vol. 76. – P. 38–48.
7. Ketchesin K.D., Becker-Krail D., McClung C.A. Mood-related central and peripheral clocks // European Journal of Neuroscience. – 2020. – Vol. 51. – №1. – P. 326–345.
8. Fang H. et al. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment // Journal of cellular and molecular medicine. – 2019. – Vol. 23. – №4. – P. 2324–2332.
9. Caroleo M. et al. The role of hormonal, metabolic and inflammatory biomarkers on sleep and appetite in drug free patients with major depression: A systematic review // Journal of Affective Disorders. – 2019. – Vol. 250. – P. 249–259.
10. Blake M.J., Trinder J.A., Allen N.B. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: implications for behavioral sleep interventions // Clinical psychology review. – 2018. – Vol. 63. – P. 25–40.
11. Shariq A.S. et al. Evaluating the role of orexins in the pathophysiology and treatment of depression: A comprehensive review // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 92. – P. 1–7.
12. Harvey J.R. M., Plante A.E., Meredith A.L. Ion Channels Controlling Circadian Rhythms in Suprachiasmatic Nucleus Excitability // Physiological Reviews. – 2020.
13. Patke A., Young M.W., Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2019. – P. 1–18.
14. Luca G., Van Den Broecke S. Circadian rhythm sleep disorders: clinical picture, diagnosis and treatment // Revue medicale suisse. – 2020. – Vol. 16. – №698. – P. 1237–1242.

15. Gupta R. et al. Clinical practice guidelines for sleep disorders // Indian journal of psychiatry. – 2017. – Vol. 59. – №. Suppl 1. – P. S116.
16. Pandi-Perumal S. R. et al. Clarifying the role of sleep in depression: A narrative review // Psychiatry Research. – 2020. – P. 113239.
17. Talbot L. et al. The role of sleep in mental illness in veterans and active service members // Military and Veteran Mental Health. – Springer, New York, NY, 2018. – P. 421–438.
18. Robillard R. et al. Circadian rhythms and psychiatric profiles in young adults with unipolar depressive disorders // Translational psychiatry. – 2018. – Vol. 8. – №1. – P. 1–8.
19. Charrier A. et al. Clock genes and altered sleep-wake rhythms: their role in the development of psychiatric disorders // International journal of molecular sciences. – 2017. – Vol. 18. – №5. – P. 938.
20. Walker W H. et al. Circadian rhythm disruption and mental health // Translational Psychiatry. – 2020. – Vol. 10. – №1. – P. 1–13.
21. Buoli M. et al. The role of clock genes in the etiology of Major Depressive Disorder: Special Section on «Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders». Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in... // Journal of Affective Disorders. – 2018. – Vol. 234. – P. 351–357.
22. Liberman A. R. et al. Circadian clock model supports molecular link between PER3 and human anxiety // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – №1. – P. 1–10.
23. Satyanarayanan S.K. et al. Circadian rhythm and melatonin in the treatment of depression // Current Pharmaceutical Design. – 2018. – Vol. 24. – №22. – P. 2549–2555.

24. Antypa N. et al. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study // *Depression and anxiety*. – 2016. – Vol. 33. – №1. – P. 75–83.

25. Sato F. et al. Functional analysis of the basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 in circadian regulation: Interaction with BMAL1 // *European Journal of Biochemistry*. – 2004. – Vol. 271. – №22. – P. 4409–4419.

26. Giguère V. Orphan nuclear receptors: from gene to function // *Endocrine reviews*. – 1999. – Vol. 20. – №5. – P. 689–725.

27. Lowrey P.L., Takahashi J.S. Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation // *Annual review of genetics*. – 2000. – Vol. 34. – №1. – P. 533–562.

28. Takahashi J. S. et al. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease // *Nature reviews genetics*. – 2008. – Vol. 9. – №10. – P. 764–775.

29. Kowalska E. et al. The circadian clock starts ticking at a developmentally early stage // *Journal of biological rhythms*. – 2010. – Vol. 25. – №6. – P. 442–449.

30. Partonen T. Clock gene variants in mood and anxiety disorders // *Journal of Neural Transmission*. – 2012. – Vol. 119. – №10. – P. 1133–1145.

31. Partonen T. Circadian clock genes and mood disorders // *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. – Springer, New Delhi, 2016. – P. 319–334.

32. Garbazza C., Benedetti F. Genetic factors affecting seasonality, mood, and the circadian clock // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 481.

33. Kripke D. F. et al. Circadian polymorphisms associated with affective disorders // *Journal of circadian rhythms*. – 2009. – Vol. 7. – №1. – P. 2.

34. Utge S.J. et al. Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of TIMELESS with depression and sleep disturbance // *PloS one*. – 2010. – Vol. 5. – №2. – P. e9259.

35. Lavebratt C. et al. PER2 variation is associated with depression vulnerability // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Vol. 153. – №2. – P. 570–581.
36. Soria V. et al. Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35. – №6. – P. 1279–1289.
37. Kovanen L. et al. CRY2 genetic variants associate with dysthymia // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – №8. – P. e71450.
38. Hua P. et al. Cry1 and Tef gene polymorphisms are associated with major depressive disorder in the Chinese population // Journal of affective disorders. – 2014. – Vol. 157. – P. 100–103.
39. Byrne E.M. et al. Testing the role of circadian genes in conferring risk for psychiatric disorders // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2014. – Vol. 165. – №3. – P. 254–260.
40. Shi S.Q. et al. Molecular analyses of circadian gene variants reveal sex-dependent links between depression and clocks // Translational psychiatry. – 2016. – Vol. 6. – №3. – P. e748–e748.
41. Katzenberg D. et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference // Sleep. – 1998. – Vol. 21. – №6. – P. 569–576.
42. Desan P.H. et al. Genetic polymorphism at the CLOCK gene locus and major depression // American journal of medical genetics. – 2000. – Vol. 96. – №3. – P. 418–421.
43. Bailer U. et al. No association of clock gene T3111C polymorphism and affective disorders // European Neuropsychopharmacology. – 2005. – Vol. 15. – №1. – P. 51–55.
44. Kishi T. et al. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2009. – Vol. 259. – №5. – P. 293.

45. Calati R. et al. T3111C clock single nucleotide polymorphism and mood disorders: a meta-analysis // *Chronobiology international*. – 2010. – Vol. 27. – №4. – P. 706–721.
46. Serretti A. et al. 3111T/C clock gene polymorphism is not associated with sleep disturbances in untreated depressed patients // *Chronobiology international*. – 2010. – Vol. 27. – №2. – P. 265–277.
47. Kishi T. et al. The CLOCK gene and mood disorders: a case-control study and meta-analysis // *Chronobiology international*. – 2011. – Vol. 28. – №9. – P. 825–833.
48. Pirovano A. et al. Two new rare variants in the circadian «clock» gene may influence sleep pattern // *Genetics in Medicine*. – 2005. – Vol. 7. – №6. – P. 455–457.
49. Kishi T. et al. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population // *Neuroscience Research*. – 2008. – Vol. 62. – №4. – P. 211–215.
50. Li S.X. et al. Diurnal alterations in circadian genes and peptides in major depressive disorder before and after escitalopram treatment // *Psychoneuroendocrinology*. – 2013. – Vol. 38. – №11. – P. 2789–2799.
51. Li J.Z. et al. Circadian patterns of gene expression in the human brain and disruption in major depressive disorder // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110. – №24. – P. 9950–9955.
52. Landgraf D., McCarthy M.J., Welsh D.K. The role of the circadian clock in animal models of mood disorders // *Behavioral neuroscience*. – 2014. – Vol. 128. – №3. – P. 344.
53. Bunney B.G. et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder // *Molecular psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – №1. – P. 48–55.
54. Jiang W.G. et al. Chronic unpredictable stress induces a reversible change of PER2 rhythm in the suprachiasmatic nucleus // *Brain research*. – 2011. – Vol. 1399. – P. 25–32.

55. Jiang W.G. et al. Hippocampal CLOCK protein participates in the persistence of depressive-like behavior induced by chronic unpredictable stress // *Psychopharmacology*. – 2013. – Vol. 227. – №1. – P. 79–92.
56. Kinoshita C., Miyazaki K., Ishida N. Chronic stress affects PERIOD2 expression through glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation in the central clock // *Neuroreport*. – 2012. – Vol. 23. – №2. – P. 98–102.
57. Christiansen S.L. et al. Altered expression pattern of clock genes in a rat model of depression // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19. – №11.
58. Takahashi K. et al. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2013. – Vol. 304. – №3. – P. E301–E309.
59. Wells A.M. et al. Effects of chronic social defeat stress on sleep and circadian rhythms are mitigated by kappa-opioid receptor antagonism // *Journal of neuroscience*. – 2017. – Vol. 37. – №32. – P. 7656–7668.
60. Gest S. et al. Chronotherapeutic treatments for depression in youth // *European child & adolescent psychiatry*. – 2016. – Vol. 25. – №2. – P. 151–161.
61. Cunningham J.E.A., Stamp J.A., Shapiro C.M. Sleep and major depressive disorder: A review of non-pharmacological chronotherapeutic treatments for unipolar depression // *Sleep medicine*. – 2019. – Vol. 61. – P. 6–18.
62. Cunningham J.E.A. Investigating Chronotherapeutic Interventions for the Treatment of Depression. – 2018.
63. Dallaspezia S. et al. Chronotype influences response to antidepressant chronotherapeutics in bipolar patients // *Chronobiology International*. – 2018. – Vol. 35. – №9. – P. 1319–1325.
64. Kirschbaum-Lesch I., Holtmann M., Legenbauer T. Chronotherapy for Adolescent Major Depression // *Neurotechnology and Brain Stimulation in Pediatric Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders*. – Academic Press, 2019. – P. 313–334.

65. Satyanarayanan S.K. et al. Melatonergic agonist regulates circadian clock genes and peripheral inflammatory and neuroplasticity markers in patients with depression and anxiety // *Brain, behavior, and immunity*. – 2020. – Vol. 85. – P. 142–151.
66. Dallaspezia S. et al. Sleep homeostatic pressure and PER3 VNTR gene polymorphism influence antidepressant response to sleep deprivation in bipolar depression // *Journal of affective disorders*. – 2016. – Vol. 192. – P. 64–69.
67. Dmitrzak-Weglarz M., Reszka E. Pathophysiology of depression: Molecular regulation of melatonin homeostasis-current status // *Neuropsychobiology*. – 2017. – Vol. 76. – P. 117–129.
68. D'Agostino A. et al. Efficacy of Triple Chronotherapy in Unipolar and Bipolar Depression: a systematic review of the available evidence // *Journal of Affective Disorders*. – 2020.
69. Humpston C. et al. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis // *Journal of affective disorders*. – 2020. – Vol. 261. – P. 91–102.
70. Mindlis I., Boffetta P. Mood disorders in first-and second-generation immigrants: systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 210. – №3. – P. 182–189.
71. da Costa Lane Valiengo L., Stella F., Forlenza O. V. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2016.
72. Mittal R. et al. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis // *Journal of cellular physiology*. – 2017. – Vol. 232. – №9. – P. 2359–2372.
73. Boakye P. A. et al. A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption // *The Clinical Journal of Pain*. – 2016. – Vol. 32. – №4. – P. 327–336.
74. Liu B. et al. From serotonin to neuroplasticity: evolvement of theories for major depressive disorder // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 305.
75. Kanady J.C. et al. The association between insomnia-related sleep disruptions and cognitive dysfunction during the inter-episode phase of bipolar disorder // *Journal of psychiatric research*. – 2017. – Vol. 88. – P. 80–88.

76. Palagini L. et al. Insomnia symptoms predict emotional dysregulation, impulsivity and suicidality in depressive bipolar II patients with mixed features // *Comprehensive psychiatry*. – 2019. – Vol. 89. – P. 46–51.
77. Asarnow L. D., Manber R. Cognitive behavioral therapy for insomnia in depression // *Sleep medicine clinics*. – 2019. – Vol. 14. – №2. – P. 177–184.
78. Hallgren M. et al. Prospective relationships of mentally passive sedentary behaviors with depression: mediation by sleep problems // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 265. – P. 538–544.
79. Stickley A. et al. Sleep problems and depression among 237023 community-dwelling adults in 46 low-and middle-income countries // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9. – №1. – P. 1–10.
80. van de Laar M. et al. Correlates of general quality of life are different in patients with primary insomnia as compared to patients with insomnia and psychiatric comorbidity // *Psychology, health & medicine*. – 2017. – Vol. 22. – №2. – P. 172–183.
81. Yoshiike T. et al. Mutual relationship between somatic anxiety and insomnia in maintaining residual symptoms of depression // *Journal of Behavioral and Cognitive Therapy*. – 2020.
82. Langvik E. et al. Gender differences in factors associated with symptoms of depression among high school students: an examination of the direct and indirect effects of insomnia symptoms and physical activity // *Health Psychology and Behavioral Medicine*. – 2019. – Vol. 7. – №1. – P. 179–192.
83. Dang-Vu T.T. et al. *Neuroimaging in Normal and Abnormal Sleep* // *Sleep Disorders Medicine*. – Springer, New York, NY, 2017. – P. 353–390.
84. Maquet P., Fanielle J. *Neuroimaging in normal sleep and sleep disorders* // *Oxford Textbook of Sleep Disorders*. – Oxford, 2017. – P. 97.
85. Nishida M. et al. Sleep complaints are associated with reduced left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with major depression: a multi-channel near-infrared spectroscopy study // *Journal of affective disorders*. – 2017. – Vol. 207. – P. 102–109.

86. Freeman D. et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders // The Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7. – №7. – P. 628–637.

87. Franzen P.L., Buysse D.J. Sleep in psychiatric disorders // Sleep disorders medicine. – Springer, New York, NY, 2017. – P. 977–996.

88. Dallaspezia S., Benedetti F. Sleep in other psychiatric disorders // Oxford Textbook of Sleep Disorders. – 2017. – P. 451.

89. Dubrovsky B. et al. 0736 Self-reported Sleep in OSA Patients: Roles Of Polysomnographic Measures And Depressive Symptoms // Sleep. – 2020. – Vol. 43. – №Supplement_1. – P. A280–A280.

90. Habukawa M. et al. Differences in rapid eye movement (REM) sleep abnormalities between posttraumatic stress disorder (PTSD) and major depressive disorder patients: REM interruption correlated with nightmare complaints in PTSD // Sleep medicine. – 2018. – Vol. 43. – P. 34–39.

91. Chan M. S. et al. Sleep in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies // Sleep medicine reviews. – 2017. – Vol. 32. – P. 69–84.

92. Abdul Rahman I., Yaqoob U., Bhatti T. A. Sleep Disorders Caused by Depression // Clin Depress. – 2018. – Vol. 4. – №131. – P. 2572–0791.

93. Steiger A., Pawlowski M. Depression and sleep // International journal of molecular sciences. – 2019. – Vol. 20. – №3. – P. 607.

94. Kang S.G. et al. Sleep and sleep disorders in depression // Understanding Depression. – Springer, Singapore, 2018. – P. 113–121.

95. Prendes-Alvarez S., Nemeroff C. B. Personalized medicine: Prediction of disease vulnerability in mood disorders // Neuroscience Letters. – 2018. – Vol. 669. – P. 10–13.

96. Zaki N.F. W. et al. Chronobiological theories of mood disorder // European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2018. – Vol. 268. – №2. – P. 107–118.

97. Extein I. et al. Antidepressants: predicting response/maximizing efficacy // Advances in Psychopharmacology: Improving Treatment Response. – 2018. – P. 30.

98. Marek G.J. Translational Approaches for Antidepressant Drug Development // Handbook of Behavioral Neuroscience. – Elsevier, 2019. – Vol. 29. – P. 93–101.
99. Perlman K. et al. A systematic meta-review of predictors of antidepressant treatment outcome in major depressive disorder // Journal of affective disorders. – 2019. – Vol. 243. – P. 503–515.
100. Gonzalez R., Gonzalez S. D., McCarthy M. J. Using Chronobiological Phenotypes to Address Heterogeneity in Bipolar Disorder // Molecular Neuropsychiatry. – 2019. – Vol. 5. – №1. – P. 72–84
101. Angerer P. et al. Night work and the risk of depression: a systematic review // Deutsches Ärzteblatt International. – 2017. – T. 114. – №24. – C. 404.
102. Iasevoli F. et al. Chronobiology of Mood Disorders // Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy. – Springer, New Delhi, 2016. – P. 273–295.
103. Baglioni C. et al. Sleep and mental disorders: A meta– analysis of polysomnographic research // Psychological bulletin. – 2016. – Vol. 142. – №9. – P. 969.
104. Haberland L. et al. Changes in sleep architecture in German Armed Forces personnel with posttraumatic stress disorder compared with depressed and healthy control subjects // PloS one. – 2019. – Vol. 14. – №4. – P. e0215355.
105. Léger D. et al. Slow– wave sleep: From the cell to the clinic // Sleep medicine reviews. – 2018. – T. 41. – P. 113–132.
106. Elovainio M. et al. Is moderate depression associated with sleep stage architecture in adolescence? Testing the stage type associations using network and transition probability approaches // Psychological Medicine. – 2019. – P. 1–9.
107. Gold A. K., Sylvia L. G. The role of sleep in bipolar disorder // Nature and science of sleep. – 2016. – Vol. 8. – P. 207.
108. Javinsky R. Sleep Architecture in Depressed Patients Treated with Desvenlafaxine. – 2017.

109. Reading P., Wilson S. J. Pharmacological treatment of insomnia and parasomnias // Sleep Disorders in Neurology, S. Overeem, P. Reading, Eds. (John Wiley & Sons Ltd, 2018). – 2018. – P. 61–72.

110. Wichniak A. et al. Effects of antidepressants on sleep // Current psychiatry reports. – 2017. – Vol. 19. – №9. – P. 63.

111. Fujishiro H. et al. Clinical profiles of late-onset psychiatric patients exhibiting incidental REM sleep without atonia // Journal of Neural Transmission. – 2019. – Vol. 126. – №8. – P. 1095–1104.

112. Adam W. et al. Effects of Antidepressants on Sleep // Current Psychiatry Reports. – 2017. – Vol. 19. – №9.

113. Hein M. et al. Impact of number of sleep ultradian cycles on polysomnographic parameters related to REM sleep in major depression: Implications for future sleep research in psychiatry // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 285. – P. 112818.

114. Hein M. et al. Alterations of neural network organisation during rapid eye movement sleep and slow-wave sleep in major depression: implications for diagnosis, classification, and treatment // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2019. – Vol. 291. – P. 71–78.

115. Riemann D. et al. Sleep, insomnia, and depression // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45. – №1. – P. 74–89.

116. Hoyos C.M. et al. Circadian rhythm and sleep alterations in older people with lifetime depression: a case-control study // BMC psychiatry. – 2020. – Vol. 20. – P. 1–9.

117. Ozdemir P.G., Atilla E.A Supportive Therapeutic and Diagnostic Modality: Sleep Deprivation // Sleep and Hypnosis (Online). – 2017. – Vol. 19. – №3. – P. 78–79.

118. McCarthy A. et al. REM sleep homeostasis in the absence of REM sleep: Effects of antidepressants // Neuropharmacology. – 2016. – Vol. 108. – P. 415–425.

119. Schmitt K., Holsboer-Trachsler E., Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation // Annals of medicine. – 2016. – Vol. 48. – №1–2. – P. 42–51.

120. Rahmani M., Rahmani F., Rezaei N. The Brain – Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression // *Neurochemical Research*. – 2020. – Vol. 45. – №2. – P. 221–231.
121. Zhang M.Q. et al. Neural Plasticity Is Involved in Physiological Sleep, Depressive Sleep Disturbances, and Antidepressant Treatments // *Neural Plasticity*. – 2017. – Vol. 2017.
122. Oliveira S. et al. Impact of genetic variations in ADORA2A gene on depression and symptoms: A cross– sectional population– based study // *Purinergic Signaling*. – 2019. – Vol. 15. – №1. – P. 37–44.
123. Gjertsen F., Bruzzone S., Griffiths C. E. Burden of suicide presented as one of the leading causes of death: uncover facts or misrepresent statistics? // *Journal of global health*. – 2019. – Vol. 9. – №1.
124. Cunningham R.M., Walton M.A., Carter P.M. The major causes of death in children and adolescents in the United States // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – №25. – P. 2468–2475.
125. Østergaard M.L.D., Nordentoft M., Hjorthøj C. Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a Danish nation– wide, prospective, register– based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder // *Addiction*. – 2017. – Vol. 112. – №7. – P. 1250–1259.
126. Ickick R. et al. Gender– specific study of recurrent suicide attempts in outpatients with multiple substance use disorders // *Journal of affective disorders*. – 2018. – Vol. 241. – P. 546–553.
127. Wasserman D. Alcohol, other psychoactive substance use disorders, and suicide // *Suicide: An Unnecessary Death*. – 2016. – P. 73.
128. Pigeon W.R., Bishop T.M., Krueger K.M. Insomnia as a precipitating factor in new onset mental illness: a systematic review of recent findings // *Current psychiatry reports*. – 2017. – Vol. 19. – №8. – P. 44.

129. Chen P.J. et al. Relapse insomnia increases greater risk of anxiety and depression: evidence from a population– based 4– year cohort study // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 38. – P. 122–129.

130. McDonald K.C., Saunders K.E.A., Geddes J.R. Sleep problems and suicide associated with mood instability in the Adult Psychiatric Morbidity Survey, 2007 // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 51. – №8. – P. 822–828.

131. Mars B. et al. Predictors of future suicide attempt among adolescents with suicidal thoughts or non– suicidal self– harm: a population– based birth cohort study // *The Lancet Psychiatry*. – 2019. – Vol. 6. – №4. – P. 327–337.

132. Hein M. et al. Similar polysomnographic pattern in primary insomnia and major depression with objective insomnia: a sign of common pathophysiology? // *BMC psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – №1. – P. 273.

133. Nishida M., Nakashima Y., Nishikawa T. Slow sleep spindle and procedural memory consolidation in patients with major depressive disorder // *Nature and science of sleep*. – 2016. – Vol. 8. – P. 63.

134. Wang X., Cheng S., Xu H. Systematic review and meta– analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression // *BMC psychiatry*. – 2019. – Vol. 19. – №1. – P. 303.

135. Bishop T.M. et al. Sleep, suicide behaviors, and the protective role of sleep medicine // *Sleep Medicine*. – 2020. – Vol. 66. – P. 264–270.

136. Sullivan-Tibbs M.A. et al. Sleep disturbances and suicide – New battles for veterans of US wars in Afghanistan and Iraq: A retrospective review // *Social Work in Mental Health*. – 2019. – Vol. 17. – №2. – P. 222–236.

137. Ennis C.R. et al. Nightmares and nonsuicidal self– injury: the mediating role of emotional dysregulation // *Comprehensive psychiatry*. – 2017. – Vol. 76. – P. 104–112.

138. Pfeffer M., Korf H.W., Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms // *General and comparative endocrinology*. – 2018. – T. 258. – P. 215–221.

139. Reiter R.J. et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers // *Journal of pineal research*. – 2016. – Vol. 61. – №3. – P. 253–278.
140. Tamura H. et al. Antioxidative action of melatonin and reproduction // *Glycative Stress Research*. – 2019. – Vol. 6. – №3. – P. 192–197.
141. Srinivasan V. et al. Melatonin, sleep, circadian rhythm, and mood disorders // *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy*. – Springer, New Delhi, 2016. – P. 117–127.
142. Nussbaumer–Streit B. et al. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №6.
143. Sundberg I. et al. Salivary melatonin in relation to depressive symptom severity in young adults // *PLoS One*. – 2016. – T. 11. – №4. – P. e0152814.
144. Coleman M.Y. et al. Advanced melatonin onset relative to sleep in women with unmedicated major depressive disorder // *Chronobiology international*. – 2019. – Vol. 36. – №10. – P. 1373–1383.
145. Shirinzadeh H. et al. Bioisosteric modification on melatonin: synthesis of new naphthalene derivatives, in vitro antioxidant activity and cytotoxicity studies // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 56.
146. Firake B. M., Siddaiah M., Pathak P. V. Review on Agomelatine: A Novel Melatonergic Antidepressant // *International Journal of Advanced Research in Pharmacy and Education*. – 2019. – Vol. 1. – №1. – P. 1–8.
147. Buoli M. et al. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 18. – №13. – P. 1373–1379.
148. Konstantakopoulos G., Dimitrakopoulos S., Michalopoulou P. G. The pre-clinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression // *Expert opinion on drug discovery*. – 2020. – P. 1–12.
149. Englisch S. et al. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes in schizophrenia–spectrum disorders: an open–prospective proof–of–concept study // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 36. – №6. – P. 597–607.
150. Potměšil P. What combinations of agomelatine with other antidepressants could be successful during the treatment of major depressive disorder or anxiety

disorders in clinical practice? // Therapeutic advances in psychopharmacology. – 2019. – Vol. 9. – P. 2045125319855206.

151. Emet M. et al. A review of melatonin, its receptors and drugs // The Eurasian journal of medicine. – 2016. – Vol. 48. – №2. – P. 135.

152. Jin Y. et al. The role of BDNF in the neuroimmune axis regulation of mood disorders // Frontiers in neurology. – 2019. – Vol. 10. – P. 515.

153. Kang J.M. et al. Comparison of psychiatric symptoms in patients with obstructive sleep apnea, simple snoring, and normal controls // Psychosomatic medicine. – 2018. – Vol. 80. – №2. – P. 193–199.

154. Piotrowski C. Co– Morbidity of Sleep Disorders in Veterans with PTSD: An Integrated Synopsis of 109 Studies (1995–2020) // SIS Journal of Projective Psychology & Mental Health. – 2020. – Vol. 27. – №2. – P. 83–97.

155. Rosenzweig I., Weaver T. E., Morrell M. J. Obstructive Sleep Apnea and the Central Nervous System // Sleep and Breathing Disorders E– Book. – 2016. – P. 245.

156. Mokhlesi B., Ham S.A., Gozal D. The effect of sex and age on the comorbidity burden of OSA: an observational analysis from a large nationwide US health claims database // European Respiratory Journal. – 2016. – Vol. 47. – №4. – P. 1162–1169.

157. Chernyshev O.Y., McCarty D.E., Chesson A.L. Inflammatory Mediators in Obstructive Sleep Apnea // Neuroinflammation. – Academic Press, 2018. – P. 449–49.

158. Taylor K. S. et al. Cortical autonomic network gray matter and sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea // Sleep. – 2018. – Vol. 41. – №2. – P. zsx208.

159. Zhao F., Yang J., Cui R. Effect of hypoxic injury in mood disorder // Neural plasticity. – 2017. – Vol. 2017.

160. McNicholas W.T. Obstructive sleep apnea and comorbidity– an overview of the association and impact of continuous positive airway pressure therapy // Expert review of respiratory medicine. – 2019. – Vol. 13. – №3. – P. 251–261.

161. Cross N.E. et al. Structural brain correlates of obstructive sleep apnea in older adults at risk for dementia // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. – №1.

162. Navarro R.C. et al. Cerebral hemodynamics is altered in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome // Springerplus. – 2016. – Vol. 5. – №1. – P. 51.
163. Schwarz E.I. et al. Nocturnal cerebral hypoxia in obstructive sleep apnea: a randomised controlled trial // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 51. – №5.
164. Devita M. et al. Obstructive sleep apnea and its controversial effects on cognition // Journal of clinical and experimental neuropsychology. – 2017. – Vol. 39. – №7. – P. 659–669.
165. Um Y.H., Hong S.C., Jeong J.H. Sleep problems as predictors in attention-deficit hyperactivity disorder: Causal mechanisms, consequences and treatment // Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. – 2017.
166. Devita M. Neuropsychology of sleep and breathing: the effects of obstructive sleep apnea syndrome on cognition. – 2018.
167. Macey P.M. Damage to the hippocampus in obstructive sleep apnea: a link no longer missing. – 2019.
168. Zhou L., Liu G., Ouyang R. Altered Hippocampus Functional Networks and the Relationship with Neurocognitive Impairment in Patients with Moderate and Severe Obstructive Sleep Apnea // A109. SRN: When brain meets brawn: the intersection of neurocognitive and epidemiological studies. – American Thoracic Society, 2020. – P. A2703– A2703.
169. Macey P.M. et al. Sex-specific hippocampus volume changes in obstructive sleep apnea // Neuroimage: Clinical. – 2018. – Vol. 20. – P. 305–317.
170. Shah F. et al. Upregulated expression of brain-derived neurotrophic factor in soft palate muscles of snorers and obstructive sleep apnea patients. – 2018.
171. Eckert A. et al. S88. Young Male «Owls» Present With Decreased Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor: Increased Risk for Depression? // Biological Psychiatry. – 2018. – Vol. 83. – №9. – P. S381.
172. Flores K. R. et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients // Plos one. – 2020. – Vol. 15. – №1. – P. e0227834.

173. Andrewes D.G., Jenkins L.M. The role of the amygdala and the ventromedial prefrontal cortex in emotional regulation: implications for post-traumatic stress disorder // *Neuropsychology review*. – 2019. – P. 1–24.

174. Ravassard P. et al. REM sleep-dependent bidirectional regulation of hippocampal-based emotional memory and LTP // *Cerebral Cortex*. – 2016. – Vol. 26. – №4. – P. 1488–1500.

175. Vandekerckhove M., Wang Y. Emotion, emotion regulation and sleep: an intimate relationship // *Aims Neuroscience*. – 2018. – Vol. 5. – №1. – P. 1.

176. Padez-Vieira F., Afonso P. Sleep disturbances in anorexia nervosa // *Advances in Eating Disorders*. – 2016. – Vol. 4. – №2. – P. 176–188.

177. Zhang Y., Gruber R. Focus: Attention Science: Can Slow-Wave Sleep Enhancement Improve Memory? A Review of Current Approaches and Cognitive Outcomes // *The Yale journal of biology and medicine*. – 2019. – Vol. 92. – №1. – P. 63.

178. Bartsch U. et al. Neurophysiological predictors of memory impairment in schizophrenia: decoupled slow-wave dynamics during non-REM sleep // *bioRxiv*. – 2019. – P. 578039.

179. Göder R. et al. Psychotic-like experiences in patients with insomnia or sleep apnea: Associations with sleep parameters // *Sleep Medicine*. – 2020.

180. Liu C. J. et al. 0503 Rem Predominant Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Cross-sectional Study in Clinical Sample // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42. – №Supplement_1. – P. A201–A202.

181. Alzoubaidi M., Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea during REM sleep: Clinical relevance and therapeutic implications // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2016. – Vol. 22. – №6. – P. 545.

182. Williams S.G., Collen J.F., Lettieri C.J. The continued search for optimal therapy in patients with OSA and PTSD // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 13. – №6. – P. 849–849.

183. Jones A.M. The Influence of Gender, Weight, and Age on OSA Progression in REM and NREM Sleep: дис. – Emory University, 2019.

184. Lee S.A., Paek J.H., Han S.H. REM– related sleep– disordered breathing is associated with depressive symptoms in men but not in women // *Sleep and Breathing*. – 2016. – Vol. 20. – №3. – P. 995–1002.
185. O'Leary K. et al. Sleep quality in healthy and mood– disordered persons predicts daily life emotional reactivity // *Cognition and Emotion*. – 2017. – Vol. 31. – №3. – P. 435–443.
186. D'Onofrio S., Garcia– Rill E. Bipolar disorder, depression, and arousal // *Arousal in Neurological and Psychiatric Diseases*. – Academic Press, 2019. – P. 55–65.
187. Luo Y. et al. Evidence synthesis, practice guidelines and real– world prescriptions of new generation antidepressants in the treatment of depression: a protocol for cumulative network meta– analyses and meta– epidemiological study // *BMJ open*. – 2018. – Vol. 8. – №12.
188. De Crescenzo F. et al. Real– world effect of antidepressants for depressive disorder in primary care: protocol of a population– based cohort study // *Evidence– based mental health*. – 2020. – Vol. 23. – №3. – P. 122–126.
189. Haller E. et al. Antidepressant prescription practice and related factors in Switzerland: a cross– sectional analysis of health claims data // *BMC psychiatry*. – 2019. – Vol. 19. – №1. – P. 196.
190. Voegeli G. et al. Progress in elucidating biomarkers of antidepressant pharmacological treatment response: a systematic review and meta– analysis of the last 15 years // *Drugs*. – 2017. – Vol. 77. – №18. – P. 1967–1986.
191. Monti J.M. The effect of second– generation antipsychotic drugs on sleep parameters in patients with unipolar or bipolar disorder // *Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 23. – P. 89–96.
192. Herrick L.M. et al. Effects of amitriptyline and escitalopram on sleep and mood in patients with functional dyspepsia // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 16. – №3. – P. 401–406.
193. Doghramji K., Jangro W. C. Adverse effects of psychotropic medications on sleep // *Psychiatric Clinics*. – 2016. – Vol. 39. – №3. – P. 487–502.

194. Betti L., Palego L., Giannaccini G. Depression, Insomnia and Atypical Antidepressants // *Frontiers in Clinical Drug Research– CNS and Neurological Disorders*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1.
195. Matsuda Y. et al. Chronic antidepressant treatments rescue reduced REM sleep theta power in a rat social defeat stress model of depression // *bioRxiv*. – 2020.
196. Pesonen A. K. et al. REM sleep fragmentation associated with depressive symptoms and genetic risk for depression in a community– based sample of adolescents // *Journal of affective disorders*. – 2019. – Vol. 245. – P. 757–763.
197. Boafio A. et al. Sleep architecture in adolescents hospitalized during a suicidal crisis // *Sleep medicine*. – 2019. – Vol. 56. – P. 41–46.
198. Dijkstra F. et al. Frequency and characteristic features of REM sleep without atonia // *Clinical Neurophysiology*. – 2019. – Vol. 130. – №10. – P. 1825–1832.
199. Lee K. et al. The prevalence and characteristics of REM sleep without atonia (RSWA) in patients taking antidepressants // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 12. – №3. – P. 351–355.
200. Liu Y. et al. Treatment of insomnia with tricyclic antidepressants: a meta– analysis of polysomnographic randomized controlled trials // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 34. – P. 126–133.
201. Jimenez X.F. Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 86. – №12. – P. 807.
202. Aarts N. et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and sleep quality: a population– based study // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2016. – Vol. 12. – №7. – P. 989–995.
203. Tan L. et al. Duloxetine– induced rapid eye movement sleep behavior disorder: a case report // *BMC psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – №1. – P. 1–5.
204. Schulte W. Kombinierte psycho– und pharmakotherapie bei melancholikern // *Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations– und Langzeitbehandlung*. – Karger Publishers, 1966. – P. 150–169.

205. Steinberg H., Hegerl U. Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders // *Sleep medicine*. – 2014. – Vol. 15. – №9. – P. 1159–1164.
206. Pflug B., Tolle R. Therapy for endogenous depression by means of sleep deprivation // *Der Nervenarzt*. – 1971.
207. Kragh M. et al. Wake and light therapy for moderate– to– severe depression– a randomized controlled trial // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 136. – №6. – P. 559–570.
208. Kragh M. et al. Experiences of wake and light therapy in patients with depression: A qualitative study // *International Journal of Mental Health Nursing*. – 2017. – Vol. 26. – №2. – P. 170–180.
209. Kirschbaum I. et al. Short– term effects of wake– and bright light therapy on sleep in depressed youth // *Chronobiology international*. – 2018. – Vol. 35. – №1. – P. 101–110.
210. Steinberg L.J., Stewart J.W. Wake Therapy: A Novel Protocol for Rapid Treatment of Treatment Refractory Depression in Inpatients // *Biological psychiatry*. – 360 park ave south, New York, NY 10010–1710 USA: Elsevier science ink, 2016. – Vol. 79. – №9. – P. 206S– 206S.
211. Yoshiike T. et al. Association of circadian properties of temporal processing with rapid antidepressant response to wake and light therapy in bipolar disorder // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 263. – P. 72–79.
212. Winkler D. et al. Usage of therapeutic sleep deprivation: a survey in psychiatric hospitals in Austria, Germany, and Switzerland // *Behavioral sleep medicine*. – 2018.
213. Wu J.C., Bunney W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis // *The American journal of psychiatry*. – 1990.
214. Holst S. C., Valomon A., Landolt H. P. Sleep pharmacogenetics: personalized sleep– wake therapy // *Annual review of pharmacology and toxicology*. – 2016. – Vol. 56. – P. 577–603.

215. Wirz– Justice A., Benedetti F. Perspectives in affective disorders: Clocks and sleep // *European Journal of Neuroscience*. – 2020. – Vol. 51. – №1. – P. 346–365.
216. Khalifeh A. H. The effect of chronotherapy on depressive symptoms: Evidence– based practice // *Saudi medical journal*. – 2017. – Vol. 38. – №5. – P. 457.
217. Kurczewska E. et al. Augmentation of pharmacotherapy by sleep deprivation with sleep phase advance in treatment– resistant depression // *Pharmacopsychiatry*. – 2019. – Vol. 52. – №04. – P. 186–192.
218. Sikkens D. et al. Combined sleep deprivation and light therapy: Clinical treatment outcomes in patients with complex unipolar and bipolar depression // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 246. – P. 727–730.
219. Danilenko K. et al. Six day combined partial wake and light therapy for unipolar depression // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29. – P. S411– S411.
220. Kragh M. Wake and light therapy improved sleep in patients with moderate to severe depression // *Sleep Medicine*. – 2017. – Vol. 40.
221. Trautmann N. et al. Response to therapeutic sleep deprivation: a naturalistic study of clinical and genetic factors and post– treatment depressive symptom trajectory // *Neuropsychopharmacology*. – 2018. – Vol. 43. – №13. – P. 2572–2577.
222. Suzuki M. et al. Does early response predict subsequent remission in bipolar depression treated with repeated sleep deprivation combined with light therapy and lithium? // *Journal of affective disorders*. – 2018. – Vol. 229. – P. 371–376.
223. Finan P. H. et al. Partial sleep deprivation attenuates the positive affective system: effects across multiple measurement modalities // *Sleep*. – 2017. – Vol. 40. – №1.
224. Ramirez-Mahaluf J.P. et al. Effectiveness of Sleep Deprivation in Treating Acute Bipolar Depression as Augmentation Strategy: A Systematic Review and Meta– Analysis // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11.
225. Hu B. et al. Meta-analysis of the effects of sleep deprivation on depression in patients and animals // *bioRxiv*. – 2020.

226. Khan M.H.R. et al. Sleep Deprivation and Cognitive Performances: Methodological Processes towards Suggestive Mechanisms // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2018. – Vol. 11. – №8. – P. 3658–3666.
227. Oipicska-Lischka M. et al. The influence of 24– hr sleep deprivation on psychomotor vigilance in young women and men // *Nature and science of sleep*. – 2020. – Vol. 12. – P. 125.
228. Kujawski S. et al. The impact of total sleep deprivation upon cognitive functioning in firefighters // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2018. – Vol. 14. – P. 1171.
229. Wang L. et al. Sleep deprivation disturbed regional brain activity in healthy subjects: evidence from a functional magnetic resonance– imaging study // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 801.
230. Wu J.C., Bunney B.G. Sleep deprivation therapy: A rapid-acting antidepressant // *Sleep and Psychosomatic Medicine*. – 2017. – P. 295.
231. Pires G.N. et al. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta– analysis // *Sleep medicine*. – 2016. – Vol. 24. – P. 109–118.
232. van Calker D. et al. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders // *Journal of neurochemistry*. – 2019. – Vol. 151. – №1. – P. 11–27.
233. Bronkhorst E., Motubatse J. Bipolar disorder: an overview // *South African Family Practice*. – 2017. – T. 59. – №2. – C. 14–19.

Андрей Викторович Анцыборов – аспирант кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону; врач-психиатр, психиатр-нарколог, Медицинский центр «ЮГ-КЛИНИКА», Россия, Ростов-на-Дону.

Antsyborov Andrey Viktorovich – graduate student, Psychiatry Department, Rostov state medical university of Russian Ministry of Health, Russia, Rostov-on-Don; psychiatrist, ‘South-Clinics’ Medical Centre, Russia, Rostov-on-Don.

Дубатова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ростов-на-Дону.

Dubatova Irina Vladimirovna – candidate of medical sciences, associate professor, Psychiatry Department, Rostov state medical university of Russian Ministry of Health, Russia, Rostov-on-Don.

Калинчук Анна Валерьевна – канд. биол. наук, профессор кафедры психиатрии медицинского факультета Гарвардского университета, США, Бостон; канд. биол. наук, сомнолог, «Юг-Клиника», Ростов-на-Дону, Россия; старший научный сотрудник, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», Россия, Ростов-на-Дону.

Kalinchuk Anna Valerievna – PhD, assistant professor, Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, USA; somnologist, ‘South-Clinics’ Medical Centre, Russia, Rostov-on-Don; senior research scientist, Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Science, Russia, Rostov-on-Don.
