

УДК 61

DOI 10.21661/r-551967

*А.В. Анцыборов, А.В. Калинин, И.В. Дубатова***ТАБЛЕТКИ ИЛИ ЛИШЕНИЕ СНА? ДЕПРИВАЦИЯ СНА КАК ВИД ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПСИХИАТРИИ**

Аннотация: в последние десятилетия метод депривации сна прошел путь от единичных экспериментальных данных до статуса эффективного и доступного терапевтического вмешательства, применяемого в ежедневной клинической практике. Механизм действия данного метода нацелен на те же нейромедиаторные системы и области головного мозга, что и антидепрессанты. Как и в случае применения фармакотерапии, депривация сна должна выполняться под тщательным наблюдением врача. Клинические эффекты при применении депривации сна достигаются гораздо быстрее в сравнении с таковыми при применении психофармакотерапии, но при этом не носят долгосрочный характер. Улучшить результаты возможно используя комбинацию фармакотерапии и депривации сна. Применение депривации сна в клинических условиях направлено, прежде всего, на купирование депрессивного синдрома и его рецидивов, а также в случаях резистентных к фармакотерапии. В современных условиях метод депривации сна представляет собой значимую альтернативу традиционным подходам к терапии депрессии.

Ключевые слова: депривация сна, механизм действия, депрессия, клинический эффект.

*A. V. Antsyborov, A. V. Kalinchuk, I. V. Dubatova***PILLS OR SLEEP DEPRIVATION? SLEEP-DEPRIVATION AS A THERAPEUTIC OPTION INTERVENTION IN PSYCHIATRY**

Abstract: in recent decades, sleep deprivation has evolved from a single experimental data set to the status of an effective and affordable therapeutic intervention used in daily clinical practice. The mechanism of action of this method is aimed at the

same neurotransmitter systems and brain regions as antidepressants. As in the case of pharmacotherapy for sleep deprivation, it should be used under close supervision of a physician. Clinical effects with sleep deprivation are achieved much faster than with psychopharmacotherapy, but they are not long-term in nature. It is possible to improve the results using a combination of pharmacotherapy and sleep deprivation. The use of sleep deprivation in clinical conditions is aimed primarily at preventing depression and its recurrence, as well as in cases resistant to pharmacotherapy. In modern conditions, the method of sleep deprivation is a significant alternative to traditional approaches to therapy of depression.

Keywords: *sleep deprivation, mechanism of action, depression, clinical effect.*

Введение

Тимоаналептический эффект депривации сна (SD) впервые был описан в 1959 году в Германии Вальтером Шульте (1966), предложившим использование депривации сна (SD) в качестве терапевтической методики для пациентов с депрессией. Идея Шульте основывалась на данных самоотчетов пациентов с депрессией, которые после бессонной ночи отмечали улучшение своего состояния [1]. Коллеги Шульте, Pflug и R. Tölle, продолжили начатую им работу, изучая терапевтический эффект депривации сна в стационарных и амбулаторных условиях [2–5]. Проведенные исследования положили начало целого направления в психиатрии-хронотерапии психических расстройств. До недавнего времени считалось, что клиническая эффективность депривации сна, как отдельного самостоятельного метода терапии, недостаточна по причине высокой частоты ранних рецидивов, которые возникали после ночи восстановительного сна [6]. Подобная ситуация привела к существенному ограничению применения хронобиологических методик и, как следствие этого, отрицательным рекомендациям по использованию депривации сна в рутинной клинической практике [7]. Однако в последние годы были разработаны и изучены различные методики повышения и поддержания эффективности депривации сна с помощью комбинаторных стратегий. Благодаря этому на сегодняшний день хронобиологическую терапию можно

считать одним из видов терапевтического вмешательства, дающего наиболее быстрые результаты при депрессивных нарушениях [8; 9].

Показания и противопоказания

Основным показанием для проведения терапевтической депривации сна (SD) являются депрессивные нарушения, при которых описан максимальный клинический ответ на хронобиологическую терапию, вне зависимости от синдромальной принадлежности. Тимоаналептический эффект депривации сна (SD) описан при эндогенной униполярной, биполярной и шизоаффективной депрессии, наряду с реактивной депрессией, депрессией, связанной с беременностью и депрессивными нарушениями в послеродовом и предменструальном дисфорическом расстройстве. Существуют описания клинической эффективности депривации сна при депрессиях в пожилом возрасте, «вторичной» депрессии при болезни Паркинсона и шизофрении [10–17]. Сравнительный анализ клинических состояний, при которых тимоаналептический эффект депривации сна достигает максимальной степени, позволяет говорить о том, что он гораздо выше при эндогенной, т.н., «первичной депрессии» в сравнении с реактивной или «вторичной депрессией» (75% против 48%) [18; 19]. Пациенты с депрессией в рамках биполярного аффективного расстройства при проведении депривации сна демонстрируют лучший клинический эффект в сравнении с теми, у кого депрессия носит униполярный характер [20; 21]. По мнению некоторых авторов антидепрессивный эффект депривации сна, скорее всего, пропорционален предрасположенности пациента к развитию маниакальных состояний [22]. Клиническая эффективность депривации сна, как терапевтического метода, была доказана при фармакорезистентной депрессии [11; 23]. Пациенты мужского и женского пола отвечают на применение депривации сна одинаково хорошо. По данным различных исследований ни возрастной фактор, ни предшествующее количество предыдущих госпитализаций, ни применяемые схемы фармакотерапии, ни продолжительность и тяжесть депрессии не оказывают значимого влияния на клинический ответ проводимой депривации сна (SD) [17; 24; 25]. Клинический ответ депривации сна, в контексте влияния данной процедуры на настроение, напрямую

зависит от исходного диагноза расстройства настроения. Здоровые добровольцы не испытывают каких-либо изменений в эмоциональной сфере, либо не ощущают ухудшения настроения после проведения депривации сна (SD) [26]. Опыт применения данной методики при других психических расстройствах недостаточно изучен и представлен разрозненными исследованиями, что не позволяет в полной мере судить о ее эффективности вне связи с аффективными нарушениями. При проведении депривации сна пациентам с обсессивно-компульсивным или паническим расстройством данный вид терапевтического вмешательства приводил как к улучшению, так и к ухудшению их состояния [27; 28]. Доказанная эффективность депривации сна, как метода терапевтического вмешательства, была продемонстрирована у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, страдающих т.н. «вторичной» депрессией [29]. Пациенты с хронической шизофренией без симптомов депрессии, которые получили в совокупности около 100 часов депривации сна (SD), демонстрировали обострение психотической симптоматики [30]. Результаты исследований, проведенных в разных странах, позволяют оценить эффект депривации сна (SD) как терапевтической методики у пациентов с ПТСР. Авторы предполагают, что депривация сна приводит к уменьшению усиливающих страх воспоминаний во время сна, а депривация сна, как реакция на острый стресс, может обеспечить клинический эффект в рамках уменьшения степени выраженности симптомов [31; 32]. При назначении депривации сна (SD), как метода терапевтического вмешательства, рекомендуется проводить тщательное медицинское обследование пациентов до начала лечения. Процесс бодрствования в течение ночи связан с неспецифическими реакциями на стресс, чаще всего хорошо переносится здоровыми людьми, но при этом может привести к обострению не диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний [33; 34]. Абсолютным противопоказанием к проведению депривации сна (SD), как терапевтической методики, является эпилепсия в анамнезе. В данном случае высок риск индукции судорожных нарушений, связанных с сокращением времени сна [35]. По причине того, что лишение сна связано со значимым увеличением дофаминергической нейротрансмиссии, следует соблюдать

осторожность при назначении депривации сна (SD), как метода терапии, пациентам, страдающим болезнью Паркинсона, у которых данная процедура способна вызвать значительные ухудшения в состоянии [36]. Тщательная клиническая оценка состояния пациентов перед проведением депривации сна в качестве метода терапевтической интервенции должна стать неотъемлемой частью любого протокола. Данные отдельных клинических случаев демонстрируют, что наряду с ухудшением общего состояния наблюдается усиление бредовых переживаний после применения депривации сна (SD) при депрессиях, сопровождающихся персекуторным бредом [37; 38].

Продолжительность процедуры депривации сна

Стандартная методика проведения депривации сна (SD) носит название «полная» или «тотальная» депривация (TSD). В данном варианте часы бодрствования продлеваются на время всей ночи. Процедура начинается с продления дневного бодрствования вплоть до ночи и длится около 36 часов до вечера следующих суток. В течение данного периода персоналу следует следить за тем, чтобы пациенты не спали днем [39]. Предметом дискуссий до настоящего времени является вопрос о том, может ли короткий сон (во время депривации) «блокировать» мощный тимоаналептический эффект процедуры депривации сна. Проведенные исследования по данному вопросу демонстрируют достаточно противоречивые результаты [22; 40–43]. Несмотря на то, что ухудшение настроения возникало не только после короткого дневного сна, но и даже после субъективно неосознанного микросна, многие исследователи не сообщают об изменениях в настроении (как в сторону ухудшения, так и в сторону улучшения) пациентов после коротких эпизодов сна [44–46]. До настоящего времени остается неясным вопрос, какое количество суммарных часов депривации сна (SD) необходимо для достижения его «полного» тимоаналептического эффекта. Большинство проведенных исследований «минимальное» количество сеансов депривации сна, необходимое для получения «первичных» тимоаналептических эффектов, не определено. В последние годы были разработаны варианты проведения TSD в виде депривации REM-сна и парциальной (частичной) депривации сна

(PSD) [10; 14; 47;48]. Существует гипотеза, что селективная депривация REM-сна способна оказывать тимоаналептический эффект. Данная гипотеза основана на механизмах подавления REM-сна, что связано с применением большого числа антидепрессантов [14; 49; 50]. В 1975 году Фогель и его сотрудники обнаружили, что пациенты с депрессией, к которым применялась трехнедельная депривация быстрого сна посредством «выборочного пробуждения» без дополнительного фармакологического вмешательства, демонстрировали клинический ответ сопоставимый с таковым, как при применении имипрамина [51]. Авторы другого исследования сравнили селективную депривацию REM-сна с аналогичным количеством пробуждений, приводящих к депривации NREM-сна у пациентов с депрессией. Несмотря на то, что депривация REM-сна вызывала тимоаналептический эффект, группа пациентов без депривации REM демонстрировала еще более выраженный тимоаналептический ответ [52–55]. Применение депривации REM-сна всегда оставалось в контексте экспериментов и практически никогда не применялось в реальной клинической практике. При проведении частичной депривации сна (PSD) сон разрешен пациентам во вторую половину ночи. Данная методика носит название поздней депривации сна (LPSD). Также возможен вариант ранней депривации сна (EPSD), когда депривация сна проводится во первую половину ночи. Schilgen и Tölle (1980) осознанно выбрали вторую половину ночи для частичной поздней депривации сна (LPSD). При данном варианте частичной депривации пациенты просыпаются в 1:30 утра и бодрствуют до следующего вечера. Авторы исследования считали основополагающим моментом лишение сна пациентов в ранние утренние часы, потому что именно в это время меняется направленность циркадных ритмов и других важных функций организма [56]. В период первых исследований по данному вопросу методика частичной поздней депривации сна (LPSD) считалась сопоставимой по эффективности с полной (тотальной) депривацией сна (TSD). Клинический ответ в данном случае демонстрировал в несколько раз большую эффективность, чем методика ранней депривации сна (EPSD), заключающаяся в том, чтобы пациенты бодрствовали до 1:30, а в дальнейшем спали до 7:00 [57]. Согласно накопленным данным, не имеет

существенного значения, когда проводится частичная депривация сна (PSD), в первую или вторую половины ночи. Единственным условием является необходимость последующего сна равного по продолжительности самой процедуры. Однако большая часть результатов исследований демонстрирует, что полная (тотальная) депривация сна (TSD) более эффективна, чем методика частичной депривации (PSD) [7; 8; 15; 22].

Быстрота клинического ответа при применении депривации сна

Данные клинических исследований, полученные на большом массиве пациентов с депрессией в большинстве диагностических рубрик, демонстрируют значимые клинические ответы на следующий день после завершения полной (тотальной) депривации сна (TSD) [6; 17; 58; 59]. Показатели положительного клинического ответа на сеанс полной депривации сна (TSD) наблюдались у 50–80% пациентов (клинически значимое улучшение состояния). «Средний» уровень положительного клинического ответа наблюдался у 60% пациентов во всех диагностических рубриках [60; 61]. Таким образом, можно говорить о том, что показатели клинического ответа на сеанс тотальной депривации сна (SD) аналогичны таковым, которые наблюдаются при тимоаналептической терапии. При этом клинический ответ на депривацию сна (SD) принимает значимый характер спустя несколько часов после завершения сеанса депривации. Улучшение состояния пациентов может длиться в течение нескольких недель, в то время как применение антидепрессантов демонстрирует более длительную латентность клинического ответа. Первичный положительный клинический ответ на проведение сеанса тотальной депривации сна (TDS) начинает проявляться во второй половине ночи. Однако, около 10–15% всех пациентов, перенесших сеанс депривации, реагируют на процедуру спустя ночь восстановительного сна (т.н. «респонденты второго дня») [62; 63; 64; 65]. Отсутствие тимоаналептического ответа после первого сеанса депривации сна (SD), по мнению ряда авторов, не означает, что пациент не будет реагировать на дальнейшие процедуры депривации сна (SD). Согласно данным различных исследований около трети пациентов без

тимоаналептического ответа после первой процедуры депривации сна в дальнейшем демонстрируют положительный клинический ответ [45; 66; 67].

Биологические предикторы клинических эффектов депривации сна

С клинической точки зрения основные характеристики («стержневые симптомы») заболевания пациента имеют огромное значение для формирования терапевтического ответа на процедуру депривации сна (SD). Согласно данной концепции, пациенты с выраженным полиморфизмом клинических проявлений лучше реагируют на процедуру депривации сна, чем те, у которых наблюдается «монотонность» и «однообразие» симптомов основного заболевания. Аффективные колебания в дневные часы, по мнению ряда авторов, являются предиктором клинического ответа на применение антидепрессантов. Те пациенты, у которых отмечены «типичные» дневные колебания настроения, с улучшением настроения в вечернее время, как правило, реагируют более благоприятно на тимоаналептическую терапию, чем те, у которых наблюдается ухудшение симптоматики в вечерние часы [18; 68; 69]. Клинические переменные, такие как пол, возраст, длительность основного заболевания, продолжительность или тяжесть эпизода депрессии не всегда связаны с быстротой клинического ответа после проведения сеанса депривации сна [7]. При анализе характеристик физиологического сна пациентов до проведения сеанса депривации сна (SD) последние рассматривались как один из предикторов ответа на данный вид хронобиологической терапии. При этом были обнаружены достаточно противоречивые результаты. В ряде исследований пациенты, для которых было характерно короткое время сна, низкая эффективность сна и короткая стадия медленного сна демонстрировали гораздо лучший клинический ответ на сеанс депривации сна (SD). При этом в рамках других исследований были продемонстрированы иные данные [70]. В некоторых работах авторы анализировали латентность REM-сна наряду с плотностью REM-сна. При анализе полученных данных были обнаружены как положительные, так и отрицательные корреляции с клиническим ответом на сеанс депривации сна [71]. В тех случаях, когда анализировался NREM-сон, была обнаружена корреляция между показателями дельта-сна и тимоаналептическим эффектом сеанса

депривации сна. Высокий коэффициент дельта-сна выступал в роли положительного предиктора клинического ответа на сеанс терапии и депривацией сна [25]. Терапевтическому ответу на сеанс депривации сна по некоторым данным способствует низкая периферическая симпатическая активность, наряду с высокой центральной норадренергической активностью, на что указывают уровни метаболитов нейротрансмиттеров в моче и спинномозговой жидкости [72]. Другими исследованиями было обнаружено, что отрицательный результат теста на подавление дексаметазона (DST) является положительным предиктором клинического ответа [22]. Основные показатели функции щитовидной железы тесно связаны с антидепрессивным эффектом сеанса депривации сна. Более высокие (верхняя граница нормы) показатели функции щитовидной железы, в большинстве случаев, выступали в роли положительного предиктора клинического ответа [73; 74]. Также известно, что повышение продукции нейровоспалительных маркеров усиливается у пациентов с тяжелым депрессивным эпизодом, оказывая влияние на терапевтический ответ при терапии антидепрессантами [75–77]. Обнаружено, что терапевтический ответ на сеанс депривации сна зависит от уровня интерлейкина-6. Пациенты с более низким исходным уровнем интерлейкина-6 демонстрировали лучший терапевтический ответ на сеанс депривации сна [78–80]. Результаты исследований демонстрируют, что депривация сна оказывает существенное влияние на ночную продукцию цитокинов у пациентов с депрессией [9]. Гипотетически депривация сна нормализует нарушенный паттерн продукции цитокинов, связанный с депрессией [81; 82]. Согласно данным, полученным при выполнении fMRI, пациенты с положительным клиническим ответом на сеанс депривации сна демонстрируют более высокую скорость метаболизма в вентральной области передней поясной извилины, медиальной префронтальной коре, задней субкаллезной коре в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами с депрессией с отрицательным терапевтическим ответом на сеанс депривации сна [83–85]. Результаты генетических исследований демонстрируют, что генетические полиморфизмы ответственные за формирование тимоаналептического

эффекта антидепрессантов, также оказывают влияние на антидепрессивную эффективность сеансов депривации сна [18; 40; 68; 86].

Рецидивы, связанные с депривацией сна: возможности терапии

В последние десятилетия разработано большое количество протоколов проведения тотальной / полной депривации сна (TSD), направленных на длительное закрепление клинических эффектов процедуры и препятствующих возникновению рецидивов. В первые годы применения этого метода изучались серии сеансов полной депривации сна (TSD), которые, по мнению различных авторов, способствовали формированию «устойчивого» тимоаналептического эффекта процедуры. Однако в данном случае рецидивы развивались отсрочено (около месяца спустя) у 63% респондентов [19; 42; 87]. Согласно данным некоторых наблюдений у пациентов с биполярным расстройством в первые 5–7 дней лечения отмечается определенная «толерантность» к терапии тотальной депривацией сна. При этом на этапе отдаленных последствий различия в клиническом ответе в сравнении с другими группами респондентов перестает носить значимый характер [16; 43; 88–90]. Авторами некоторых исследований продемонстрировано оптимальное сочетание комбинации сеансов депривации сна и различных антидепрессантов в целях поддержания достигнутого клинического ответа [7; 91–93]. В частности, сообщается о положительном взаимодействии с Флуоксетином, Пароксетином, Сертралином, Кломипрамином и Amitриптилином. По общему мнению, в данном случае достигается т.н. «синергетический эффект»: депривация сна приводит к ускорению антидепрессивного действия лекарственных препаратов или, наоборот, тимоаналептики в отдаленной перспективе поддерживают краткосрочные антидепрессивные эффекты депривации сна [94–96]. Обнаружено, что соли лития, являющиеся «базисной терапией» при лечении биполярного расстройства, обладают способностью в долгосрочной перспективе сохранять тимоаналептический эффект тотальной/полной депривации сна (TDS). Данный эффект был обнаружен не только при использовании лития в качестве длительной поддерживающей терапии, но и у ранее не леченных данным препаратом пациентов. В последнем случае, продление клинического эффекта

депривации сна наблюдалось в течение 30 дней после сеанса [18; 57; 97]. Соли лития оказывают не только поддерживающий ответ на сеанс тотальной депривации сна, но и способны усиливать его, скорее всего, за счет преодоления механизмов, отрицательно влияющих на состояние серотонинергической системы в целом [98–100]. Суммарные данные об эффективности лечения с применением терапии депривацией сна (SDT) в сочетании с лекарственными препаратами в целях поддержания тимоаналептического эффекта представлены в Таблице 1.

Таблица 1

*Эффективность применения терапии депривацией сна (SDT)
в сочетании с фармакологическими препаратами
с целью поддержания тимоаналептического эффекта*

| Исследование / авторы | Количество участников исследования | Применяемая методика депривации сна | Используемые препараты | Положительный клинический эффект/количество респондентов | Длительность наблюдений |
|-------------------------------|---|--|--|--|-------------------------|
| Caliyurt, Guducu (2005) [101] | 24 человека, с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2). Из них: повторные обращения (n=14) | 6 сеансов парциальной / частичной (PSD) депривации сна | <i>Сертралин</i> + «поздняя» парциальная / частичная депривация сна (PSD) (n = 13) | 12/13 – положительный клинический ответ на <i>Сертралин</i> + парциальная / частичная депривация сна (PSD) | 4 недели |
| | первичное обращение / острое состояние (n=10) | | Только <i>Сертралин</i> (n =11) | 5/11 респондентов – положительный клинический ответ, только на <i>Сертралин</i> | |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|--|--|-----------|
| Benedetti et al. (1999) [102] | 40 человек с диагнозом: «Биполярное аффективное расстройство» (F31.0) | 3 сеанса полной / тотальной депривации сна (TSD) | Длительное применение солей лития (> 6 месяцев) | 13/20 респондентов, длительно принимающих соли лития | 3 месяца |
| | | | назначение солей лития после сеанса терапии депривацией сна (SDT) | 2/20 респондентов на назначение солей лития после сеансов депривации сна | |
| Smith et al., (1999) [103] | 6 пожилых пациентов с депрессией | полная / тотальная депривация сна (TSD) | Пароксетин (Паксил) | 5/6 респондентов | 12 недель |
| | 6 человек контрольной группы аналогичного возраста | | | | |
| Smeraldi et al., (1999) [104] | 40 человек с диагнозом: «Биполярное аффективное расстройство» (F31.0). Плацебо-контролируемое исследование | 3 сеанса полной / тотальной депривации сна (TSD) (с 7:00 до 19:00 следующих суток) через день | Полная / тотальная депривация сна (TSD) + Пиндолол (n = 20) | 14/20 респондентов на комбинацию депривации сна + Пиндолол | 6 месяцев |
| | | | Только полная / тотальная депривация сна TSD (n = 20). Назначение солей лития после процедуры депривации сна, с целью поддержания | 3/20 респондентов только на сеанс / сеансы депривации сна | |

| | | | | | | |
|---------------------------|---|--|------------------------|--|----------|--|
| | | | клинического ответа | | | |
| Kuhs et al., (1998) [105] | 44 человека с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2). Перекрестный дизайн | Парциальная / частичная депривация сна (PSD) (поздний вариант) | Амитриптилин | Процедура парциальной / частичной депривации сна (PSD) не оказала значимого эффекта: | 35 дней | |
| | | <i>группа А:</i> 2×/2 недели; | | | | |
| | | <i>группа В:</i> 1 раз в неделю в течение 2 недель | | | | |
| Bump et al., (1997) [106] | 13 пациентов пожилого возраста, с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2). Из них: 8 повторные обращения; 5 первичное обращение / острое состояние | 1 ночь полной / тотальной депривации сна (TSD) | Пароксетин (Паксил) | 8/13 респондентов в течение 2 недель; 11/13 респондентов в течение 12 недель | 3 месяца | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | 51 пациент с диагнозом: | 6 сеансов | Амитриптилин (n = 27); | Значительное улучшение | 28 дней | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|-----------------|
| <p>Kuhs et al., (1996) [107]</p> | <p>«Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2)</p> | <p>парциальной / частичной депривации сна (PSD) («поздний» вариант)</p> | <p>Амитриптилин плюс парциальная / частичная депривация сна (PSD) (n=24)</p> | <p>состояния в группе пациентов, принимавших амитриптилин + PSD на 14 день</p> | |
| <p>В сравнении с принимавшими только амитриптилин, без депривации сна. Улучшение отмечалось только на 28 день</p> | | | | | |
| <p>Leibenluft et al., (1993) [108]</p> | <p>Общее количество пациентов: n = 29. Из них: 4 пациента с диагнозом: «Биполярное аффективное расстройство» (F31.0);</p> | <p>4 сеанса парциальной / частичной депривации сна (PSD): «ранний» вариант (сон с 3 часов ночи, до 7 утра);</p> | <p>Флуоксетин (n = 15); Литий (n = 5); Вальпроат натрия (n = 1); Другие антидепрессанты (n = 8)</p> | <p>Значимой разницы между «поздним» и ранним вариантом парциальной / частичной депривации сна (PSD) не обнаружено. Положительный клинический ответ у 15/26 респондентов</p> | <p>3 недели</p> |
| <p>25 пациентов с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2).</p> | | <p>«поздний» вариант (сон с 22 часов вечера, до 3 утра) – на 5, 6, 12, и 13 дни</p> | | | |
| <p>Все пациенты принимали лекарственные препараты в течении 3-х месяцев, на фоне сохраняющихся симптомов</p> | | | | | |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|----------|
| | депрессии | | | | |
| Shelton, Loosen (1993) [109] | 20 пациентов с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2) | Полная / Тотальная депривация сна (36 часов) | Назначение Нортриптилина после сеанса полной депривации сна (TSD) | 11/20 респондентов после сеанса депривации сна, продемонстрировали быстрый положительный клинический ответ | 2 недели |
| Kasper et al., (1990, 1991) [110, 111] | 41 пациент с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжёлой степени без психотических симптомов» (F32.2). | Полная / Тотальная депривация сна (TSD): 2 ночи (40 часов) с интервалом в 1 неделю | Назначение Флувоксамина / Мапротилина (Людиомил) в вечернее время, после сеанса / сеансов терапии депривацией сна (SDT) | Ни в одной из групп не отмечалось рецидивов, после восстановительного сна | 4 недели |

Тотальная (полная) депривация сна (TSD) успешно сочетается с другими методиками хронотерапии, такими как светотерапия (BLT) и удлинение фазы сна (SPA). Результаты исследований, посвященные изучению сочетания полной депривации сна (TSD) и светотерапии (BLT), демонстрируют, что эффективность сеанса / сеансов депривации сна значительно повышается, если светотерапия проводится в утренние часы [22; 112–114]. Результатами недавних исследований было продемонстрировано, что сочетанное применение методик полной депривации сна (TSD), удлинения фазы сна (SPA) и светотерапии (BLT) в качестве дополнительной терапии способно оказывать эффект у пациентов с фармакорезистентной депрессией [8; 16; 18; 19; 42; 91; 114–117].

Вопросы безопасности применения методики депривации сна

Исследований, посвященных изучению безопасности полной депривации сна (TSD), как метода терапевтического вмешательства в настоящее время

достаточно мало. Однако практически все они доказывают, что у данного метода хронотерапии практически отсутствуют значимые побочные эффекты. Нарастание тяжести симптомов депрессии после сеанса депривации сна возникает в 2–7% случаев. Отдельно можно отметить, что актуализация суицидальных мыслей наряду с суицидальными попытками или случаи завершённого суицида возможны при любой терапии антидепрессантами. Каждый практикующий психиатр знает, что терапия антидепрессантами, особенно в начале лечения, может временно повышать данные риски, прежде чем будет достигнута редукция депрессивной симптоматики и нормализация «когнитивных искажений», вызванных депрессией (чувство безнадежности / беспомощности) [91; 118]. В настоящее время нет никаких оснований говорить о том, что метод полной депривации сна (TSD) является исключением из данных правил. В рецензируемых источниках отсутствуют данные об усилении суицидальных мыслей, напрямую связанном с сеансом / сеансами терапевтической депривации сна [42; 119–122]. Рядом автором описана быстрая редукция когнитивных искажений, связанных с депрессией после первого сеанса полной депривации сна (TSD) [17; 123–125]. Одним из грозных осложнений полной депривации сна является возникновение в состоянии эпилептиформных нарушений у пациентов с резидуальной органической патологией головного мозга. К менее значимым побочным эффектам можно отнести цефалгии и обострение имеющихся желудочно-кишечных заболеваний [126]. К наиболее частым побочным эффектам полной депривации сна можно отнести повышенную дневную сонливость различной индивидуальной вариабельности [61]. У пациентов с биполярным расстройством после сеанса полной депривации сна (TSD) возникали эпизоды инверсии аффекта с развитием гипоманиакальных или маниакальных состояний в 6% и 5% соответственно [121]. На частоту возникновения инверсии аффекта влияет сопутствующая фармакотерапия: низкая частота инверсии аффекта отмечается при совместном применении стабилизаторов настроения, а ее повышение в 10–15% обусловлено монотерапией антидепрессантами [56; 127–129]. У пациентов с депрессией в рамках биполярного расстройства, получавших терапию посредством тотальной

депривации сна (TSD), частота возникновения инверсии аффекта с развитием мании аналогична таковой, что наблюдается при терапии СИОЗС / плацебо, но при этом гораздо ниже, чем у пациентов, получавших терапию трициклическими антидепрессантами [130; 131]. Особо стоит отметить, что степень тяжести мании, вызванной сеансом полной депривации сна (TSD) у большинства пациентов находится в диапазоне от «легкой» до «умеренной» [121]. Около трети пациентов возвращается к эутимии после ночи восстановительного сна (нередко с применением бензодиазепинов короткого действия) без необходимости дополнительной коррекции терапии. Менее чем половине пациентов необходимо сочетанное применение антипсихотических препаратов со стабилизаторами настроения для купирования маниакальных симптомов [121; 132–134].

Данные нейровизуализации

Данные большинства исследований с применением методов нейровизуализации головного мозга демонстрируют, что тимоаналептический эффект от применения методики депривации сна (SD) напрямую связан с изменениями функционирования определенных областей головного мозга [40; 135–137]. Исследования эффектов депривации сна (SD) с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), НМРАО-SPECT или функциональной магнитно-резонансной томографии показывают, что у респондентов после сеанса / сеансов депривации сна повышается локализованная метаболическая активность от исходного уровня в областях вентральной / передней поясной извилины коры головного мозга (ACC) в сравнении со здоровой группой контроля. Т.е. чем выше исходный уровень метаболической активности, тем больше он снижается после сеанса / сеансов депривации сна (SD), а значит более выражен тимоаналептический эффект [138–141]. Приведенные выше данные коррелируют с измерениями метаболической активности коры головного мозга, полученных при выполнении ПЭТ у пациентов с тяжелой депрессией. У данной группы отмечена более высокая скорость метаболизма в области передней поясной извилины коры головного мозга по сравнению с исходным уровнем, которая значительно снижается после фармакотерапии, что было пропорционально клиническому улучшению состояния

пациентов [142–145]. Область коры поясной извилины ответственна за принятие решений и способности к прогнозированию. При выполнении функциональной магнитно-резонансной томографии (fMRI) с использованием BOLD-контрастной визуализации, продемонстрировано, что функциональная активность в данной области во время восприятия и обработки внешних раздражителей тесно связана с функционированием лимбических структур, формируя цепи обратной связи. По мнению многих авторов данный процесс является нейронной основой для различного рода нарушений настроения и связанных с ними когнитивных нарушений при депрессии [146–149]. Изменения нейрональной активности в данной области, коррелируют с симптомами депрессии и этапом редукции депрессивной симптоматики. Многими исследованиями доказано, что несколько сеансов полной депривации сна (TSD) как в сочетании со светотерапией, так и в изолированном варианте вызывали значимые изменения в области поясной коры. Таким образом, результаты исследований подтверждают гипотезу о том, что депривация сна (SD) и тимоаналептические препараты нацелены на изменения нейрональной активности в одних и тех же областях головного мозга [135; 139; 150–152].

Молекулярные механизмы терапевтической процедуры депривации сна

1. Нейротропный фактор головного мозга.

Нейротрофины, такие как BDNF, играют ключевую роль в механизмах синаптической пластичности головного мозга взрослого человека. Понижение экспрессии BDNF тесно связано со снижением синаптической пластичности и атрофией нейронов [153], тогда как повышение экспрессии BDNF связано с «жизненным циклом» и дифференциацией нейронов [154]. Результаты исследований на животных моделях демонстрируют связь между сеансом / сеансами депривации сна, синаптической пластичностью и изменениями уровней BDNF. Инъекция BDNF в мозг крыс вызывала увеличение медленноволновой активности, воспроизводя эффект депривации сна [155]. У крыс экспрессия кортикального гена BDNF и уровни белка были значительно выше после 8 часов депривации сна, чем после сна в условиях контроля циркадных факторов или стресс-реакций

[156; 157]. Кратковременный сеанс депривации сна (SD) индуцировал повышение белка BDNF и его мРНК в гиппокампе взрослых крыс. Увеличение экспрессии мРНК BDNF в гиппокампе животных моделей возвращалась к исходному уровню после восстановительного сна [158]. В лабораторных условиях при исследованиях на животных с моделью депрессии в условиях хронического непредсказуемого стресса уровни BDNF были значительно снижены в различных областях гиппокампа [159]. Введение BDNF непосредственно в гиппокамп вызывало тимоаналептический эффект на поведенческих моделях депрессии у крыс [160]. Применение антидепрессантов увеличивало уровни BDNF в гиппокампе и лобной коре головного мозга животных моделей [161]. В клинических условиях обнаружено снижение концентрации BDNF в сыворотке крови у пациентов с диагнозом «Депрессивный эпизод тяжёлой степени», в сравнении с группой здорового контроля, наряду с повышением уровня BDNF при терапии антидепрессантами [162]. Синтез и передача сигналов BDNF в области гиппокампа и префронтальной коры увеличиваются при применении антидепрессантов или электросудорожной терапии [163]. Рядом авторов высказывается гипотеза о том, что терапевтическое применение депривации сна (SD) способно изменять уровень BDNF и других нейротрофинов [164; 165]. Один сеанс терапевтической депривации сна (SD), приводит к значимому увеличению уровней BDNF в сыворотке у пациентов с депрессией. Подобной закономерности не наблюдается у здоровых людей [166]. В рамках других исследований быстрый тимоаналептический эффект после терапевтического сеанса депривации сна (SD) связывают с повышением плазменной концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора стволовых клеток (SCF) придавая роли BDNF меньшее значение [167]. Столь разные теории могут быть связаны с различными уровнями BDNF в плазме и сыворотке и разными протоколами терапии аффективных нарушений. Приводятся данные о клиническом эффекте парциальной депривации сна (PSD): после окончания сеанса у пациентов отмечалось быстрое повышение уровня BDNF в сыворотке крови, что коррелировало с клиническим улучшением. У респондентов демонстрирующих положительный клинический ответ после сеанса

депривации сна (SD), отмечались выраженные суточные колебания уровня BDNF в сыворотке крови не только после сеанса депривации сна, но и до его проведения, в то время как суточный профиль сывороточного BDNF значимо не менялся у тех, кто не демонстрировал клинического ответа на проведение депривации сна [166; 168]. Большинство приведенных выше данных подтверждают гипотезу о том, что уровни BDNF увеличиваются по мере продолжительности периодов бодрствования, что способствует формированию ассоциативной синаптической пластичности, обеспечивает один из молекулярных механизмов клинического улучшения после сеанса / сеансов терапевтической депривации сна.

2. Аденозин.

Накопленные данные позволяют говорить о наличии функциональной связи между антидепрессивным действием сеансов депривации сна (SD) и пуринергической передачи сигналов в головном мозге. Лабораторные данные демонстрируют, что в передних базальных отделах головного мозга животных отмечается кумуляция аденозина в периоды длительного бодрствования и депривации сна (SD) [169; 170]. Депривация сна приводит к увеличению плотности A1 рецепторов в передних базальных отделах мозга крыс [171; 172] и коре головного мозга людей [173; 174]. Повышение плотности аденозиновых рецепторов A1 в корковых областях головного мозга также описано после сеансов терапевтической депривации сна у людей [175]. Пуринергическая передача сигналов зависит от плотности центральных рецепторов аденозина A1, усиливаясь во время состояния бодрствования и депривации сна, что, возможно, объясняет молекулярные процессы депривации сна [176; 177]. Два типа рецепторов аденозина – A1 и A2a играют противоположные роли в реализации тимоаналептического эффекта депривации сна: активация A2a рецепторов ассоциируется с ухудшением депрессивноподобного состояния, в то время как усиление передачи через A1 рецепторы стимулирует быстрое наступление антидепрессивного эффекта [178]. В лабораторных условиях депривация сна не оказывала тимоаналептического эффекта у животных с пониженной плотностью аденозиновых рецепторов A1 и у особей, получавших антагонисты аденозиновых рецепторов A1. Напротив,

эффект классических антидепрессантов усиливался после введения антагониста A2a [179]. Таким образом, механизмы пуриnergической передачи сигналов посредством аденозиновых рецепторов A1 имеют важное значение в формировании центральных эффектов депривации сна [180]. Некоторыми авторами высказывается гипотеза о том, что повышение уровня аденозина в головном мозге может вызывать антидепрессивный эффект. Результаты нескольких исследований на животных демонстрируют, что принудительная активация аденозиновых рецепторов A1 в головном мозге способна вызывать антидепрессивный эффект. В частности, интрацеребральное введение агонистов аденозиновых рецепторов A1 сокращает время неподвижности в тесте принудительного плавания [181]. Каким способом стимуляция аденозиновых рецепторов A1 приводит к формированию антидепрессивных эффектов, в настоящее время точно неизвестно. Существует гипотеза, что антидепрессивный эффект стимуляции рецепторов A1 реализуется путем индукции гена раннего ответа *Homer1a* [182]. Выключение экспрессии *Homer1a* блокирует антидепрессивный эффект стимуляции рецепторов A1, депривации сна, Имипрамина и Кетамина, в то время как его повышенная экспрессия в префронтальной коре приводит к быстрому улучшению состояния.

3. Моноаминергическая система.

Терапевтические эффекты депривации сна сопоставимы с быстрым возникновением изменений настроения после применения психостимуляторов. Психостимуляторы повышают высвобождение практически всех моноаминов или вызывают подавление обратного захвата нейромедиаторов, что приводит в конечном итоге к общему эффекту повышения уровня синаптического дофамина, норадреналина и серотонина. Так, например, амфетамины могут вызывать кратковременную эйфорию или улучшение состояния пациентов с тяжелым депрессивным эпизодом [183]. Отмена психостимуляторов может привести к быстрому рецидиву депрессивной симптоматики, подобно ночи восстановительного сна после сеанса терапевтической депривации [184–186]. Психостимуляторы продлевают состояние бодрствования и оказывают подавляющее действие на медленный сон [187]. Поэтому, рядом авторов была предложена гипотеза о том, что

депривация сна и лечение психостимуляторами могут иметь общие центральные механизмы действия [188]. Результаты проведенных исследований демонстрируют увеличение уровней внеклеточного серотонина и метаболитов дофамина во время депривации сна в области базальных отделов переднего мозга и гиппокампа крыс [189; 190]. У людей после сеанса / сеансов терапевтической депривации сна повышаются уровни метаболитов норадреналина, что указывает на усиление обмена катехоламинов в центральной нервной системе [191]. Известно, что более высокие концентрации внеклеточного дофамина способствуют формированию мотивации, процессов обучения и памяти, что формирует адаптивные модели поведения [192]. Повышенное высвобождение дофамина в области передней поясной коры головного мозга после сеанса терапевтической депривации сна являлось одним из главных отличий группы пациентов с положительным клиническим ответом на процедуру депривации от группы с отрицательным ответом [25]. Уровни кортикального серотонина находятся в высоких пределах во время состояния бодрствования, снижаются во время фазы медленного сна и приближаются к нулевым значениям во время фазы REM-сна [193; 194]. Результатами некоторых исследований на животных продемонстрировано, что во время сеанса депривации сна высвобождение серотонина гораздо выше, чем в предшествующий период бодрствования [195]. Одна ночь депривации сна приводит к повышению уровней серотонина и триптофана в плазме у человека [196]. По мнению некоторых авторов повышение плотности серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} косвенно подтверждает гипотезу синаптического гомеостаза. Согласно ему, процесс синаптической потенциации опосредует общее увеличение плотности рецепторов во время состояния длительного бодрствования [197].

4. Глутаматергическая система.

Глутамат является основным медиатором, усиливающим процессы синаптической передачи в головном мозге человека. В настоящее время глутаматергическая система с ее множеством пре- и постсинаптических ионотропных и метаботропных рецепторов, является предметом пристального изучения с целью оценки его роли в нейробиологии расстройств настроения [198–200]. С

физиологической точки зрения глутамат играет важную роль в процессах синаптической пластичности, обучении и памяти. Терапевтический эффект депривации сна может оказывать различное влияние на процессы трансмиссии глутамата. Как упоминалось ранее, в исследованиях на животных продемонстрировано, что состояние бодрствования приводит к увеличению рецепторного влияния ионотропных AMPA рецепторов, что повышает процессы возбуждения коры головного мозга, посредством синаптической потенциации [201]. Повышение процессов возбуждения коры головного мозга отмечается у людей по мере увеличения времени бодрствования [202]. Усиление рецепторного влияния AMPA-рецепторов запускает формирование антидепрессивного эффекта по пути Akt/mTOR [203–205]. Предположительно именно данный механизм лежит в основе быстрого антидепрессивного эффекта антагониста NMDA рецепторов (N-метил-D-аспартат) кетамина [206–208]. Путь Akt/mTOR имеет огромное значение для процессов долговременной синаптической пластичности, и памяти во многих областях мозга, включая гиппокамп и префронтальную кору [209]. Метаботропные рецепторы глутамата подтипа 5 (mGluR5) участвуют в процессах модуляции глутаматергической нейротрансмиссии и синаптической пластичности [210]. Согласно данным ряда исследований проведенных с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), экспрессия белка mGluR5 и его связывающая способность существенно снижена в областях префронтальной коры, поясной коры, инсулы, таламусе, и гиппокампе у пациентов с тяжелым депрессивным эпизодом, в сравнении со здоровыми лицами из контрольной группы [211; 212]. Повышение «доступности» mGluR5 с помощью терапевтической депривации сна, может приводить к росту синаптической пластичности в данных областях головного мозга и способствовать формированию антидепрессивного эффекта [213–215].

Заключение

Современные литературные данные, посвященные анализу клинической эффективности и механизмам действия депривации сна, как отдельного вида терапевтического вмешательства при лечения аффективных расстройств,

демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность данного метода в контексте ее широкого применения в психиатрических стационарах. Традиционная терапия антидепрессантами, как и методика депривации сна, нацелена на одни и те же системы нейротрансмиттеров (5-НТ, NA, DA, mGLuR, и др.), структуры головного мозга и биологические факторы. Методика депривации сна способна оказывать положительное влияние на неблагоприятные клинические факторы (например, наличие резистентности в анамнезе), демонстрируя одинаковую частоту положительного клинического ответа наряду с психофармакологическими средствами. При этом ожидаемый клинический эффект после сеанса / сеансов депривации сна возникает более быстро, с наименьшим количеством побочных эффектов в сравнении с другими вариантами лечения. Таким образом, методику депривации сна можно рассматривать как мощный терапевтический инструмент в повседневной клинической практике врачей-психиатров.

Конфликт интересов: конфликт интересов отсутствует.

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

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

Список литературы

1. Schulte W. Kombinierte psycho- und pharmakotherapie bei melancholikern // Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. – Karger Publishers, 1966. – P. 150–169.
2. Pflug B., R. Tölle. Die Behandlung endogener Depressionen durch Schlafentzug // Zentralblatt der Neurologie und Psychiatrie. – 1969. – Vol. 196. – P. 6; Pflug B., R. Tölle. Therapie endogener depressionen durch schlafentzug // Nervenarzt. – 1971. – Vol. 42. – №117. – P. 1124.
3. Pflug B. Therapeutic aspects of sleep deprivation // Sleep 1972. – Karger Publishers, 1973. – P. 185–191.
4. Pflug B. The effect of sleep deprivation on depressed patients // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 1976. – Vol. 53. – №2. – P. 148–158.

5. Voss A., Kind H. Ambulante behandlung endogener depression durch Schlafentzug // Schweiz Rundsch Med. – 1974. – Vol. 63. – P. 564–565.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Krysta K. et al. Sleep and inflammatory markers in different psychiatric disorders // Journal of Neural Transmission. – 2017. – Vol. 124. – №1. – P. 179–186.
10. Finan P. H. et al. Partial sleep deprivation attenuates the positive affective system: effects across multiple measurement modalities // Sleep. – 2017. – Vol. 40. – №1.
11. Wirz- Justice A., Benedetti F. Perspectives in affective disorders: Clocks and sleep // European Journal of Neuroscience. – 2020. – Vol. 51. – №1. – P. 346–365.
12. Coryell W., Clayton P. J. Bipolar Illness // The Medical Basis of Psychiatry. – Springer, New York, NY, 2016. – P. 53–78.
13. Caskey T. J. What Is the Role of Non-pharmacotherapy in the Treatment of Depression with Cardiovascular Disease? – University of Bridgeport, 2019.
14. Ozdemir P. G., Atilla E. A Supportive Therapeutic and Diagnostic Modality: Sleep Deprivation // Sleep and Hypnosis (Online). – 2017. – Vol. 19. – №3. – P. 78–79.
15. Hu B. et al. Meta-analysis of the effects of sleep deprivation on depression in patients and animals // bioRxiv. – 2020.
16. 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.

17. 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.

18. Dallaspazia S. et al. Chronotype influences response to antidepressant chronotherapeutics in bipolar patients // *Chronobiology International*. – 2018. – Vol. 35. – №9. – P. 1319–1325.

19. Dallaspazia S., van Jaarsveld A. Antidepressant chronotherapeutics in a group of drugs free outpatients // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 241. – P. 118–121.

20. Kleeblatt J. et al. Efficacy of off- label augmentation in unipolar depression: a systematic review of the evidence // *European Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 27. – №5. – P. 423–441.

21. Danilenko K. V. et al. A 6- day combined wake and light therapy trial for unipolar depression // *Journal of affective disorders*. – 2019. – Vol. 259. – P. 355–361.

22. Geoffroy P. A., Yeim S. *Chronobiology and Treatment in Depression // Understanding Depression*. – Springer, Singapore, 2018. – P. 123–141.

23. Yoon R. S. Y., Ravindran N., Ravindran A. Complementary and Alternative Therapies for Treatment- Resistant Depression: A Clinical Perspective // *Complex Clinical Conundrums in Psychiatry*. – Springer, Cham, 2018. – P. 123–142.

24. Vargas I., Lopez- Duran N. The cortisol awakening response after sleep deprivation: Is the cortisol awakening response a «response» to awakening or a circadian process? // *Journal of Health Psychology*. – 2017. – P. 1359105317738323.

25. Krause A. J. et al. The sleep- deprived human brain // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2017. – Vol. 18. – №7. – P. 404.

26. Watling J. et al. Sleep loss and affective functioning: more than just mood // *Behavioral sleep medicine*. – 2017. – Vol. 15. – №5. – P. 394–409.

27. Simor P. et al. Eveningness is associated with poor sleep quality and negative affect in obsessive- compulsive disorder // *Journal of Behavioral Addictions*. – 2018. – Vol. 7. – №1. – P. 10–20.

28. Winokur A. *Sleep Disorders and Mental Health, An Issue of Psychiatric Clinics of North America, E- Book*. – Elsevier Health Sciences, 2016. – Vol. 38. – №4.

29. Kumari V., Ettinger U. Controlled sleep deprivation as an experimental medicine model of schizophrenia: An update // *Schizophrenia Research*. – 2020.
30. Dallaspezia S., Benedetti F. Sleep in other psychiatric disorders // *Oxford Textbook of Sleep Disorders*. – 2017. – P. 451.
31. Feng P. et al. Sleep deprivation affects fear memory consolidation: bi- stable amygdala connectivity with insula and ventromedial prefrontal cortex // *Social cognitive and affective neuroscience*. – 2018. – Vol. 13. – №2. – P. 145–155.
32. El- Solh A. A. Management of nightmares in patients with posttraumatic stress disorder: current perspectives // *Nature and Science of Sleep*. – 2018. – Vol. 10. – P. 409.
33. Tobaldini E. et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 74. – P. 321–329.
34. 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.
35. Nita D. A., Weiss S. K. Sleep and Epilepsy // *Sleep in Children with Neurodevelopmental Disabilities*. – Springer, Cham, 2019. – P. 227–240.
36. Keir L. H. M., Breen D. P. New awakenings: current understanding of sleep dysfunction and its treatment in Parkinson's disease // *Journal of Neurology*. – 2020. – Vol. 267. – №1. – P. 288–294.
37. Waters F. et al. Severe sleep deprivation causes hallucinations and a gradual progression toward psychosis with increasing time awake // *Frontiers in psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 303.
38. Sawant N. S., Thakurdesai A. Case report: Sleep deprivation presenting as acute psychosis // *Indian Journal of Case Reports*. – 2018. – P. 142–143.
39. Dopieraia E. et al. Factors connected with the efficacy of total sleep deprivation with sleep phase advance in treatment- resistant depression // *Age (years)*. – 2016. – Vol. 46. – P. 14.

40. Rantamäki T., Kohtala S. Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects // *Pharmacological Reviews*. – 2020. – Vol. 72. – №2. – P. 439–465.

41. Wu J. C., Bunney B. G. Sleep deprivation therapy: A rapid-acting antidepressant // *Sleep and Psychosomatic Medicine*. – 2017. – P. 295.

42. Humpston C. et al. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis // *Journal of affective disorders*. – 2020. – Vol. 261. – P. 91–102.

43. 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.

44. Goldschmied J. R. The Effects of Sleep Manipulation on Emotional Processing and Mood. – 2016.

45. Machado-Vieira R., Henter I. D., Zarate Jr C. A. New targets for rapid antidepressant action // *Progress in neurobiology*. – 2017. – Vol. 152. – P. 21–37.

46. Gottlieb J. F. et al. The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology // *Bipolar disorders*. – 2019. – Vol. 21. – №8. – P. 741–773.

47. Tamm S. et al. Effects of partial sleep deprivation on emotional contagion in humans: a combined fMRI and EMG study in young and older individuals. – 2020.

48. Skorucak J. et al. Response to chronic sleep restriction, extension, and total sleep deprivation in humans: adaptation or preserved sleep homeostasis? // *Sleep*. – 2018.

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

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

51. Vogel G. W. A review of REM sleep deprivation // *Archives of General Psychiatry*. – 1975. – Vol. 32. – №6. – P. 749–761.

52. Grözinger M., Kögel P., Röschke J. Effects of REM sleep awakenings and related waking paradigms on the ultradian sleep cycle and the symptoms in depression // *Journal of psychiatric research*. – 2002. – T. 36. – №5. – P. 299–308.
53. Genzel L. et al. Slow wave sleep and REM sleep awakenings do not affect sleep dependent memory consolidation // *Sleep*. – 2009. – Vol. 32. – №3. – P. 302–310.
54. Bovy L., Dresler M., Weber F. D. Sleep spindles and cognition in depression. – 2017.
55. Lia M. M. The Advantages of Substitution of REM Sleep Stages with Waking Episodes to Perform REM Sleep Reduction // *EC Neurology*. – 2019. – Vol. 11. – P. 400–407
56. Schilgen B., Tölle R. Partial sleep deprivation as therapy for depression // *Archives of General Psychiatry*. – 1980. – Vol. 37. – №3. – P. 267–271.
57. Winkler D. et al. Usage of therapeutic sleep deprivation: a survey in psychiatric hospitals in Austria, Germany, and Switzerland // *Behavioral sleep medicine*. – 2018.
58. Kilic E. K., Caliyurt O. Triple Chronotherapy for Bipolar Depression: A Case Report // *Turk Psikiyatri Dergisi*. – 2019. – Vol. 30. – №3. – P. 220.
59. Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker R. H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? // *Biological psychiatry*. – 1999. – Vol. 46. – №4. – P. 445–453.
60. Joiner W. J. The neurobiological basis of sleep and sleep disorders // *Physiology*. – 2018. – T. 33. – №5. – P. 317–327.
61. Khalifeh A.H. The effect of chronotherapy on depressive symptoms: Evidence-based practice // *Saudi medical journal*. – 2017. – Vol. 38. – №5. – P. 457.
62. Giedke H., Geilenkirchen R., Hauser M. The timing of partial sleep deprivation in depression // *Journal of affective disorders*. – 1992. – Vol. 25. – №2. – P. 117–128.

63. Kurczewska E. et al. Treatment-resistant depression: neurobiological correlates and the effect of sleep deprivation with sleep phase advance for the augmentation of pharmacotherapy // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2020. – P. 1–12.

64. Merritt D. L. Chronotype preference, partial sleep deprivation, and executive functions performance throughout the wake-cycle. – 2016.

65. Veasey S. C. Sleep Deprivation // *Review of Sleep Medicine E-Book*. – 2017. – P. 110.

66. Landsness E. C. et al. Antidepressant effects of selective slow wave sleep deprivation in major depression: a high-density EEG investigation // *Journal of psychiatric research*. – 2011. – Vol. 45. – №8. – P. 1019–1026.

67. Tang Q. et al. A systematic review for the antidepressant effects of sleep deprivation with repetitive transcranial magnetic stimulation // *BMC psychiatry*. – 2015. – Vol. 15. – №1. – P. 282.

68. 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.

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

70. DeVlyder J. Sleep as an underused target for rapid response in the treatment of depression and suicidal ideation // *Health & Social Work*. – 2016. – Vol. 41. – №3. – P. 211–211.

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

72. Honma A. et al. Effect of acute total sleep deprivation on plasma melatonin, cortisol and metabolite rhythms in females // *European Journal of Neuroscience*. – 2020. – T. 51. – №1. – P. 366–378.

73. Gold M. S., Carman J. S. Thyroid failure and clinical misdiagnosis // *Advances in Psychopharmacology: Improving Treatment Response*. – 2018. – P. 19.

74. Berent D. Depression: Correlations with Thyroid Hormones in Major Depressive Disorder // Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy. – Springer, New Delhi, 2016. – P. 357–363.

75. Enache D., Pariante C. M., Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue // Brain, behavior, and immunity. – 2019. – Vol. 81. – P. 24–40.

76. Woelfer M. et al. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder // Neuroscience. – 2019. – Vol. 403. – P. 93–110.

77. Kopschina Feltes P. et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy // Journal of Psychopharmacology. – 2017. – Vol. 31. – №9. – P. 1149–1165.

78. Crooks K. E. et al. The Impact of Sleep Deprivation and Stress Reactivity on Interleukin-6. – 2019.

79. Agorastos A. et al. Relations of combat stress and posttraumatic stress disorder to 24-h plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 levels and circadian rhythmicity // Psychoneuroendocrinology. – 2019. – Vol. 100. – P. 237–245.

80. Kennedy J. M. Effects of sleep deprivation on immune function via cortisol and catecholamines. – Boston University, 2016.

81. 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.

82. Irwin M. R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health // Nature Reviews Immunology. – 2019. – T. 19. – №11. – C. 702–715.

83. Cross N., Dang-Vu T. T. Imaging of the Sleep-Disordered Brain // Handbook of Behavioral Neuroscience. – Elsevier, 2019. – Vol. 30. – P. 569–591.

84. Arslan A. Application of Neuroimaging in the Diagnosis and Treatment of Depression // Understanding Depression. – Springer, Singapore, 2018. – P. 69–81.

85. Brown E. C. et al. Metabolic activity in subcallosal cingulate predicts response to deep brain stimulation for depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2020. – P. 1–8.

86. Baudry A. et al. Multifaceted regulations of the serotonin transporter: impact on antidepressant response // *Frontiers in neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 91.

87. Kragh M. et al. Predictors of response to combined wake and light therapy in treatment-resistant inpatients with depression // *Chronobiology international*. – 2018. – Vol. 35. – №9. – P. 1209–1220.

88. Lee H. J. Circadian misalignment and bipolar disorder // *Chronobiology in Medicine*. – 2019. – Vol. 1. – №4. – P. 132–136.

89. McCarthy M. J. et al. Chronotype and cellular circadian rhythms predict the clinical response to lithium maintenance treatment in patients with bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 44. – №3. – P. 620–628.

90. Gottlieb J. F., Terman M. Outpatient triple chronotherapy for bipolar depression: case report // *Journal of Psychiatric Practice®*. – 2012. – Vol. 18. – №5. – P. 373–380.

91. 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.

92. Stern S. et al. Prediction of Response to Drug Therapy in Psychiatric Disorders // *Focus*. – 2019. – Vol. 17. – №3. – P. 294–307.

93. 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.

94. Timtim S., Welsh D. K. Circadian Rhythm Disorders and Chronotherapy for Mood Disorders // *Sleep Medicine and Mental Health*. – Springer, Cham, 2020. – P. 189–210.

95. Dijk D. J., Landolt H. P. Sleep physiology, circadian rhythms, waking performance and the development of sleep- wake therapeutic // *Sleep- Wake Neurobiology and Pharmacology*. – 2019. – P. 441–481.

96. Zanos P. et al. Convergent mechanisms underlying rapid antidepressant action // *CNS drugs*. – 2018. – Vol. 32. – №. 3. – p. 197–227.
97. de Montigny C., Chaput Y., Blier P. Lithium Augmentation of Antidepressant // *New Concepts in Depression*. – 2017. – P. 144.
98. Dell’Osso L. et al. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts // *Neuropsychiatric disease and treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1687.
99. Garbazza C., Benedetti F. Genetic factors affecting seasonality, mood, and the circadian clock // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 481.
100. Brown W. A. *Lithium: A Doctor, a Drug, and a Breakthrough*. – Liveright Publishing, 2019.
101. Caliyurt O., Guducu F. Partial sleep deprivation therapy combined with sertraline affects subjective sleep quality in major depressive disorder // *Sleep Medicine*. – 2005. – Vol. 6. – №6. – P. 555–559.
102. Benedetti F. et al. Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 19. – №3. – P. 240–245.
103. Smith G. S. et al. Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression // *American Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – №. 5. P. 683–689.
104. Smeraldi E. et al. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression: a placebo- controlled trial // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 20. – №4. – P. 380–385.
105. Kuhs H. et al. Repeated sleep deprivation once versus twice a week in combination with amitriptyline // *Journal of affective disorders*. – 1998. – Vol. 47. – №1–3. – P. 97–103.
106. Bump G. M. et al. Accelerating response in geriatric depression: a pilot study combining sleep deprivation and paroxetine // *Depression and Anxiety*. – 1997. – Vol. 6. – №3. – P. 113–118.

107. Kuhs H. et al. Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study // *Journal of affective disorders*. – 1996. – Vol. 37. – №1. – P. 31–41.

108. Leibenluft E. et al. A clinical trial of sleep deprivation in combination with antidepressant medication // *Psychiatry Research*. – 1993. – Vol. 46. – №3. – P. 213–227.

109. Shelton R. C., Loosen P. T. Sleep deprivation accelerates the response to nortriptyline // *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 1993. – Vol. 17. – №1. – P. 113–123.

110. Kasper S. et al. Therapeutic sleep deprivation and antidepressant medication in patients with major depression // *European Neuropsychopharmacology*. – 1991. – Vol. 1. – №2. – P. 107–111.

111. Kasper S. et al. Response to total sleep deprivation before and during treatment with fluvoxamine or maprotiline in patients with major depression- results of a double- blind study // *Pharmacopsychiatry*. – 1990. – Vol. 23. – №03. – P. 135–142.

112. 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.

113. 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.

114. Tseng P. T. et al. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: A meta- analytic study // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26. – №6. – P. 1037–1047.

115. Geoffroy P. A. et al. Efficacy of light therapy versus antidepressant drugs, and of the combination versus monotherapy, in major depressive episodes: A systematic review and meta- analysis // *Sleep medicine reviews*. – 2019. – Vol. 48. – P. 101213.

116. Campbell P. D., Miller A. M., Woesner M. E. Bright Light Therapy: Seasonal Affective Disorder and Beyond // *The Einstein journal of biology and medicine: EJBM*. – 2017. – Vol. 32. – P. E13.
117. Zhou T. et al. Clinical efficacy, onset time and safety of bright light therapy in acute bipolar depression as an adjunctive therapy: a randomized controlled trial // *Journal of affective disorders*. – 2018. – Vol. 227. – P. 90–96.
118. Echizenya M. et al. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders // *Journal of affective disorders*. – 2013. – Vol. 144. – №1–2. – P. 28–33.
119. Voderholzer U. Sleep deprivation and antidepressant treatment // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2003. – Vol. 5. – №4. – p. 366.
120. Wirz-Justice A. et al. Chronotherapeutics (light and wake therapy) in affective disorders // *Psychological medicine*. – 2005. – Vol. 35. – №7. – P. 939–944.
121. Dallspezia S., Benedetti F. Sleep deprivation as a therapy in psychiatry // *Sleep Deprivation and Disease*. – Springer, New York, NY, 2014. – P. 77–87.
122. del Carmen Cano-Lozano M. et al. Efectos terapéuticos de la privación de sueño en la depresión // *International Journal of Clinical and Health Psychology*. – 2003. – Vol. 3. – №3. – P. 541–563.
123. Colombo C. et al. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction // *Psychiatry research*. – 2000. – Vol. 95. – №1. – P. 43–53.
124. Ringel B. L., Szuba M. P. Potential mechanisms of the sleep therapies for depression // *Depression and Anxiety*. – 2001. – Vol. 14. – №1. – P. 29–36.
125. Benedetti F., Colombo C. Sleep deprivation in mood disorders // *Neuropsychobiology*. – 2011. – Vol. 64. – №3. – P. 141–151.
126. Cunningham J. E. A. Investigating Chronotherapeutic Interventions for the Treatment of Depression. – 2018.
127. Wehr T. A. et al. 48-hour sleep-wake cycles in manic-depressive illness: naturalistic observations and sleep deprivation experiments // *Archives of general psychiatry*. – 1982. – Vol. 39. – № 5. – P. 559–565.

128. Colombo C. et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression // *Psychiatry research*. – 1999. – Vol. 86. – №3. – P. 267–270
129. Benedetti F. et al. Sleep phase advance and lithium to sustain the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression: new findings supporting the internal coincidence model? // *Journal of psychiatric research*. – 2001. – Vol. 35. – №6. – P. 323–329.
130. Boerlin H. L. et al. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study // *The Journal of clinical psychiatry*. – 1998.
131. Henry C. et al. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2001. – Vol. 62. – №4. – P. 249–255.
132. Wirz-Justice A. et al. Chronotherapeutics for Affective Disorders: A Clinician's Manual for light and Wake therapy // *Annals of Clinical Psychiatry*. – 2010. – Vol. 22. – №1. – P. 67.
133. Azeemi S. T. Y. et al. The mechanistic basis of chromotherapy: Current knowledge and future perspectives // *Complementary therapies in medicine*. – 2019. – Vol. 46. – P. 217–222.
134. Wehr T. A. Sleep-loss as a possible mediator of diverse causes of mania // *The British Journal of Psychiatry*. – 1991. – Vol. 159. – №4. – P. 576–578.
135. Bernardi G. et al. Neural and behavioral correlates of extended training during sleep deprivation in humans: evidence for local, task-specific effects // *Journal of neuroscience*. – 2015. – Vol. 35. – №11. – P. 4487–4500.
136. Gujar N. et al. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31. – №12. – P. 4466–4474.
137. Bosch O. G. et al. Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110. – №48. – P. 19597–19602.

138. Bollettini I. et al. Disruption of white matter integrity marks poor antidepressant response in bipolar disorder // *Journal of affective disorders*. – 2015. – Vol. 174. – P. 233–240.
139. Benedetti F., Smeraldi E. Neuroimaging and genetics of antidepressant response to sleep deprivation: implications for drug development // *Current pharmaceutical design*. – 2009. – Vol. 15. – №22. – P. 2637–2649.
140. Smith G. S. et al. Glucose metabolic response to total sleep deprivation, recovery sleep, and acute antidepressant treatment as functional neuroanatomic correlates of treatment outcome in geriatric depression // *The American journal of geriatric psychiatry*. – 2002. – Vol. 10. – №5. – P. 561–567.
141. Ben Simon E. et al. Tired and misconnected: A breakdown of brain modularity following sleep deprivation // *Human brain mapping*. – 2017. – Vol. 38. – №6. – P. 3300–3314.
142. Sankar A. et al. A systematic review and meta-analysis of the neural correlates of psychological therapies in major depression // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2018. – Vol. 279. – P. 31–39.
143. Wu G. R. et al. Opposite subgenual cingulate cortical functional connectivity and metabolic activity patterns in refractory melancholic major depression // *Brain imaging and behavior*. – 2020. – Vol. 14. – №2. – P. 426–435.
144. Drevets W. C., Bogers W., Raichle M. E. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism // *European Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 12. – №6. – P. 527–544.
145. Tong X. et al. MicroRNA -598 inhibits the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells by directly targeting ZEB2 // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2018. – Vol. 16. – №6. – P. 5417–5423.
146. Elliott R. et al. The neural basis of mood-congruent processing biases in depression // *Archives of general psychiatry*. – 2002. – Vol. 59. – №7. – P. 597–604.

147. Drevets W. C., Price J. L., Furey M. L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression // *Brain structure and function*. – 2008. – Vol. 213. – №1–2. – P. 93–118.

148. Nord C. L. et al. The neural basis of hot and cold cognition in depressed patients, unaffected relatives, and low- risk healthy controls: an fMRI investigation // *Journal of Affective Disorders*. – 2020.

149. Rupprechter S. et al. Abnormal reward valuation and event- related connectivity in unmedicated major depressive disorder // *Psychological medicine*. – 2020. – P. 1–9.

150. Benedetti F. et al. Neural and genetic correlates of antidepressant response to sleep deprivation: a functional magnetic resonance imaging study of moral valence decision in bipolar depression // *Archives of General Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – №2. – P. 179–187.

151. Benedetti F. et al. Chronotherapeutics in a psychiatric ward // *Sleep medicine reviews*. – 2007. – Vol. 11. – №6. – P. 509–522.

152. Boonstra T. W. et al. Effects of sleep deprivation on neural functioning: an integrative review // *Cellular and molecular life sciences*. – 2007. – Vol. 64. – №7–8. – P. 934.

153. Parekh P. K. et al. Altered GluA1 (Gria1) function and accumbal synaptic plasticity in the Clock Δ 19 model of bipolar mania // *Biological psychiatry*. – 2018. – Vol. 84. – №11. – P. 817–826.

154. Chen Q. et al. Neonatal DEX exposure leads to hyperanxious and depressive- like behaviors as well as a persistent reduction of BDNF expression in developmental stages // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2020. – Vol. 527. – №1. – P. 311–316.

155. Faraguna U. et al. A causal role for brain- derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep // *Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28. – №15. – P. 4088–4095.

156. Çınar R. K. et al. Transient changes in inflammatory and oxidative stress markers with total sleep deprivation // *Sleep and Biological Rhythms*. – 2016. – Vol. 14. – №4. – P. 387–396.
157. Hoekstra M. M. B. et al. Cold- inducible RNA- binding protein (CIRBP) adjusts clock- gene expression and REM- sleep recovery following sleep deprivation // *Elife*. – 2019. – Vol. 8. – P. e43400.
158. Lee S. et al. Involvement of BDNF/ERK signaling in spontaneous recovery from trimethyltin- induced hippocampal neurotoxicity in mice // *Brain research bulletin*. – 2016. – Vol. 121. – P. 48–58.
159. Liu W. X. et al. Regulation of glutamate transporter 1 via BDNF- TrkB signaling plays a role in the anti- apoptotic and antidepressant effects of ketamine in chronic unpredictable stress model of depression // *Psychopharmacology*. – 2016. – Vol. 233. – №3. – P. 405–415.
160. Björkholm C., Monteggia L. M. BDNF- a key transducer of antidepressant effects // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 102. – P. 72–79.
161. Amidfar M. et al. Effect of co- administration of memantine and sertraline on the antidepressant- like activity and brain- derived neurotrophic factor (BDNF) levels in the rat brain // *Brain Research Bulletin*. – 2017. – Vol. 128. – P. 29–33.
162. Kishi T. et al. Brain- derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta- analyses // *Frontiers in psychiatry*. – 2018. – Vol. 8. – P. 308.
163. Enomoto S. et al. Activated brain- derived neurotrophic factor/TrkB signaling in rat dorsal and ventral hippocampi following 10- day electroconvulsive seizure treatment // *Neuroscience Letters*. – 2017. – Vol. 660. – P. 45–50.
164. Eckert A. et al. The link between sleep, stress and BDNF // *European Psychiatry*. – 2017. – Vol. 41. – №S1. – P. S282- S282.
165. Li X. et al. Leptin increases expression of 5-HT_{2B} receptors in astrocytes thus enhancing action of fluoxetine on the depressive behavior induced by sleep deprivation // *Frontiers in psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – P. 734.

166. Giacobbo B. L. et al. Could BDNF be involved in compensatory mechanisms to maintain cognitive performance despite acute sleep deprivation? An exploratory study // *International Journal of Psychophysiology*. – 2016. – Vol. 99. – P. 96–102.

167. Benedetti F. et al. Stem Cell Factor (SCF) is a putative biomarker of antidepressant response // *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. – 2016. – Vol. 11. – №2. – P. 248–258.

168. Cullen T., Thomas G., Wadley A. Sleep deprivation: Cytokine and neuroendocrine effects on perception of effort // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2020. – Vol. 52. – №4. – P. 909–918.

169. Porkka-Heiskanen T. et al. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness // *Science*. – 1997. – Vol. 276. – №5316. – P. 1265–1268.

170. Leenaars C. H. C. et al. Intracerebral adenosine during sleep deprivation: a meta-analysis and new experimental data // *Journal of circadian rhythms*. – 2018. – Vol. 16.

171. Basheer R. et al. Sleep deprivation upregulates A1 adenosine receptors in the rat basal forebrain // *Neuroreport*. – 2007. – Vol. 18. – №18. – P. 1895–1899.

172. Elmenhorst D. et al. Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor density in the rat brain // *Brain research*. – 2009. – Vol. 1258. – P. 53–58.

173. Elmenhorst D. et al. Sleep deprivation increases A1 adenosine receptor binding in the human brain: a positron emission tomography study // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – №9. – P. 2410–2415.

174. Elmenhorst D. et al. Recovery sleep after extended wakefulness restores elevated A1 adenosine receptor availability in the human brain // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114. – №16. – P. 4243–4248.

175. Elmenhorst E. M. et al. Cognitive impairments by alcohol and sleep deprivation indicate trait characteristics and a potential role for adenosine A1 receptors // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 115. – №31. – P. 8009–8014.

176. Burnstock G. Purinergic signalling and neurological diseases: an update // *CNS & Neurological Disorders- Drug Targets (Formerly Current Drug Targets- CNS & Neurological Disorders)*. – 2017. – Vol. 16. – №3. – P. 257–265.

177. Nilsson G. et al. Intrinsic brain connectivity after partial sleep deprivation in young and older adults: results from the Stockholm Sleepy Brain study // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7. – №1. – P. 1–12.

178. 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.

179. Poleszak E. et al. Antidepressant- Like Activity of Typical Antidepressant Drugs in the Forced Swim Test and Tail Suspension Test in Mice Is Augmented by DMPX, an Adenosine A2A Receptor Antagonist // *Neurotoxicity research*. – 2019. – Vol. 35. – №2. – P. 344–352.

180. Chennaoui M. et al. Leukocyte expression of type 1 and type 2 purinergic receptors and pro- inflammatory cytokines during total sleep deprivation and/or sleep extension in healthy subjects // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 240.

181. Carey L. M., Rice R. J., Prus A. J. The Neurotensin NTS1 Receptor Agonist PD149163 Produces Antidepressant- Like Effects in the Forced Swim Test: Further Support for Neurotensin as a Novel Pharmacologic Strategy for Antidepressant Drugs // *Drug Development Research*. – 2017. – Vol. 78. – №5. – P. 196–202.

182. Serchov T. et al. Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive- like behavior via induction of Homer1a // *Neuron*. – 2015. – Vol. 87. – №3. – P. 549–562.

183. Jakobsen J. C. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta- analysis and Trial Sequential Analysis // *BMC psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – №1. – P. 58.

184. Ebert D., Berger M. Neurobiological similarities in antidepressant sleep deprivation and psychostimulant use: a psychostimulant theory of antidepressant sleep deprivation // *Psychopharmacology*. – 1998. – Vol. 140. – №1. – P. 1–10.

185. Ru Q. et al. Withdrawal from chronic treatment with methamphetamine induces anxiety and depression-like behavior in mice // *Psychiatry Research*. – 2019. – Vol. 271. – P. 476–483.
186. Koob G. F. et al. *Psychostimulants*. – Academic Press, 2020. – Vol. 2.
187. Gompf H. S., Anaclet C. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control // *Current Opinion in Physiology*. – 2020. – Vol. 15. – P. 143–151.
188. Ballesteros- Yáñez I. et al. The role of adenosine receptors in psychostimulant addiction // *Frontiers in pharmacology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 985.
189. Menon J. M. L. et al. Brain Microdialysate Monoamines in Relation to Circadian Rhythms, Sleep, and Sleep Deprivation- a Systematic Review, Network Meta-analysis, and New Primary Data // *Journal of circadian rhythms*. – 2019. – Vol. 17.
190. da Costa Daniele T. M. et al. Effects of exercise on depressive behavior and striatal levels of norepinephrine, serotonin and their metabolites in sleep-deprived mice // *Behavioural brain research*. – 2017. – Vol. 332. – P. 16–22.
191. Bellesi M. et al. Region-specific dissociation between cortical noradrenaline levels and the sleep/wake cycle // *Sleep*. – 2016. – Vol. 39. – №1. – P. 143–154.
192. Kempadoo K. A. et al. Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113. – №51. – P. 14835–14840.
193. Peever J., Fuller P. M. The Biology of REM sleep // *Current Biology*. – 2017. – Vol. 27. – №22. – P. R1237–R1248.
194. Jones B. E. Neuroanatomical, neurochemical, and neurophysiological bases of waking and sleeping // *Oxford Textbook of Sleep Disorders*. – 2017. – P. 23.
195. Cirelli C., Tononi G. Effects of sleep and waking on the synaptic ultrastructure // *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. – 2020. – Vol. 375. – №1799. – P. 20190235.
196. Tomioka H. et al. Studies on Tryptophan Metabolites in Patients of Major Monopolar Depression // *Melatonin*. – Intech Open, 2020.

197. Kohtala S. et al. Rapid- acting antidepressants: Shared neuropharmacological mechanisms. – 2019; Léger D. et al. Slow- wave sleep: From the cell to the clinic // *Sleep medicine reviews*. – 2018. – Vol. 41. – P. 113–132.
198. Henter I. D., de Sousa R. T., Zarate Jr C. A. Glutamatergic modulators in depression // *Harvard review of psychiatry*. – 2018. – Vol. 26. – №6. – P. 307.
199. Haroon E., Miller A. H., Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42. – №1. – P. 193–215.
200. Cruceanu C. et al. Dysregulation of the glutamatergic receptors after antidepressant treatment in human neural progenitor cells // *Molecular Psychiatry*. – 2017. – Vol. 22. – №9. – P. 1228–1229.
201. Stafford J. et al. AMPA receptor translocation and phosphorylation are induced by transcranial direct current stimulation in rats // *Neurobiology of Learning and Memory*. – 2018. – Vol. 150. – P. 36–41.
202. Ceprian M., Fulton D. Glial cell AMPA receptors in nervous system health, injury and disease // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20. – №10. – P. 2450.
203. Holz A. et al. Enhanced mGlu5 signaling in excitatory neurons promotes rapid antidepressant effects via AMPA receptor activation // *Neuron*. – 2019. – Vol. 104. – №2. – P. 338–352.
204. van Calker D. et al. Recent insights into antidepressant therapy: distinct pathways and potential common mechanisms in the treatment of depressive syndromes // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 88. – P. 63–72.
205. Pazini F. L. et al. Creatine, similar to ketamine, counteracts depressive- like behavior induced by corticosterone via PI3K/Akt/mTOR pathway // *Molecular neurobiology*. – 2016. – Vol. 53. – №10. – P. 6818–6834.
206. Hashimoto K. Rapid antidepressant activity of ketamine beyond NMDA receptor // *The NMDA receptors*. – Humana Press, Cham, 2017. – P. 69–81.
207. Ficek J. et al. Molecular profile of dissociative drug ketamine in relation to its rapid antidepressant action // *BMC genomics*. – 2016. – Vol. 17. – №1. – P. 1–11.

208. S Wohleb E. et al. Molecular and cellular mechanisms of Rapid- acting antidepressants ketamine and scopolamine // *Current neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 15. – №1. – P. 11–20.

209. Borrie S. C. et al. Cognitive dysfunctions in intellectual disabilities: the contributions of the Ras- MAPK and PI3K-AKT-mTOR pathways // *Annual review of genomics and human genetics*. – 2017. – Vol. 18. – P. 115–142.

210. Chaki S., Koike H., Fukumoto K. Targeting of Metabotropic Glutamate Receptors for the Development of Novel Antidepressants // *Chronic Stress*. – 2019. – Vol. 3. – P. 2470547019837712.

211. Abdallah C. G. et al. Metabotropic glutamate receptor 5 and glutamate involvement in major depressive disorder: a multimodal imaging study // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. – 2017. – Vol. 2. – №5. – P. 449–456.

212. Lener M. S. et al. Glutamate and gamma- aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine // *Biological psychiatry*. – 2017. – Vol. 81. – №10. – P. 886–897.

213. Nasehi M. et al. The fluctuations of metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGluR5) in the Amygdala in fear conditioning model of male Wistar rats following sleep deprivation, reverse circadian and napping // *Journal Pre- proofs*. – 2020.

214. Weigend S. et al. Dynamic changes in cerebral and peripheral markers of glutamatergic signaling across the human sleep- wake cycle // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42. – №11. – P. zsz161.

215. Elmenhorst D. et al. Circadian variation of metabotropic glutamate receptor 5 availability in the rat brain // *Journal of sleep research*. – 2016. – Vol. 25. – №6. – P. 754–761.

Анцыборов Андрей Викторович – 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
