

Расстройства сна как возможный биологический маркер депрессии и эффективности ее терапии посредством транскраниальной магнитной стимуляции

А.Г. Манасевич, Э.Э. Цукарзи, С.Н. Мосолов

Московский НИИ психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ.

Отсутствие объективных методов диагностики депрессивных состояний, а также надежных показателей эффективности антидепрессивной терапии и качества ремиссии диктует необходимость поиска нейробиологических маркеров. Для решения этой задачи может оказаться полезным изучение роли расстройств сна при аффективной патологии. В статье представлено описание основных нарушений сна при депрессии, даны их полисомнографические характеристики, проанализированы вероятные общие патофизиологические механизмы возникновения расстройств сна и депрессивной симптоматики. Также описаны вероятные биотипы депрессии, выделенные на основании различных нейробиологических характеристик, в том числе профилей сна. Кроме того, выполнен обзор исследований влияния транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) на сон у здоровых добровольцев, у лиц, страдающих бессонницей, и у пациентов с депрессией. Дальнейшее изучение воздействия ТМС на картину сна при депрессии представляется перспективным в поиске биологических маркеров эффективности метода, которые позволили бы персонализировать его применение и тем самым повысить его эффективность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: депрессия, расстройства сна, хронобиология, полисомнография, биотипы депрессии, транскраниальная магнитная стимуляция

КОНТАКТ: dr.manasevich@gmail.com

Введение

Нарушение сна является практически облигатным симптомом депрессии, что делает важным изучение их взаимосвязи не только на клиническом, но и на нейробиологическом уровне [1]. В этой связи к началу 1980-х годов было проведено большое число полисомнографических исследований у больных аффективными расстройствами [2]. Было установлено, что более 90 % пациентов отмечают проблемы со сном, которые подтверждаются полисомнографически [3]. При этом примерно у 2/3 пациентов, страдающих депрессией, отмечается инсомния, в то время как у 15 % наблюдается гиперсомния [4, 5]. Кроме того, высокая эффективность депривации сна в лечении депрессии также наглядно демонстрирует убедительную связь между сном и регуляцией настроения.

Целью данного обзора является анализ исследований, посвященных изучению роли и механизмов развития расстройств сна при депрессии. Особое внимание уделено исследованиям транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) при депрессиях; дизайн этих исследований включал полисомнографический анализ.

Нейробиологические основы взаимосвязи нарушений сна и депрессии

Нарушения сна, сопровождающие депрессию, могут как предшествовать ее развитию, так и возникать непосредственно во время депрессивной фазы или являться следствием перенесенной депрессии [6]. По имеющимся данным, расстройства сна

примерно в 40 % случаев предшествуют развитию депрессии, а в 22 % случаев возникают одновременно с развитием собственно депрессивной симптоматики [7]. Более того, установлено, что появление упорной бессонницы в течение двух и более недель у пациентов с рекуррентной депрессией может свидетельствовать о начале депрессивного эпизода, а наличие инсомнии в анамнезе является существенным прогностическим фактором развития депрессии в будущем [8].

У пациентов с депрессией отмечается ряд аномалий как медленного (ортодоксального или non-REM), так и быстрого (парадоксального или REM) сна. К ним относятся:

- 1) уменьшение продолжительности и процентной доли легкого (неглубокого) и дельта-сна;
- 2) увеличение продолжительности первого периода быстрого сна;
- 3) сокращение латентного периода REM – времени, прошедшего от начала сна до возникновения первой фазы парадоксального сна;
- 4) увеличение плотности REM – количества быстрых движений глаз (БДГ) за единицу времени.

Предполагается, что уменьшение латентного периода быстрого сна связано с такими симптомами депрессии, как ранние утренние пробуждения, ангедония, безынициативность и потеря аппетита [3]. Отметим, что в большинстве полисомнографических исследований имелись методологические погрешности. В частности, техническая проблема установления латентного периода REM-фазы объясняется несогласованностью в определении начала сна, первой REM-фазы, а также неоднозначным мнением о том, нужно ли вычитать из первого периода медленного сна время пробуждений [9]. В длительном исследовании

Lauer et al. было обнаружено, что с возрастом латентный период парадоксального сна сокращался у всех обследуемых, и у пациентов, страдающих депрессией, его продолжительность не отличалась от таковой у людей из контрольной группы [10]. Это обуславливает необходимость учитывать возраст как важный фактор при анализе латентного периода REM-сна, что не было сделано во многих ранних работах.

В том же исследовании было выявлено, что у пациентов с депрессией в сравнении со здоровыми исследуемыми плотность быстрого сна в отличие от латентного периода REM-фазы выше во всех возрастных группах. Кроме того, эти закономерности выявлялись и у родственников пациентов [11]. Вместе с тем различий по показателям латентного периода и общей продолжительности быстрого сна за ночь у депрессивных пациентов и контролем выявлено не было. Эти наблюдения согласовываются и с данными другого исследования, в котором авторы также высказывают предположение, что лучшим маркером депрессии является увеличение плотности парадоксального сна, а не длительность латентного периода или общая продолжительность REM-сна [12]. Отметим, что в отдельных исследованиях эти закономерности подтверждения не находят: у здоровых родственников пациентов с депрессией выявляется увеличение плотности REM-фазы и уменьшение латентного периода парадоксального сна, особенно если у самих пациентов укорочен латентный период REM-сна, а также увеличено общее время быстрого сна и уменьшена доля медленного сна [13].

Отметим, что движения глаз во время REM-фазы распределены во времени неслучайно – вспышки частых быстрых движений глаз (фазовый компонент быстрого сна) чередуются с длительными периодами редких изолированных эпизодов движений глаз (тонический компонент быстрого сна). Foster et al. высказали предположение о том, что фазовая активность и плотность REM-фазы являются объективными показателями нарушения работы центральной нервной системы, т.е. органической природы депрессии [14]. При использовании марковского математического анализа при оценке фазовой активности REM-фазы выявлено, что увеличение плотности парадоксального сна при депрессии обусловлено тенденцией к увеличению продолжительности фазового компонента REM, в то время как тонический компонент REM имеет одинаковую продолжительность у пациентов с депрессией и представителей контрольной группы [15].

Рассмотрим возможные механизмы возникновения указанных нарушений сна при депрессиях в концепциях основных патофизиологических теорий развития депрессивных расстройств.

Дисбаланс нейромедиаторов

В 1972 г., до включения серотонина в число нейромедиаторов, участвующих в патогенезе депрессии, было высказано предположение о том, что причиной депрессии является дисбаланс ацетилхолина и норадреналина [16]. Несколько позже была представлена моноаминергическая-холинергическая гипотеза формирования инсомнии при депрессии [17].

Высказывалось мнение, что характерные для «большой депрессии» полисомнографические изменения могут быть связаны с уменьшением подавления REM-сна или со снижением порога наступления REM-сна [1, 18]. В настоящее время предполагается, что регулирование фазы быстрого сна в значительной мере зависит от баланса между тормозящими влияниями на парадоксальный сон REM-off норадренергических нейронов голубого пятна и серотонинергических нейронов дорсального ядра шва с одной стороны и активирующими влияниями REM-on холинергических нейронов в покрывке моста головного мозга, а именно в lateral dorsal tegmental и pedunculopontine tegmental nuclei – с другой [19]. Это согласуется с предположением о дисбалансе между серотином и ацетилхолином вследствие аномальной активности холинергических рецепторов в парабрахиальной области моста как причины увеличения продолжительности фазового компонента REM-сна при депрессии [15]. Также о моноамино-ацетилхолиновом дисбалансе может свидетельствовать повышенная активность лимбических и передних паралимбических структур, наблюдаемая на ПЭТ во время парадоксального сна при депрессии [20].

Искусственные изменения уровней нейромедиаторов в экспериментальных исследованиях также свидетельствовали о сильном воздействии моноаминов на сон. Например, угнетение синтеза норадреналина у здоровых субъектов приводило к уменьшению латентного периода REM-сна и гиперсомнии, а в одном из исследований это также вызвало подавленное настроение [2]. Прием за 5 ч до сна безтриптофанового аминокислотного напитка, снижающего уровень серотонина в мозге, группой из 11 здоровых добровольцев, не имеющих депрессий в семейном анамнезе, приводил к увеличению продолжительности быстрого сна и уменьшению его латентного периода [21]. В экспериментальных исследованиях также демонстрировалось выраженное влияние на сон и ацетилхолина. При инфузионном введении антихолинэстеразного препарата физостигмина пациентам с депрессией и здоровым добровольцам повышение уровня ацетилхолина сопровождалось временным сокращением латентного периода REM-сна и увеличением его плотности, что особенно явно было выражено в группе больных депрессией [22, 23]. Кроме того, применение холинергического агониста RS 86 у здоровых лиц с депрессиями в семейном анамнезе легче индуцировало сокращение латентного периода парадоксального сна, чем у людей без наследственной отягощенности [24].

По всей видимости, при терапии антидепрессантами эффект подавления парадоксального сна в виде увеличения латентного периода REM и/или уменьшения общей продолжительности REM-сна за ночь связан именно с воздействием на дисбаланс моноаминов и ацетилхолина. Возможно, подавление быстрого сна обусловлено усилением моноаминергической передачи и/или блокадой мускариновых рецепторов [25].

Известно, что характерные для депрессии нейрофизиологические изменения, выявляемые при ЭЭГ- и полисомнографических исследованиях, со-

храняются у пациентов и в состоянии ремиссии. В частности, это касается восстановления характеристик быстрого сна. У пациентов с депрессией, находившихся в течение нескольких лет в ремиссии на поддерживающей терапии, отмечалась нормализация латентного периода парадоксального сна и процентной доли REM-фазы за весь период ночного сна, однако плотность REM-сна нормализовалась лишь временно, а затем возвратилась к прежним значениям [3, 26].

Вероятно, не только медикаментозное лечение депрессии, но и депривация сна также влияет на моноамино-ацетилхолиновый баланс. В исследовании J. Adrien указывалось, что серотониновая система играет важную роль в антидепрессивном эффекте депривации сна, при которой быстро снижается чувствительность 5-HT_{1A}-рецепторов, тем самым увеличивая уровень серотонина [27]. Считается, что этот же механизм лежит в основе действия ингибиторов моноаминоксидазы и селективных ингибиторов захвата серотонина, однако при депривации сна эффект наступает существенно быстрее. Тот факт, что антидепрессанты способны предотвратить рецидив после депривации сна, также позволяет предполагать у них общий механизм действия. По-видимому, инсомния, так часто сопровождающая депрессивные эпизоды, является защитной реакцией организма, приводящей к компенсаторному усилению серотониновой трансмиссии. Согласно этой гипотезе, депрессивная симптоматика возникает, когда этот компенсаторный механизм уже не может в достаточной степени препятствовать развитию болезненного процесса.

Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси

Одним из наиболее известных маркеров развития депрессии является дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), которая опосредует нейроэндокринный ответ на стресс [28, 29]. В наблюдениях Gold & Chrousos было отмечено сильное сходство между нейробиологией стрессового ответа и депрессией [29]. Считается, что при возникновении страха в ответ на какую-либо опасность происходит выброс норадреналина и кортиколиберина (кортикотропин-релизинг-гормона), опосредованно стимулирующего продукцию кортизола. Норадреналин и кортизол воздействуют на префронтальную кору, придавая негативную эмоциональную окраску получаемому опыту, изменяя процесс познания на прогнозирование худшего результата и вызывая пролонгирование реакции страха. По имеющимся данным, примерно у 50% больных депрессией наблюдаются признаки дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, а именно повышенный уровень кортиколиберина, гиперкортизолемиа и/или аномальный ответ на дексаметазоновую пробу [31]. Причиной указанных отклонений может являться гиперактивность ГГАС, преодолевающая глюкокортикоидный механизм отрицательной обратной связи, направленный на торможение

стрессового ответа, или резистентность к глюкокортикоидам [30].

По всей видимости, ГГАС играет также значительную роль в регуляции сна [32]. Предполагается, что перевозбуждение ЦНС вследствие повышенной активности ГГАС при депрессии приводит к уменьшению общего времени сна, и особенно глубокого медленноволнового дельта-сна (III и IV стадии). Результаты нейровизуализационных исследований у пациентов с депрессиями также свидетельствовали о повышенной активности ЦНС во время сна. В работе Germain et al. с помощью ПЭТ было обнаружено, что при засыпании и начале медленного сна у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми людьми отмечается повышенный уровень метаболизма глюкозы в левой миндалине, передней поясной извилине, мозжечке, парагиппокампальной коре, веретенообразной извилине, а также в теменной, височной, затылочной и особенно лобной коре [33, 34], причем уровень метаболизма в этих областях мозга соответствовал таковому в период бодрствования.

Высокие уровни кортизола при дексаметазоновой пробе также коррелировали с пониженной эффективностью сна и сокращенным легким и глубоким медленноволновым сном [35]. Однако отметим, что отсутствие подавления дексаметазоном продукции кортизола часто встречается и у здоровых людей, поэтому дексаметазоновую пробу нельзя использовать в качестве достоверного диагностического маркера депрессии [36, 37].

По имеющимся данным, экспериментальное медикаментозное воздействие на ГГАС также оказывало выраженное влияние на медленный сон. Так, в исследовании Friess et al. пульсовое введение кортиколиберина здоровым добровольцам вызывало у них сокращение глубокого медленноволнового сна и связанное с этим уменьшение общей продолжительности сна [38], а антагонист кортиколибериновых рецепторов первого подтипа – NBI 30775 улучшал сон у пациентов с депрессией, увеличивая продолжительность глубокого медленноволнового сна и повышая тем самым эффективность сна [39].

Кроме того, имеются данные о некоторых изменениях в функционировании ГГАС при депривации сна. В исследовании Vgontzas et al. было установлено снижение секреции кортизола после полной депривации сна на последующий 24-часовой период и особенно на время последующего восстановительного сна [40].

Добавим, что, вероятно, ГГАС также может оказывать влияние на синтез моноаминов, находясь в реципрокных отношениях с серотонином и норадреналином по механизму положительной обратной связи. Кроме того, глюкокортикоиды и минералокортикоиды могут влиять на транскрипцию генов, в том числе и ответственных за выработку моноаминов [41]. На основании этого можно предположить, что дисрегуляция ГГАС опосредованно способна оказать дестабилизирующий эффект на баланс моноаминов и ацетилхолина, регулирующий, как указывалось выше, парадоксальный сон.

Дефицит нейротрофинов

Нейротрофины — агенты, способствующие регенерации нейронов в ЦНС. Решающее значение для нейротрофиновой гипотезы депрессии имеет цАМФ-элемент (CREB) — фактор, который регулирует транскрипцию множества генов, в том числе гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF) — нейротрофина, регулирующего развитие, выживаемость, поддержание функционирования и пластичность нейронов [42].

В исследовании Karege F. et al. установлено, что уровень сывороточного мозгового нейротрофического фактора в группе лиц, страдающих депрессией, ниже, чем в контрольной группе, причем концентрация BDNF отрицательно коррелировала с тяжестью депрессивной симптоматики [43]. Неспецифическое снижение уровня BDNF обуславливает общие объемные изменения коры головного мозга при депрессии. Эта потеря в объеме коррелирует с продолжительностью депрессивных эпизодов [44].

По всей видимости, дефицит нейротрофинов также имеет важное значение и в формировании расстройств сна при депрессии.

В 1982 г. Vorbély была предложена двухпроцессная модель сна при депрессии, которая описывала взаимодействие двух ключевых факторов:

1) процесс С — циркадианный ритм, определяющий наступление сна;

2) процесс S — процесс накопления в течение бодрствования неких агентов «потребности во сне» и расходование их во время сна.

Также было высказано предположение, что расходование этих агентов во время сна отражается как на продолжительности медленного сна, так и на общем времени сна в целом [45].

Предполагается, что при депрессии наблюдается дефицит процесса S, в результате чего потребность во сне не накапливается должным образом в течение дня. По имеющимся данным, при депрессиях наблюдается уменьшение продолжительности медленного сна по сравнению с контрольными данными во всех возрастных группах [2]. Уменьшение накопления потребности во сне в течение дня может объяснить увеличение латентности сна, недостаточную глубину сна, ранние пробуждения и укорочение латентного периода REM-фазы в последующем ночном сне, которые наблюдаются у пациентов с депрессией [45]. В поддержку этой концепции свидетельствует тот факт, что депривация сна, приводящая к улучшению настроения и уменьшению подавленности, вызывает укорочение латентного периода сна, увеличение эффективности сна и улучшение медленного сна, что согласуется с гипотезой о повышенном накоплении агентов процесса S в период депривации сна [3].

Вероятным физиологическим субстратом «потребности во сне» (процесса S) считается аденозин — пуриновый нуклеозид, который может влиять на экспрессию нейротрофических факторов [18]. Рецепторы аденозина вовлечены в нейропротективное и нейротрофическое действие глиальных клеток, имеющих важное значение для нейрональной устойчивости к патологическим воздействиям воз-

буждающих нейротрансмиттеров [46]. У крыс при депривации сна было обнаружено увеличение уровня внеклеточного аденозина, а также уровня мРНК A1-аденозиновых рецепторов в базальных отделах переднего мозга [47]. Taishi et al. было установлено, что 8-часовая депривация сна у крыс вызывала значительное увеличение нескольких факторов пластичности, в том числе BDNF [48]. Через 2 ч сна происходило восстановление уровней данных соединений до исходных значений. Влияние депривации сна на синтез аденозина и нейротрофинов согласуется с моделью ремиссии и рецидива депрессии в ответ на полную депривацию сна, а изменение восприимчивости к аденозину является одним из возможных механизмов развития нейродегенеративных проявлений депрессии и ее воздействия на медленный сон.

На основании сказанного можно предположить, что существует тесная связь между анатомо-физиологическими системами, контролирующими как сон, так и настроение, а расстройства сна являются не просто проявлениями депрессии, а важной частью общего патологического церебрального процесса [49, 50]. Это свидетельствует о необходимости проведения терапии, обладающей не только антидепрессивным эффектом, но и способной улучшить качество сна и нормализовать его структуру [51, 52]. Для достижения этой цели важно учитывать роль и характер расстройств сна в классификации депрессивных состояний. Вероятно, это будет способствовать выделению биологических подтипов депрессии, что, возможно, позволит сделать проводимую терапию депрессий более персонализированной и эффективной.

Хронобиологические подтипы депрессии

Предпринималось множество попыток классификации депрессий на основании различных патофизиологических характеристик или биотипов. Одним из таких подходов является выделение различных хронобиологических подтипов депрессий [53, 54].

По всей видимости, совершенно различными по ряду биологических показателей являются меланхолическая и атипичная депрессии. Имеется связь меланхолической депрессии с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и норадренергической систем, а также миндалины мозга. Кроме того, меланхолическая депрессия вызывает дисфункцию 5-HT_{1A}-рецепторов, усиливающую по механизму обратной связи гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системой. Атипичные депрессии, напротив, связаны с пониженной активностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и гипофункции норадренергической и серотониновой систем [55, 56].

Имеются данные и о различиях профилей сна при меланхолических и атипичных депрессиях [57]. Только у пациентов с меланхолическим подтипом неизменно наблюдается «типичный» паттерн сна: низкая эффективность сна, дефицит медленноволнового сна и повышение доли REM-сна. Эти данные

согласуются с повышенной активностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, повышенной возбудимостью ЦНС и моноаминовым дисбалансом. У пациентов с атипичной депрессией отмечается уменьшение дельта-волн в первом периоде медленного сна, что, возможно, объясняется выраженной корреляцией между уровнем серотонина и медленноволновым сном [58]. В работе Kaplan & Harvey было высказано предположение, что связь атипичной депрессии с гиперсомнией, вероятно, является следствием пониженной активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [59]. Также ими был описан характерный, по их мнению, для атипичной депрессии паттерн сна: увеличение общего времени сна с чрезмерной сонливостью и частыми эпизодами дремоты в дневное время и выраженной бессонницей в ночные часы.

Таким образом, исследование сна имеет потенциальную пользу в дифференциации меланхолической и атипичной депрессий. Однако не у всех пациентов обнаруживаются только эти два подтипа. Лишь примерно 30 % больных страдают чисто меланхолической формой и 12 % – чисто атипичной формой. Остальные 58 % пациентов страдают депрессиями иных подтипов либо у них отмечается меняющаяся или смешанная симптоматика [60]. Все это определяет необходимость проведения новых исследований, направленных на дальнейшую разработку биологической классификации депрессий, в том числе и на основании различных профилей сна.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон

Помимо изучения аномалий сна различных биологических подтипов депрессивных состояний представляет интерес исследование динамики нарушений сна у больных депрессией при использовании различных терапевтических методик, что, возможно, будет способствовать определению хронобиологических маркеров эффективности антидепрессивной терапии.

Терапевтические подходы к лечению депрессии включают в себя применение нелекарственных методов терапии, прежде всего так называемых методов стимуляции мозга. Среди них особый интерес представляют возможности применения различных методик ТМС – метода бессудорожной локальной стимуляции мозга. ТМС топически индуцирует электромагнитное поле, что позволяет деполяризовать кортикальные нейроны в зоне воздействия и связанных с ней областях [61]. В настоящее время ТМС используется в психиатрии и неврологии в первую очередь для лечения депрессии [62], а также других расстройств, таких как посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения и т. п. Эффективность ТМС при депрессиях была подтверждена в большом количестве контролируемых исследований [63–65]. При этом обращает на себя внимание малое количество исследований с использованием методов нейровизуализационной и функциональной диагностики.

Между тем, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению взаимосвязи депрессивной симптоматики и расстройств сна, имеется очень мало исследований влияния ТМС на сон как у здоровых добровольцев, так и у лиц, страдающих идиопатическими нарушениями сна или рекуррентной депрессией.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон здоровых добровольцев

В полисомнографическом исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что на фоне проведения высокочастотной ТМС откладывалось наступление первой эпохи парадоксального сна в среднем на 17 мин ($102,6 \pm 22,5$ мин против $85,7 \pm 18,8$ мин, $p < 0,02$) и увеличивалась продолжительность цикла nonREM-REM ($109,1 \pm 11,4$ мин против $101,8 \pm 13,2$ мин, $p < 0,012$) [66]. Полученные данные соответствуют результатам, наблюдаемым после фармакологического и электросудорожного лечения депрессии. На основании этого авторы исследования сделали вывод, что влияние ТМС на циркадианные и ультрадианные ритмы, возможно, способствует ее антидепрессивному действию. Это предположение согласовывалось и с результатами ряда других работ.

В исследовании на здоровых добровольцах после применения цТМС частотой 5 Гц происходило значительное увеличение медленноволновой активности в последующем сне [67], а в исследовании Massimini et al. после направленных на область вертекса (сенсомоторную кору) разрядов ТМС во время второй стадии сна возникала ЭЭГ-картина медленных волн четвертой стадии сна [68].

Совсем иные результаты были получены в работе Graf et al. [69]. В исследовании приняли участие восемь здоровых мужчин в возрасте от 21 до 25 лет, не страдающих расстройствами сна. Проводились две сессии с недельным интервалом, каждая из которых состояла из адаптационной ночи с предшествующей имитационной ТМС, и экспериментальной ночи, перед которой в формате перекрестного испытания проводилась цТМС частотой 20 Гц на левую ДЛПФК (дорсолатеральной префронтальной коры) или имитационная ТМС. Параметры стимуляции были одинаковы для всех участников исследования: проводилось 40 трейнов продолжительностью по 2 с, каждый с интервалом между трейнами 28 с (итого 1600 импульсов за процедуру). Интенсивность стимуляции составляла 90 % значения моторного порога. ТМС осуществлялась за 80 мин до выключения света. ЭЭГ бодрствования регистрировалась дважды – за 30 мин до начала и через 30 мин после окончания сеанса цТМС, продолжительность каждой записи составляла 10 мин. Кроме того, с 23.00 до 07.00 проводилась полисомнография. Согласно результатам исследования, цТМС вызывала небольшое сокращение I стадии сна (в относительных и абсолютных единицах) на протяжении всей ночи, а также некоторое увеличение IV стадии первого периода медленного сна. Другие параметры сна суще-

ственно не изменились. Также цТМС левой ДЛПФК не изменила топографию спектров мощности ЭЭГ бодрствования после стимуляции, ЭЭГ первого периода медленного сна и всего ночного сна в целом. Исследователями был сделан вывод об отсутствии значимого влияния ТМС на сон у молодых мужчин после единичной процедуры цТМС с указанными параметрами. При этом возможными причинами получившихся результатов были названы чрезмерная фокальность стимуляции, неспособная вызвать выявляемые изменения на ЭЭГ, а также недостаточная для инициирования долгосрочных изменений ЭЭГ длительность и интенсивность стимуляции, изменение картины сна, вызванное дискомфортом в связи с наложением электродов, и малый размер выборки.

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон у лиц, страдающих бессонницей

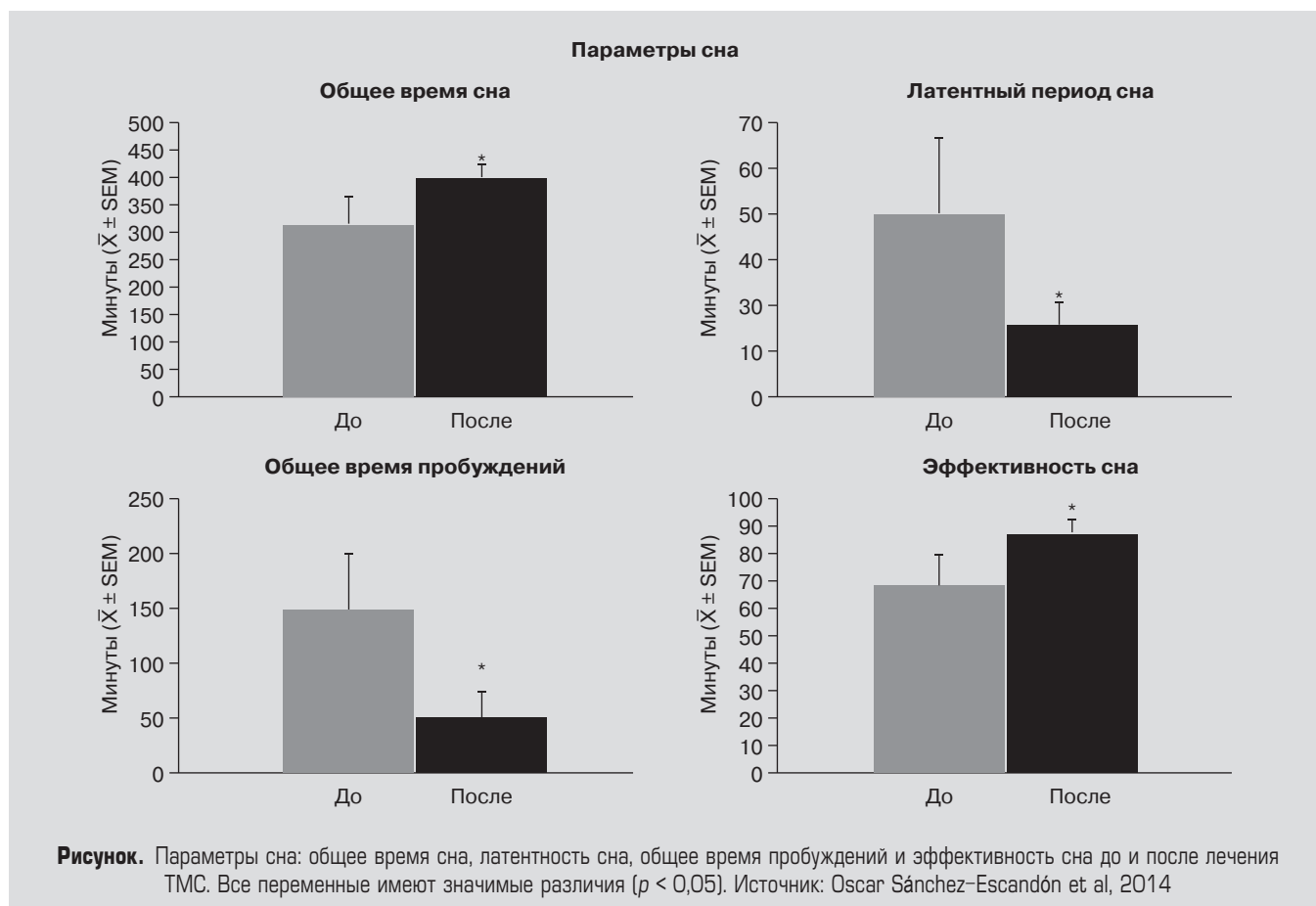
У пациентов, страдающих первичной идиопатической инсомнией, нередко встречаются коморбидные расстройства аффективного спектра: у 21 % имеются симптомы депрессии, а у 13 % – генерализованной тревоги [70]. Кроме того, как и при депрессиях, в лечении бессонницы ТМС также демонстрировала высокую эффективность. В другом исследовании была обнаружена существенная нормализация показателей сна у пациентов с инсомнией: после 10-днев-

ного курса 15-минутных процедур медленноволновой ТМС – увеличилась эффективность и общее время сна, а также уменьшились латентный период сна и общее время пробуждений (см. рисунок). Количество эпизодов пробуждения значимо не изменилось [71].

Отметим, что увеличение общей продолжительности сна в данном исследовании не было связано с увеличением какой-то одной фазы сна. Все они увеличились пропорционально, что выгодно отличает ТМС от современных фармакологических средств лечения бессонницы. Большинство снотворных препаратов увеличивают общую продолжительность сна лишь за счет фазы легкого сна, что приводит к низкому качеству сна, а также к дневной сонливости [72, 73].

Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на сон у лиц, страдающих депрессией

В исследовании Rosenquist et al., посвященном влиянию ТМС, направленной на проекцию области левой ДЛПФК, на сон при лечении фармакорезистентной депрессии не было обнаружено значимого положительного или отрицательного действия ТМС на расстройства сна между основной и плацебо-группами [74]. Также между группами не было выявлено существенной разницы в частоте остаточной



бессонницы. Однако это исследование основывалось на субъективных жалобах без оценки полисомнографических параметров сна.

Saeki et al. выявили локальное увеличение дельта-активности во II, III и IV стадиях сна в точке F3 во время первой половины курса (5 сеансов) высокочастотной (20 Гц) цТМС области левой ДЛПФК [75]. В остальных стадиях сна, а также в иных полосах частот изменений не отмечалось. Кроме того, во второй половине курса ТМС указанного увеличения дельта-активности также не наблюдалось. Авторы исследования выдвинули гипотезу, что увеличение дельта-активности во время первых пяти процедур нормализовало процесс S, после чего происходило восстановление саморегуляции сна. Также необходимо отметить, что, несмотря на наличие отчетливого антидепрессивного эффекта ТМС, не было обнаружено корреляций между редукцией депрессивной симптоматики и изменениями на ЭЭГ во время ночного сна. Это может быть связано с открытым дизайном исследования, малым размером выборки, невысоким исходным уровнем депрессии по шкале Гамильтона и наличием в схеме лечения у каждого пациента бензодиазепинов, которые могут оказывать влияние на медленный сон [76].

Pellicciari et al. провели исследование, посвященное оценке эффективности ТМС у пациентов с большим депрессивным расстройством и изучению влияния ТМС на структуру сна [77]. В нем принимали участие 10 пациентов с терапевтически резистентной депрессией, которым последовательно проводилось 10 сеансов ежедневной двусторонней ТМС с низкочастотной стимуляцией (1 Гц) правой ДЛПФК и высокочастотной стимуляцией (10 Гц) левой ДЛПФК. Клинические и нейрофизиологические эффекты были оценены соответственно посредством шкалы Гамильтона и путем сравнения структуры сна и ночной ЭЭГ до и после процедур ТМС. Среди недостатков данного исследования необходимо отметить его открытый дизайн и отсутствие группы сравнения с имитационной ТМС, а также небольшой размер выборки и наличие сопутствующей лекарственной терапии. После курса ТМС не было обнаружено значимых изменений в макроструктуре сна, однако в микроструктуре было выявлено снижение альфа-активности во время REM-сна, что коррелировало с положительным терапевтическим эффектом. Не было выявлено существенного влияния на латентный период и продолжительность быстрого сна — параметры, изменение которых часто описывалось при сравнении пациентов с депрессией и здоровых людей [78]. Авторами исследования было высказано предположение, что указанные макроструктурные нарушения сна являются стабильной характеристикой депрессивного расстройства. Результаты других исследований также свидетельствуют, что некоторые параметры сна остаются неизменными даже после курса медикаментозной [26, 79, 80], нелекарственной [81] и комбинированной терапии депрессий [78].

Многие авторы связывают депрессию с пониженным метаболизмом левой префронтальной области коры больших полушарий, а также кортикальной гипоактивностью [82, 83]. В нескольких исследованиях сообщалось, что маркером этой дисрегуляции могло

служить усиление альфа-ритма, поскольку между его выраженностью и нейрональной активностью имеется обратная зависимость [84–88]. Это позволило Pellicciari et al. высказать предположение, что подавление альфа-ритма, наблюдаемое во время REM-сна в их исследовании, обусловлено увеличением возбудимости коры и кортикальной активности в левой префронтальной области под воздействием высокочастотной ТМС. Это также соотносится с работами других авторов [89, 90] и соответствует гипотезе о том, что ТМС изменяет и настраивает корковые осцилляторы, регулируя внутренние церебральные ритмы и восстанавливая нормальное функционирование мозга [91]. Аналогичное изменение альфа-ритма во время парадоксальной фазы отмечалось после депривации сна [92, 93]. В этой связи Pellicciari et al. предложили рассмотреть подавление альфа-ритма как биологический маркер ингибирующего воздействия на парадоксальный сон, подобно тому как дельта-активность представляет собой известный показатель гомеостаза медленного сна [94].

Заключение

Нарушения сна сопровождают многие психические расстройства, однако особенно явно они выражены при депрессиях. Отчетливую связь между сном и регуляцией настроения доказывает высокая эффективность при депрессиях депривации сна. В настоящее время основными нарушениями сна, сопровождающими депрессию, принято считать уменьшение продолжительности и процентной доли легкого и дельта-сна, увеличение продолжительности первого периода быстрого сна, сокращение латентного периода REM-сна и увеличение плотности REM-фазы. Эти аномалии сна, по всей видимости, связаны с той же патологией нервной системы, которая вызывает и депрессивную симптоматику. Дисфункция моноаминовой, гипоталамо-гипофизарной и нейротрофиновой систем наблюдается как при депрессии, так и при нарушениях сна [95]. Вероятно, регулирование фазы быстрого сна в значительной мере зависит от баланса между тормозящими и активирующими влияниями на парадоксальный сон норадреналина, серотонина и ацетилхолина. Дисбаланс этих нейромедиаторов при депрессии вызывает выраженные нарушения структуры сна. Кроме того, эти отклонения усиливаются, по всей видимости, из-за гиперактивности ГГАС, характерной для депрессии и оказывающей существенное влияние особенно на медленный сон. Помимо этого дефицит нейротрофинов, наблюдаемый при депрессии, возможно, обуславливает и сокращение продолжительности процесса S, вызывая уменьшение как медленного, так и общего времени сна. Тесная взаимосвязь между регуляцией сна и настроения делает полисомнографию полезной для понимания патофизиологии депрессий, однако эта методика мало используется в клинической практике. Более широкое применение полисомнографических исследований могло бы приблизить нас к пониманию патологического процесса, происходящего в мозге во время депрессии. Кроме того, возможно, это позволило бы выделить биологи-

ческие маркеры различных подтипов депрессии. Так, в настоящее время выделяют отличные друг от друга меланхолический и атипичный биотипы депрессии с различными фенотипическими проявлениями, патофизиологическими механизмами и профилями сна [96]. Исходя из вышесказанного можно предположить, что для различных биологических подтипов депрессии будут эффективны и разные терапевтические подходы, в том числе различающиеся по аппликации катушек, частоте и характеру импульсов методики ТМС.

Между тем, влияние на сон эффективного в отношении депрессии метода ТМС изучено мало. В исследованиях влияния цТМС на сон здоровых добровольцев отмечалось некоторое увеличение продолжительности медленного и сокращение продолжительности быстрого сна, что, однако, не было подтверждено в работе Graf et al. В исследовании, посвященном изучению эффективности ТМС в лечении бессонницы, было обнаружено увеличение эффективности и общего времени сна, а также уменьшение латентного периода сна и общего времени пробуждений. Известны лишь три работы, посвященных изучению влияния цТМС на сон у лиц с депрессией, при этом во всех работах представлены крайне не-

однозначные результаты. В одном из исследований вообще не было обнаружено значимого влияния ТМС на сон, в другом было выявлено локальное увеличение дельта-активности во II, III и IV стадиях сна в точке F3 только во время первой половины курса процедур, при этом не отмечалось выраженной связи между антидепрессивным эффектом ТМС и полисомнографическими изменениями. В третьем исследовании было выявлено коррелировавшее с положительным терапевтическим эффектом снижение альфа-активности во время REM-сна. Представленные исследования единичны, но и они имели, как правило, открытый дизайн, малую выборку и не сравнивались с плацебо. Кроме того, различались и сама методика проведения процедур, продолжительность курса, интенсивность стимуляции и пр., не говоря уже об отсутствии стандартизации в полисомнографических и электроэнцефалографических исследованиях. Этим, скорее всего, и объясняется противоречивость полученных результатов. Изучение влияния ТМС на расстройство сна при депрессиях представляется также перспективным в поиске биологических маркеров эффективности ТМС, которые позволят персонализировать его применение и тем самым повысить его эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A. et al. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis // *Arch Gen Psychiatry*. – 1992. – Vol. 49, No. 8. – P. 651–668.
2. Gillin J.C., Sitaram N., Wehr T. et al. Sleep and affective illness // Post R.M., Ballenger J.C., eds. *Neurobiology of Mood Disorders*. – Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1984. – P. 157–189.
3. Reynolds C.F., Kupfer D.J. Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987 // *Sleep*. – 1987. – Vol. 10, No. 3. – P. 199–215.
4. Buysse D.J. Psychiatric disorders associated with disturbed sleep and circadian rhythm // Available at: www.webscience.org/sleepandhealth/buysse.html [accessed: 12.09.2006].
5. Rodin J., McAvay G., Timko C. A longitudinal study of depressed mood and sleep disturbances in elderly adults // *J Gerontol.* – 1988. – Vol. 43, No. 2. – P. 45–53.
6. Staner L., Luthringer R., Le Bon O. Sleep disturbances in affective disorders // Pandi-Perumal S.R., Monti J.M., eds. *Clinical Pharmacology of Sleep*. – Basel: Birkhauser Verlag, 2006. – P. 101–124.
7. Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders // *J. Psychiatr. Res.* – 2003. – Vol. 37, No. 1 – P. 9–15.
8. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults // *Biol Psychiatry*. – 1996. – Vol. 39, No. 6. – P. 411–418.
9. Knowles J.B., MacLean A.W., Cairns J. Definitions of REM latency: Some comparisons with particular reference to depression // *Biol Psychiatry*. – 1982. – Vol. 17, No. 9. – P. 993–1002.
10. Lauer C.J., Riemann D., Wiegand M. et al. From early to late adulthood. Changes in EEG sleep of depressed patients and healthy volunteers // *Biol Psychiatry*. – 1991. – Vol. 29, No. 10. – P. 979–993.
11. Lauer C.J., Schreiber W., Holsboer F. et al. In quest of identifying vulnerability markers for psychiatric disorders by all-night polysomnography // *Arch Gen Psychiatry*. – 1995. – Vol. 52, No. 2. – P. 145–153.
12. Wichniak A., Riemann D., Kiemen A. et al. Comparison between eye movement latency and REM sleep parameters in major depression // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neuroscience*. – 2000. – Vol. 250, No. 1. – P. 48–52.
13. Giles D.E., Kupfer D.J., Roffwarg H.P. et al. Polysomnographic parameters in first-degree relatives of unipolar probands // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 27, No. 2. – P. 127–136.
14. Foster F.G., Coble P., McPartland R.J. Rapid eye movement sleep density. An objective indicator in severe medical-depressive syndromes // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1976. – Vol. 33, No. 9. – P. 1119–1123.
15. Douglass A.B., Benson K., Hill E.M. et al. Markovian analysis of phasic measures of REM sleep in normal, depressed, and schizophrenic subjects // *Biol. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31, No. 6. – P. 542–559.

16. Janowsky D.S., Risch S.C., Gillin J.C. Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 1983. – Vol. 7, Iss. 2-3. – P. 297-307.
17. McCarley R.W. REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms // *Am J Psychol*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 565-570.
18. Kupfer D.J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease // *Biol Psychiatry*. – 1976. – Vol. 11, No. 2. – P. 159-174.
19. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nat Rev Neurosci*. – 2002. – Vol. 3, No. 8. – P. 591-605.
20. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61, No. 7. – P. 695-702.
21. Bhatti T., Gillin J.C., Seifritz E. et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 1. – P. 52-59.
22. Sitaram N., Mendelson W.B., Wyatt R.J. et al. The time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep // *Brain Res*. – 1977. – Vol. 122, No. 3. – P. 562-567.
23. Sitaram N., Nurnberger J.I., Gershon E.S. et al. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 571-576.
24. Lauer C.J., Modell S., Schreiber W. et al. Prediction of the development of a first major depressive episode with a rapid eye movement sleep induction test using the cholinergic agonist RS 86 // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 356-357.
25. Staner L., Luthringer R., Macher J.-P. Effects of antidepressant drugs on sleep EEG in patients with Major Depression // *CNS Drugs*. – 1999. – Vol. 11, No. 1. – P. 49-60.
26. Kupfer D.J., Ehlers C.L., Frank E., Grochocinski V.J., McEachran A.B., Buhari A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment // *Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 34, No. 10. – P. 781-793.
27. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression // *Sleep Med Rev*. – 2002. – Vol. 6, No. 5. – P. 341-351.
28. Baghai T.C., Möller H.J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and nonpharmacological treatment options for major depression // *Curr Pharm Des*. – 2006. – Vol. 12, No. 4. – P. 503-515.
29. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 11 (2). – С. 29-40.
30. Gold P.W., Chrousos G.P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs. low CRH/NE states // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7, No. 3. – P. 254-275.
31. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34, No. 1. – P. 13-25.
32. van Reeth O., Weibel L., Spiegel K. et al. Interactions between stress and sleep: From basic research to clinical situations // *Sleep Med Rev*. – 2000. – Vol. 4, No. 2. – P. 201-219.
33. Germain A., Nofzinger E.A., Kupfer D.J. et al. Neurobiology of non-REM sleep in depression: Further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 10. – P. 1856-1863.
34. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, No. 4. – P. 387-396.
35. Hubain P.P., Staner L., Dramaix M. et al. The dexamethasone suppression test and sleep electroencephalogram in nonbipolar major depressed inpatients: A multivariate analysis // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 3. – P. 220-229.
36. Oei T.I. The dexamethasone suppression test as a variable in clinical diagnosis and research: A review // *J R Soc Med*. – 1988. – Vol. 81, No. 1. – P. 31-33.
37. Delgado P.L. Neurobiological basis of depression // *Advances in Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 1. – P. 161-214.
38. Friess E., Wiedemann K., Steiger, A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man // *Adv Neuroimmunol*. – 1995. – Vol. 5, No. 2. – P. 111-125.
39. Held K., Künzel H., Ising M. et al. Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression // *J Psychiatr Res*. – 2004. – Vol. 38, No. 2. – P. 129-136.
40. Vgontzas A.N., Mastorakos G., Bixler E.O. et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: Potential clinical applications // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1999. – Vol. 51, No. 2. – P. 205-215.
41. Wolkowitz O.M., Reus V.I. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: New models of the pathophysiology and treatment of depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 4, No. 3. – P. 98-102.
42. Vaidya V.A., Duman R.S. Depression – emerging insights from neurobiology // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 57. – P. 61-79.
43. Karege F., Perret G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res*. – 2002. – Vol. 109, No. 2. – P. 143-148.
16. Janowsky D.S., Risch S.C., Gillin J.C. Adrenergic-cholinergic balance and the treatment of affective disorders // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 1983. – Vol. 7, Iss. 2-3. – P. 297-307.
17. McCarley R.W. REM sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms // *Am J Psychol*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 565-570.
18. Kupfer D.J. REM latency: A psychobiologic marker for primary depressive disease // *Biol Psychiatry*. – 1976. – Vol. 11, No. 2. – P. 159-174.
19. Pace-Schott E.F., Hobson J.A. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks // *Nat Rev Neurosci*. – 2002. – Vol. 3, No. 8. – P. 591-605.
20. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61, No. 7. – P. 695-702.
21. Bhatti T., Gillin J.C., Seifritz E. et al. Effects of a tryptophan-free amino acid drink challenge on normal human sleep electroencephalogram and mood // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 1. – P. 52-59.
22. Sitaram N., Mendelson W.B., Wyatt R.J. et al. The time-dependent induction of REM sleep and arousal by physostigmine infusion during normal human sleep // *Brain Res*. – 1977. – Vol. 122, No. 3. – P. 562-567.
23. Sitaram N., Nurnberger J.I., Gershon E.S. et al. Cholinergic regulation of mood and REM sleep: Potential model and marker of vulnerability to affective disorder // *Am J Psychiatry*. – 1982. – Vol. 139, No. 5. – P. 571-576.
24. Lauer C.J., Modell S., Schreiber W. et al. Prediction of the development of a first major depressive episode with a rapid eye movement sleep induction test using the cholinergic agonist RS 86 // *J Clin Psychopharmacol*. – 2004. – Vol. 24, No. 3. – P. 356-357.
25. Staner L., Luthringer R., Macher J.-P. Effects of antidepressant drugs on sleep EEG in patients with Major Depression // *CNS Drugs*. – 1999. – Vol. 11, No. 1. – P. 49-60.
26. Kupfer D.J., Ehlers C.L., Frank E., Grochocinski V.J., McEachran A.B., Buhari A. Persistent effects of antidepressants: EEG sleep studies in depressed patients during maintenance treatment // *Biol Psychiatry*. – 1994. – Vol. 34, No. 10. – P. 781-793.
27. Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression // *Sleep Med Rev*. – 2002. – Vol. 6, No. 5. – P. 341-351.
28. Baghai T.C., Möller H.J., Rupprecht R. Recent progress in pharmacological and nonpharmacological treatment options for major depression // *Curr Pharm Des*. – 2006. – Vol. 12, No. 4. – P. 503-515.
29. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoj depressii (obzor) // *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11 (2). – С. 29-40.
30. Gold P.W., Chrousos G.P. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs. low CRH/NE states // *Mol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 7, No. 3. – P. 254-275.
31. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al. Neurobiology of depression // *Neuron*. – 2002. – Vol. 34, No. 1. – P. 13-25.
32. van Reeth O., Weibel L., Spiegel K. et al. Interactions between stress and sleep: From basic research to clinical situations // *Sleep Med Rev*. – 2000. – Vol. 4, No. 2. – P. 201-219.
33. Germain A., Nofzinger E.A., Kupfer D.J. et al. Neurobiology of non-REM sleep in depression: Further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation // *Am J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 161, No. 10. – P. 1856-1863.
34. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62, No. 4. – P. 387-396.
35. Hubain P.P., Staner L., Dramaix M. et al. The dexamethasone suppression test and sleep electroencephalogram in nonbipolar major depressed inpatients: A multivariate analysis // *Biol Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, No. 3. – P. 220-229.
36. Oei T.I. The dexamethasone suppression test as a variable in clinical diagnosis and research: A review // *J R Soc Med*. – 1988. – Vol. 81, No. 1. – P. 31-33.
37. Delgado P.L. Neurobiological basis of depression // *Advances in Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 1. – P. 161-214.
38. Friess E., Wiedemann K., Steiger, A. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man // *Adv Neuroimmunol*. – 1995. – Vol. 5, No. 2. – P. 111-125.
39. Held K., Künzel H., Ising M. et al. Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression // *J Psychiatr Res*. – 2004. – Vol. 38, No. 2. – P. 129-136.
40. Vgontzas A.N., Mastorakos G., Bixler E.O. et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: Potential clinical applications // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1999. – Vol. 51, No. 2. – P. 205-215.
41. Wolkowitz O.M., Reus V.I. Neurotransmitters, neurosteroids and neurotrophins: New models of the pathophysiology and treatment of depression // *World J Biol Psychiatry*. – 2003. – Vol. 4, No. 3. – P. 98-102.
42. Vaidya V.A., Duman R.S. Depression – emerging insights from neurobiology // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 57. – P. 61-79.
43. Karege F., Perret G., Bondolfi G. et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients // *Psychiatry Res*. – 2002. – Vol. 109, No. 2. – P. 143-148.

44. Lampe I.K., Hulshoff-Pol H.E., Janssen J. et al. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160, No. 11. – P. 2052–2054.
45. Borbély A.A., Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation // *Hum Neurobiol*. – 1982. – Vol. 1, No. 3. – P. 205–210.
46. Van Calker D., Biber K. The role of glial adenosine receptors in neural resilience and the neurobiology of mood disorders // *Neurochemistry Research*. – 2005. – Vol. 30, No. 10. – P. 1205–1217.
47. Basheer R., Halldner L., Alanko L. et al. Opposite changes in adenosine A1 and A2A receptor mRNA in the rat following sleep deprivation // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, No. 8. – P. 1577–1580.
48. Taishi P., Sanchez C., Wang Y. et al. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity // *Am J Physiol Regul Integr Comp. Physiol*. – 2001. – Vol. 281, No. 3. – P. 839–845.
49. Мосолов С.Н. Хронобиологическая модель развития аффективных расстройств // Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – С. 8–52.
50. Мосолов С.Н. Хронобиологические аспекты нормотимического действия антиконвульсантов и солей лития (экспериментальное и клиническое полисомнографические исследования) // Вейн А.М., Мосолов С.Н. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. – СПб., 1994. – С. 129–252.
51. Смудевич А.Б., Андрищенко А.В., Бескова Д.А. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (вальдоксан): результаты наблюдательного многоцентрового исследования «РИТМ» // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 4–11.
52. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Гордничев А.В. и др. Эффективность и переносимость агомелатина при депрессивных состояниях // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 387–437.
53. Riemann D., Berger M., Voderholzer U. Sleep and depression – results from psychobiological studies: An overview // *Biol Psychol*. – 2001. – Vol. 57, Iss. 1–3. – P. 67–103.
54. Зими́на С.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Дневная динамика восприятия времени при заторможенной и тревожной депрессии у больных биполярным расстройством II типа // Журнал психиатрии и неврологии имени С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, вып. 12. – С. 36–42.
55. Antonijevic I. Depressive disorders – is it time to endorse different pathophysiologicals? // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 1–15.
56. Палин А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Атипичная депрессия: проблемы диагностики и терапии // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 338–364.
57. Antonijevic I. HPA axis and sleep: Identifying subtypes of major depression // *Stress*. – 2008. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 15–27.
58. Benson K.L., Zarcone V.P. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50, No. 6. – P. 474–482.
59. Kaplan K.A., Harvey A.G. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis // *Sleep Med Rev*. – 2009. – Vol. 13, No. 4. – P. 275–285.
60. Levitan R.D., Lesage A., Parikh S.V. et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: A community study of Ontario // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154, No. 7. – P. 934–940.
61. Li C., Wang S., Hirvonen J., Hsieh J., Bai Y., Hong C. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127, No. 1–3. – P. 219–229.
62. Berman R.M., Narasimhan M., Sanacora G., Miano A.P., Hoffman R.E., Hu S., Charney D.S., Boutros N.N. A Randomized Clinical Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression // *Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, No. 4. – P. 332–337.
63. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J Psychiatr Pract*. – 2002. – Vol. 8, No. 5. – P. 250–255.
64. Fitzgerald P.B., Benitez J., de Castella A., Daskalakis Z.J., Brown T.L., Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163, No. 1. – P. 88–94.
65. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции электросудорожной терапии при затяжных терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, вып. 2. – С. 73–80.
66. Cohrs S., Tergau F., Riech S., Kastner S., Paulus W., Ziemann U., Ruther E., Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep // *Neuroreport*. – 1998. – Vol. 9, No. 15. – P. 3439–3443.
67. Huber R., Esser S.K., Ferrarelli F., Massimini M., Peterson M.J., Tononi G. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2, No. 3. – e276.
44. Lampe I.K., Hulshoff-Pol H.E., Janssen J. et al. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160, No. 11. – P. 2052–2054.
45. Borbély A.A., Wirz-Justice A. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation // *Hum Neurobiol*. – 1982. – Vol. 1, No. 3. – P. 205–210.
46. Van Calker D., Biber K. The role of glial adenosine receptors in neural resilience and the neurobiology of mood disorders // *Neurochemistry Research*. – 2005. – Vol. 30, No. 10. – P. 1205–1217.
47. Basheer R., Halldner L., Alanko L. et al. Opposite changes in adenosine A1 and A2A receptor mRNA in the rat following sleep deprivation // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, No. 8. – P. 1577–1580.
48. Taishi P., Sanchez C., Wang Y. et al. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity // *Am J Physiol Regul Integr Comp. Physiol*. – 2001. – Vol. 281, No. 3. – P. 839–845.
49. Mosolov S.N. Hronobiologicheskaya model' razvitiya affektivnykh rasstrojstv // Hronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstrojstv / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Avaport, 2014. – S. 8–52.
50. Mosolov S.N. Hronobiologicheskie aspekty normotimicheskogo dejstviya antikongul'santov i solej liitiya (eksperimental'noe i klinicheskoe polisomnograficheskie issledovaniya) // Vejn A.M., Mosolov S.N. Antikongul'santy v psichiatricheskoj i nevrologicheskoj praktike. – Sankt-Peterburg, 1994. – S. 129–252.
51. Smulevich A.B., Andryushchenko A.V., Beskova D.A. Terapiya nepshichoticheskikh depressij anti-depressantom agomelatinom (val'doksan): rezul'taty nablyudatel'nogo mnogocentrovogo issledovaniya «RITM» // Psichiatriya i psihofarmakoterapiya. – 2010. – T. 12, № 4. – S. 4–11.
52. Mosolov S.N., Kostjukova E.G., Gorodnichev A.V. i dr. Effektivnost' i perenosimost' agomelatina pri depressivnykh sostoyaniyakh // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 387–437.
53. Riemann D., Berger M., Voderholzer U. Sleep and depression – results from psychobiological studies: An overview // *Biol Psychol*. – 2001. – Vol. 57, Iss. 1–3. – P. 67–103.
54. Zimina S.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Dnevnyaya dinamika vospriyatiya vremeni pri zatormozhennoj i trevozhnoj depressii u bol'nykh bipolyarnym rasstrojstvom II tipa // Zhurnal psichiatrii i nevrologii imeni S.S. Korsakova. – 2016. – T. 116, vyp. 12. – S. 36–42.
55. Antonijevic I. Depressive disorders – is it time to endorse different pathophysiologicals? // *Psychoneuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 31, No. 1. – P. 1–15.
56. Palin A.V., Kostjukova E.G., Mosolov S.N. Atipichnaya depressiya: problemy diagnostiki i terapii // Biologicheskie metody terapii psichicheskikh rasstrojstv. Dokazatel'naya medicina – klinicheskoy praktike / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Social'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 338–364.
57. Antonijevic I. HPA axis and sleep: Identifying subtypes of major depression // *Stress*. – 2008. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 15–27.
58. Benson K.L., Zarcone V.P. Rapid eye movement sleep eye movements in schizophrenia and depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50, No. 6. – P. 474–482.
59. Kaplan K.A., Harvey A.G. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis // *Sleep Med Rev*. – 2009. – Vol. 13, No. 4. – P. 275–285.
60. Levitan R.D., Lesage A., Parikh S.V. et al. Reversed neurovegetative symptoms of depression: A community study of Ontario // *Am J Psychiatry*. – 1997. – Vol. 154, No. 7. – P. 934–940.
61. Li C., Wang S., Hirvonen J., Hsieh J., Bai Y., Hong C. et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127, No. 1–3. – P. 219–229.
62. Berman R.M., Narasimhan M., Sanacora G., Miano A.P., Hoffman R.E., Hu S., Charney D.S., Boutros N.N. A Randomized Clinical Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression // *Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47, No. 4. – P. 332–337.
63. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J Psychiatr Pract*. – 2002. – Vol. 8, No. 5. – P. 250–255.
64. Fitzgerald P.B., Benitez J., de Castella A., Daskalakis Z.J., Brown T.L., Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163, No. 1. – P. 88–94.
65. Il'in S.A., Cukarzi E.E., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' ciklicheskoj transkraniyal'noj magnitnoj stimulyacii elektrosudorozhnoj terapii pri zatyazhnykh terapevticheski rezistentnykh depressiyakh // Social'naya i klinicheskaya psichiatriya. – 2008. – T. 18, vyp. 2. – S. 73–80.
66. Cohrs S., Tergau F., Riech S., Kastner S., Paulus W., Ziemann U., Ruther E., Hajak G. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation delays rapid eye movement sleep // *Neuroreport*. – 1998. – Vol. 9, No. 15. – P. 3439–3443.
67. Huber R., Esser S.K., Ferrarelli F., Massimini M., Peterson M.J., Tononi G. TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep // *PLoS One*. – 2007. – Vol. 2, No. 3. – e276.

68. Massimini M., Ferrarelli F., Esser S.K., Riedner B.A., Huber R., Murphy M., Peterson M.J., Tononi G. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, No. 20. – P. 8496–8501.
69. Graf T., Engeler, J., Achermann, P., Mosimann, U.P., Noss, R., Fisch, H.U., Schlaepfer, T.E. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // *Psychiatry Research.* – 2001. – Vol. 107, No. 1. – P. 1–9.
70. Mellinger G.D., Uhlenhuth E.H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates // *Arch Gen Psychiatry.* – 1985. – Vol. 42, No. 3. – P. 225–232.
71. Sánchez-Escandón O., Arana-Lechuga, Y., Terán-Pérez G., Ruiz-Chow Á., Esqueda-Leon E., González-Robles R.O., Shkurovich-Bialik P., Collado-Corona M.Á., Velázquez-Moctezuma J. Transcranial magnetic stimulation improves sleep parameters in patients affected with insomnia associated to electroencephalographic abnormalities // *Neuroscience & Medicine.* – 2014. – Vol. 5. – P. 72–77.
72. Rosenberg P.B., Mehndiratta R.B., Mehndiratta Y.P., Wamer A., Rosse R.B., Balish M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2002. – Vol. 14, No. 3. – P. 270–276.
73. Lieberman J.A. Update on the Safety Considerations in the Management of Insomnia with Hypnotics: Incorporating Modified-Release Formulations into Primary Care // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 9, No. 1. – P. 25–31.
74. Rosenquist P.B., Krystal A., Heart K.L., Demitrack M.A., McCall W.V. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): Sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 205, Iss. 1–2. – P. 67–73.
75. Saeki T., Nakamura M., Hirai N., Noda Y., Hayasaka S., Iwanari H. et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode // *Brain Stimul.* – 2012. – Vol. 6, No. 3. – P. 390–396.
76. Bastien C.H., LeBlanc M., Carrier J., Morin C.M. Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26, No. 3. – P. 313–317.
77. Pellicciari M.C., Cordone S., Marzano C., Bignotti S., Gazzoli A., Miniussi C., De Gennaro L. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 433.
78. Giles D.E., Jarrett R.B., Rush A.J., Biggs M.M., Roffwarg H.P. Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 269–284.
79. Steiger A., von Bardeleben U., Herth T., Holsboer F. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery // *J Affect Disord.* – 1989. – Vol. 16. – P. 189–195.
80. Murck H., Nickel T., Kunzel H., Antonijevic I.A., Schill J., Zobel A. et al. State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 348–358.
81. Thase M.E., Howland R.H., Friedman E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, No. 5. – P. 5–15.
82. Drevets W.C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression // *Prog Brain Res.* – 2000. – Vol. 126. – P. 413–431.
83. Koenigs M., Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex // *Behav Brain Res.* – 2009. – Vol. 201. – P. 239–243.
84. Henriques J.B., Davidson R.J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects // *J Abnorm Psychol.* – 1990. – Vol. 99, No. 1. – P. 22–31.
85. Henriques J.B., Davidson R.J. Left frontal hypoactivation in depression // *J Abnorm Psychol.* – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 535–545.
86. Pollock V.E., Schneider L.S. Quantitative, waking EEG research on depression // *Biol Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27. – P. 757–780.
87. Ricardo-Garcell J., Gonzalez-Olvera J.J., Miranda E., Harmony T., Reyes E., Almeida L. et al. EEG sources in a group of patients with major depressive disorders // *Int J Psychophysiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 70–74.
88. Kemp A.H., Griffiths K., Felmingham K.L., Shankman S.A., Drinkenburg W., Arns M. et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder // *Biol Psychol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 350–354.
89. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Daskalakis Z.J. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 105. – P. 324–340.
90. Hallett M., Rothwell J. Milestones in clinical neurophysiology // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26, No. 6. – P. 958–967.
91. Leuchter A.F., Cook I.A., Jin Y., Phillips B. The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 37.
92. Roth C., Achermann P., Borbely A.A. Alpha activity in the human REM sleep EEG: topography and effect of REM sleep deprivation // *Clin Neurophysiol.* – 1999. – Vol. 110. – P. 632–635.
68. Massimini M., Ferrarelli F., Esser S.K., Riedner B.A., Huber R., Murphy M., Peterson M.J., Tononi G. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation // *Proc Natl Acad Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, No. 20. – P. 8496–8501.
69. Graf T., Engeler, J., Achermann, P., Mosimann, U.P., Noss, R., Fisch, H.U., Schlaepfer, T.E. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep // *Psychiatry Research.* – 2001. – Vol. 107, No. 1. – P. 1–9.
70. Mellinger G.D., Uhlenhuth E.H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates // *Arch Gen Psychiatry.* – 1985. – Vol. 42, No. 3. – P. 225–232.
71. Sánchez-Escandón O., Arana-Lechuga, Y., Terán-Pérez G., Ruiz-Chow Á., Esqueda-Leon E., González-Robles R.O., Shkurovich-Bialik P., Collado-Corona M.Á., Velázquez-Moctezuma J. Transcranial magnetic stimulation improves sleep parameters in patients affected with insomnia associated to electroencephalographic abnormalities // *Neuroscience & Medicine.* – 2014. – Vol. 5. – P. 72–77.
72. Rosenberg P.B., Mehndiratta R.B., Mehndiratta Y.P., Wamer A., Rosse R.B., Balish M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* – 2002. – Vol. 14, No. 3. – P. 270–276.
73. Lieberman J.A. Update on the Safety Considerations in the Management of Insomnia with Hypnotics: Incorporating Modified-Release Formulations into Primary Care // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 9, No. 1. – P. 25–31.
74. Rosenquist P.B., Krystal A., Heart K.L., Demitrack M.A., McCall W.V. Left dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS): Sleep factor changes during treatment in patients with pharmacoresistant major depressive disorder // *Psychiatry Res.* – 2013. – Vol. 205, Iss. 1–2. – P. 67–73.
75. Saeki T., Nakamura M., Hirai N., Noda Y., Hayasaka S., Iwanari H. et al. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode // *Brain Stimul.* – 2012. – Vol. 6, No. 3. – P. 390–396.
76. Bastien C.H., LeBlanc M., Carrier J., Morin C.M. Sleep EEG power spectra, insomnia, and chronic use of benzodiazepines // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26, No. 3. – P. 313–317.
77. Pellicciari M.C., Cordone S., Marzano C., Bignotti S., Gazzoli A., Miniussi C., De Gennaro L. Dorsolateral prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with major depression locally affects alpha power of REM sleep // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 433.
78. Giles D.E., Jarrett R.B., Rush A.J., Biggs M.M., Roffwarg H.P. Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression // *Psychiatry Res.* – 1993. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 269–284.
79. Steiger A., von Bardeleben U., Herth T., Holsboer F. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery // *J Affect Disord.* – 1989. – Vol. 16. – P. 189–195.
80. Murck H., Nickel T., Kunzel H., Antonijevic I.A., Schill J., Zobel A. et al. State markers of depression in sleep EEG: dependency on drug and gender in patients treated with tianeptine or paroxetine // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28. – P. 348–358.
81. Thase M.E., Howland R.H., Friedman E.S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, No. 5. – P. 5–15.
82. Drevets W.C. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression // *Prog Brain Res.* – 2000. – Vol. 126. – P. 413–431.
83. Koenigs M., Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex // *Behav Brain Res.* – 2009. – Vol. 201. – P. 239–243.
84. Henriques J.B., Davidson R.J. Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects // *J Abnorm Psychol.* – 1990. – Vol. 99, No. 1. – P. 22–31.
85. Henriques J.B., Davidson R.J. Left frontal hypoactivation in depression // *J Abnorm Psychol.* – 1991. – Vol. 100, No. 4. – P. 535–545.
86. Pollock V.E., Schneider L.S. Quantitative, waking EEG research on depression // *Biol Psychiatry.* – 1990. – Vol. 27. – P. 757–780.
87. Ricardo-Garcell J., Gonzalez-Olvera J.J., Miranda E., Harmony T., Reyes E., Almeida L. et al. EEG sources in a group of patients with major depressive disorders // *Int J Psychophysiol.* – 2009. – Vol. 71. – P. 70–74.
88. Kemp A.H., Griffiths K., Felmingham K.L., Shankman S.A., Drinkenburg W., Arns M. et al. Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder // *Biol Psychol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 350–354.
89. Fitzgerald P.B., Brown T.L., Daskalakis Z.J. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 105. – P. 324–340.
90. Hallett M., Rothwell J. Milestones in clinical neurophysiology // *Mov Disord.* – 2011. – Vol. 26, No. 6. – P. 958–967.
91. Leuchter A.F., Cook I.A., Jin Y., Phillips B. The relationship between brain oscillatory activity and therapeutic effectiveness of transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder // *Front Hum Neurosci.* – 2013. – Vol. 7. – P. 37.
92. Roth C., Achermann P., Borbely A.A. Alpha activity in the human REM sleep EEG: topography and effect of REM sleep deprivation // *Clin Neurophysiol.* – 1999. – Vol. 110. – P. 632–635.

93. Marzano C., Ferrara M., Curcio G., De Gennaro L. The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep // J Sleep Res. – 2010. – Vol. 19, No. 2. – P. 260–268.
94. Tononi G., Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis // Sleep Med. Rev. – 2006. – Vol. 10, No. 1. – P. 49–62.
93. Marzano C., Ferrara M., Curcio G., De Gennaro L. The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep // J Sleep Res. – 2010. – Vol. 19, No. 2. – P. 260–268.
94. Tononi G., Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis // Sleep Med. Rev. – 2006. – Vol. 10, No. 1. – P. 49–62.

Sleep Disorders as a Possible Biological Marker of Depression and the Effectiveness of its Therapy by Transcranial Magnetic Stimulation

A.G. Manasevich, E.E. Tsukarzi, S.N. Mosolov

Moscow Research Institute of Psychiatry, branch of V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The lack of objective methods for diagnosis of depressive states, as well as deficiency of reliable indicators of the effectiveness of antidepressant therapy and the quality of remission, dictates the certain need to search for neurobiological markers. Examination about the participation of sleep disorders in affective pathology could be useful in this problem. In this article the main sleep disorders in depression were described, their polysomnographic characteristics were provided, probable general pathophysiological mechanisms of the onset of sleep disorders and depressive symptoms were analyzed. Furthermore, an attempt to classify depression based on various neurobiological characteristics, including sleep profiles was made. Additionally, a research review of the effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) on sleep in healthy volunteers, in people with insomnia, and in patients with depression was provided. Further study of TMS-effect on the sleep profile during depression could be a promising method in the search for biological markers. That would allow to personalize it and thereby improve its' effectiveness.

KEY WORDS: depression, sleep disorders, chronobiology, polysomnography, biotypes of depression, transcranial magnetic stimulation

CONTACT: dr.manasevich@gmail.com

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город		улица			
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ "О защите персональных данных" от 27 июля 2006 г.					
Дата _____ Подпись _____					
Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					