

Особенности депрессии у больных с разными хронотипами

Обоснование. До 30–40% случаев депрессии сопровождаются резистентностью или незначительной реакцией на терапию. Биологические ритмы, задействованные в патогенезе заболевания, будучи уникальной характеристикой индивида, открывают новые возможности для персонализированной медицины. **Цель исследования** — установить особенности клинической картины и фармакотерапии депрессии у больных с разными хронотипами. **Методы.** В проспективном исследовании в качестве критерия эффективности учитывали долю больных, достигших терапевтического ответа (снижение исходного балла шкалы Монтгомери–Асберга, MADRS, более чем на 50% к 8-й нед терапии), и динамику тяжести депрессии (dMADRS). Для оценки состояния использовали шкалы HDRS-21, PSQI, MEQ, TOB, расчет «индивидуальной минуты». **Статистическая обработка:** пакет Excel, Statistica 13.0. **Результаты.** Больные ($n=100$, 48 ± 16 лет) на основании опросника MEQ были разделены на подгруппы по хронотипу: при вечернем — тяжесть депрессии исходно и спустя 8 нед терапии была выше, антидепрессанты назначались чаще в первой половине дня, при утреннем — во второй ($p<0,00001$); такая закономерность назначения была ассоциирована с более высокой редукцией баллов по MADRS ($p<0,05$); различия в синдромальной структуре достоверны ($p<0,05$). При вечернем хронотипе эффективнее было назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина ($R=72\%$), при утреннем — других классов ($R=100\%$), вне зависимости от хронотипа — препаратов сбалансированного действия ($F=4,62$, $p=0,032$). Для установления роли хронотипа как фактора, значимого в выделении больных депрессией, близких по клинико-anamnestическим характеристикам и особенностям фармакотерапии, были проведены дисперсионный и кластерный анализы. В кластере 1 с высокой долей утреннего хронотипа (19%) терапевтический ответ был достигнут в 81% случаев ($43,4\pm 17,7$ лет; первый эпизод, dMADRS $16,9\pm 2,7$; монотерапия антидепрессантом — 23%), в кластере 3 с высокой представленностью вечернего хронотипа (80%) — в 50% ($40,4\pm 15,2$; ранее начало; dMADRS $15,23\pm 2,29$; монотерапия — 7%). **Заключение.** Больные депрессией с разными хронотипами имеют значимые различия в клинической картине, течения заболевания и эффективности антидепрессантов разных классов. Вечерний хронотип больного следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор. Настоящая работа может быть отнесена к исследованиям, указывающим на возможность учета хронотипа для дифференцированного подбора фармакотерапии.

Ключевые слова: депрессия, терапия, антидепрессант, хронотип.

(Для цитирования: Герасимчук М.Ю. Особенности депрессии у больных с разными хронотипами. Вестник РАМН. 2017;72 (6):435–441. doi: 10.15690/vramn881)

M.Yu. Gerasimchuk

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

Characteristics of Depression in Patients with Different Chronotypes

Background: Approximately 30–40% of depressive patients does not improve or show a partial response. Since biological rhythm involved in the pathogenesis of mood disorders is regarded as a unique characteristic of a person, it opens new opportunities for personalized medicine. **Aim:** to evaluate clinical characteristics and treatment effectiveness in depressive patients with different chronotypes. **Materials and methods:** In prospective, hospital-based study MADRS was performed weekly (dMADRS), therapeutic response (R) was defined as a 50% or greater decrease from baseline in the score. Chronotype was evaluated using the Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ). Participants completed a questionnaire package: HDRS-21, PSQI, TOB, «individual minute». Statistical analysis was performed using Excel for Windows, Statistica 13.0. **Results:** All patients ($n=100$, mean age 48 ± 16 yrs) were divided into groups based on their circadian type: evening types (ETs) had more severe condition; antidepressants (SSRIs; $R=72\%$) were effective given at morning in ETs, at evening (other; $R=100\%$) — in morning types (MTs) ($p<0.00001$) with a greater reduction in depressive symptoms ($p<0.05$). Prescribing drugs with balanced potency were effective in both groups ($F=4.62$, $p=0.032$). Cluster analysis on 25 clinical, biological, and therapeutic variables to establish the role of chronotype as a factor important for identifying patients with similar socio-demographic, clinical, and health characteristics was conducted. Cluster 1 achieved a reduction of depression severity (19% MTs; $R=81\%$; 43.4 ± 17.7 yrs; single episode; dMADRS 16.9 ± 2.7 ; 23% monotherapy). Cluster 3 (80% ETs; $R=50\%$; 40.4 ± 15.2 ; early onset dMADRS 15.23 ± 2.29 ; 7% monotherapy) was the most unfavorable prognostic group. **Conclusions:** Depressive patients with morning/evening chronotypes have significant differences in clinical presentation, the course of the illness and efficacy of antidepressants. Evening chronotype was found to be associated with poor prognosis. Circadian typology should be considered when choosing the appropriate therapeutic options.

Key words: depression, treatment, antidepressant, morningness–eveningness.

(For citation: Gerasimchuk MYu. Characteristics of Depression in Patients with Different Chronotypes. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2017;72 (6):435–441. doi: 10.15690/vramn881)

Обоснование

Развитие современной науки определяется ее трансляционной направленностью, переносом (трансляцией) результатов фундаментальных исследований в практику (B2B-концепция: bench-to-bedside, bedside-to-bench) [1–4]. Клинико-фармакологический эффект препарата зависит как от аффинитета (от лат. *affinitas* — родство, связь) к области действия и концентрации, так и биологического статуса больного [5]. Возрастающий интерес к проблеме биологических ритмов связан с доказанной устойчивой десинхронизацией при аффективных расстройствах, характеризующейся такими клиническими проявлениями, как нарушение ритма сна-бодрствования, изменение восприятия времени, а также закономерностями манифестации (хронопатология рецидивов) [6, 7]. Регулирующее влияние парных супрахиазматических ядер гипоталамуса реализуется посредством гормона мелатонина [8, 9]. Присуждение в 2017 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие механизмов, контролируемых циркадными ритмами, отражает актуальность изучения колебаний интенсивности биологических процессов. В зарубежных клинических исследованиях для описания суточной периодизации психофизиологического состояния больного широко используется утренне-вечерний опросник Morningness–Eveningness Questionnaire (MEQ) [9, 10]. Изучение ритмов как черты, присущей конкретному индивиду, открывает потенциально новые возможности развития персонализированной медицины.

Цель исследования — установить особенности клинической картины и фармакотерапии депрессии у больных с разными хронотипами.

Методы

Дизайн исследования

Проведено моноцентровое выборочное проспективное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- депрессивный эпизод: единичный, в рамках биполярного аффективного, рекуррентного депрессивного расстройств (коды МКБ-10: F31.3–F31.5, F32, F33);
- возраст старше 18 лет;
- письменное информированное согласие на исследование.

Критерии не включения:

- депрессия в рамках шизофрении, органического поражения центральной нервной системы, болезни зависимости (алкоголизм, наркомания);
- беременность, кормление грудью.

Критерии исключения:

- отказ от дальнейшего участия;
- декомпенсирующие заболевания внутренних органов.

Условия проведения

Исследование проводилось в Клинике психиатрии имени С.С. Корсакова УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в 2014–2017 гг.

Описание медицинского вмешательства

Длительность наблюдения составляла не менее 8 нед; больные получали антидепрессанты различных классов, при недостаточной эффективности назначалась комплексная терапия в соответствии с требованиями актуального состояния. В настоящем исследовании больные принимали трициклические антидепрессанты (амитриптилин — по 25–200 мг/сут, кломипрамин — по 50–250 мг/сут, имипрамин — по 25–200 мг/сут, пипофезин — по 25–200 мг/сут), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин — по 20–40 мг/сут, флуоксетин — по 20–40 мг/сут, флувоксамин — по 25–200 мг/сут, эсциталопрам — 10–20 мг/сут), антидепрессанты других классов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин — по 60–120 мг/сут, венлафаксин — по 75–225 мг/сут), селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (мапротилин — по 50–150 мг/сут), ингибиторы моноаминоксидазы (пирлиндол — по 50–200 мг/сут), блокаторы пресинаптических α_2 -адренорецепторов и 5-HT-рецепторов (миртазапин — по 30–60 мг/сут, миансерин — по 15–60 мг/сут); агонист M1/MT2-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов (агомелатин — по 25–50 мг/сут).

Исходы исследования

Основной исход исследования

В качестве критерия эффективности фармакотерапии определяли долю больных, достигших терапевтического ответа, который оценивался как снижение исходного суммарного числа баллов по шкале Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) более чем на 50% к 8-й нед терапии. Выбор MADRS определялся ее широким использованием и рядом преимуществ: учетом основных симптомов депрессии, меньшим числом пунктов и более точной регистрацией динамики состояния по сравнению с другими шкалами [11].

Дополнительные исходы исследования

Степень снижения тяжести депрессии определяли как разность $dMADRS = PreMADRS - PostMADRS$, где PreMADRS и PostMADRS — показатели выраженности тяжести депрессии в баллах до и после лечения.

Анализ в подгруппах

Для формирования подгрупп использовался хронотип больного. Сравнение эффективности фармакотерапии проводилось по времени назначения препарата (в первой половине дня: утром в 10.00, днем в 14.00; во второй: вечером в 18.00, на ночь), дополнительному эффекту (седативный, стимулирующий, сбалансированный) и классу антидепрессанта (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина / селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, ингибиторы моноаминоксидазы, блокаторы пресинаптических α_2 -адренорецепторов и 5-HT-рецепторов, агонист M1/MT2-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT_{2c}-рецепторов).

Методы регистрации исходов

Для оценки тяжести состояния использовали шкалу Монтгомери–Асберга, анкету балльной оценки субъективных характеристик сна, Питтсбургский опросник (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), тест осознания времени. Суточные колебания определяли по шкале Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-21

пункт 18а), длительность индивидуальной минуты — по методу Halberg, объективно — с помощью секундомера. Критерии разделения на хромотипы: с помощью опросника MEQ были выделены лица с утренним хромотипом (суммарный балл MEQ — 16–41) с ранними подъемами (6.00–7.00) и отходом ко сну (21.00–22.00), промежуточным (42–58 баллов) и вечерним (59–86 баллов) с поздними подъемами (10.00–11.30) и отходом ко сну (2.00–3.00) [12].

Этическая экспертиза

Исследования проводили с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (86/609ЕС). Все больные добровольно подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвержден локальным комитетом по этике ФГА-ОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (выписка из протокола № 13–14 от 12.10.2014).

Статистическая обработка

Методы статистического анализа данных: пакет Excel для Windows XP, Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей (доля, выраженная в процентном соотношении), количественные — значениями среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SE$) при нормальном распределении признака, медианы и процентилей ($Me [Q1; Q3]$) — в остальных случаях. При оценке пар независимых переменных применяли тест Манна–Уитни, трех и более — Краскела–Уоллиса, пар зависимых переменных — тест Вилкоксона. При анализе двух независимых групп по бинарному признаку — точный критерий Фишера (F), многопольных таблиц — критерий хи-квадрат Пирсона с указанием степеней свободы (χ^2). Для кластерного анализа (древовидная кластеризация) было использовано 25 характеристик, каждой из которых присваивалось значение от «0» до «5» в зависимости от степени выраженности конкретного параметра: возраст; пол; диагноз; единичный или повторный эпизод; ведущий клинический синдром; наследственная отягощенность по аффективным расстройствам (реактивные депрессии, послеродовые депрессии, депрессии позднего возраста, установленный диагноз аффективного заболевания) и другим психическим расстройствам (алкоголизм, шизофрения, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, сочетание); возраст начала заболевания; монотерапия антидепрессантом; число назначаемых препаратов; класс и дополнительный эффект антидепрессанта; баллы по шкале MADRS при поступлении (PreMADRS) и спустя 8 нед терапии (PostMADRS); dMADRS; терапевтический ответ; число перенесенных эпизодов депрессии (без учета настоящего), средняя продолжительность депрессивного эпизода в анамнезе (месяцы) и заболевания (годы); хромотип; суточные колебания настроения; длительность индивидуальной минуты (в секундах); балл по тесту осознания времени; пре- и постсомнические расстройства.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследованы 100 больных в возрасте от 18 до 77 лет (средний возраст 48 ± 16 лет, женщины — 68%) с депрессией различной психопатологической структуры в рамках расстройств с моно- и биполярным течением: с биполярным аффективным расстройством, текущим эпизодом

депрессии [F.31] ($n=20$), депрессивным эпизодом [F.32] ($n=27$), рекуррентным депрессивным расстройством [F.33] ($n=53$). Продолжительность заболевания составила от 1 мес до 53 лет (6 [1,5 года; 13,5 года]), за этот период больные перенесли от 0 до 25 эпизодов депрессии (3 [0; 6]).

Основные результаты исследования

В исследуемой выборке баллы MEQ были распределены следующим образом: $M=47,25$, $Me=48,0$, стандартная ошибка асимметрии и коэффициент асимметрии по модулю примерно равны ($-0,23$ и $0,24$), как и эксцесс и стандартная ошибка эксцесса ($-0,33$ и $0,48$), критерий Колмогорова–Смирнова — $p>0,2$, критерий Шапиро–Уилка — $>0,05$. Категоризация на подгруппы по опроснику MEQ позволила выделить больных с утренним (12%), промежуточным (58%) и вечерним (30%) типами.

При вечернем хромотипе тяжесть депрессии исходно была выше, чем при утреннем ($30,23 \pm 1,6$ и $27,5 \pm 1,2$; $p<0,00001$), а спустя 8 нед доля больных, достигших терапевтического ответа, — ниже ($p=0,485$). При вечернем хромотипе антидепрессанты чаще назначались в первой половине дня (92%), при утреннем — во второй (52%) ($p<0,00001$): подобная закономерность приема, по сравнению с противоположной, обеспечивала более высокую редукцию баллов (dMADRS $17,4 \pm 2,5$ и $15,8 \pm 1,8$ баллов, $p=0,039$; dMADRS $17,73 \pm 2,1$ и $13 \pm 0,5$ баллов, $p=0,006$) (рис. 1).

Психопатологическая структура депрессии различалась у лиц с исходно разными хромотипами: для лиц с утренним были характерны тревожные (58%), а с вечерним — меланхолические (30%), анестетические (17%) и апатические (17%) депрессии ($\chi^2=7,745$; степень свободы — 2, $p<0,05$).

Больные с утренним типом получали антидепрессанты с седативным (67%) и сбалансированным действием (100%), с вечерним типом — в дополнение к перечисленным выше со стимулирующим действием (соответственно 33; 47 и 20%). На 8-й нед терапии у пациентов с утренним типом сбалансированные антидепрессанты были более эффективны (терапевтический ответ — 100 и 64%; $F=0,277$, $p>0,05$) (рис. 2). Вне зависимости от хромотипа больные чаще принимали антидепрессанты других классов (58 против 43% соответственно), что было оправдано клиническим улучшением (терапевтический ответ — 100 и 70%; $F=4,62$, $p=0,032$); доля больных, достигших терапевтического ответа при вечернем хромотипе, была выше при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (терапевтический ответ — 72%; $p>0,05$). Спустя 8 нед повторная оценка показала увеличение суммарного балла MEQ на $3,82 \pm 6,45$ балла ($p=0,004$).

Для установления роли хромотипа как фактора, значимого в выделении больных депрессией, близких по клинико-анамнестическим характеристикам и особенностям фармакотерапии, был проведен кластерный анализ. Использование способа иерархической классификации и дендрограммы анализируемых параметров позволили выявить наиболее важные факторы, определяющие своеобразие состояния больных депрессией, — диагноз, динамику депрессии в процессе лечения (по MADRS) и хромотип больного (рис. 3). Таким образом, были выделены три кластера с достоверными различиями по распределению хромотипов, синдромальной структуре депрессивного эпизода, динамике состояния и фармакотерапии (рис. 4, табл.). Методом k-средних показано, что наиболее близки по евклидову расстоянию ($0,498784$ усл. ед.) кластеры 1 и 2, удалены — 2 и 3 ($0,948105$ усл. ед.).

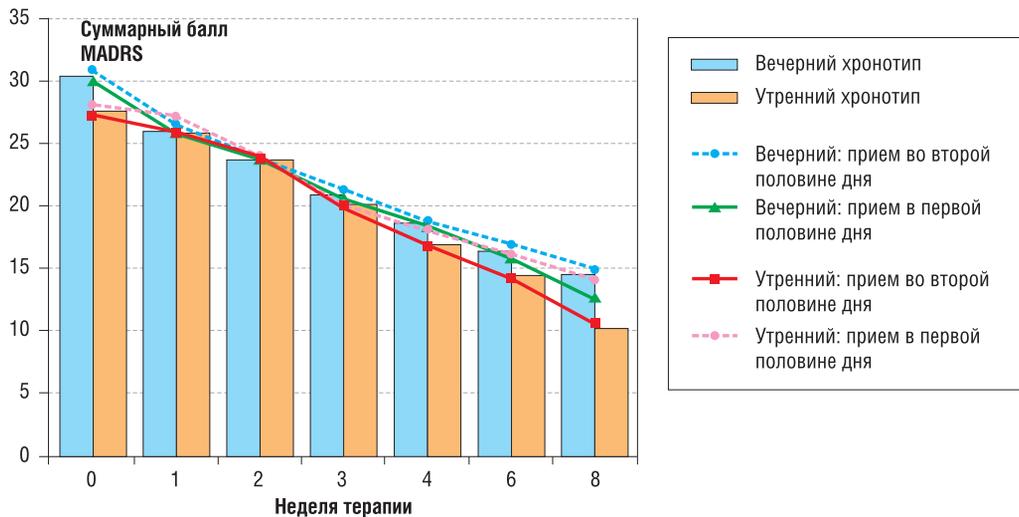


Рис. 1. Динамика тяжести депрессии при фармакотерапии у больных с утренним и вечерним хронотипами в среднем и в зависимости от времени назначения антидепрессанта

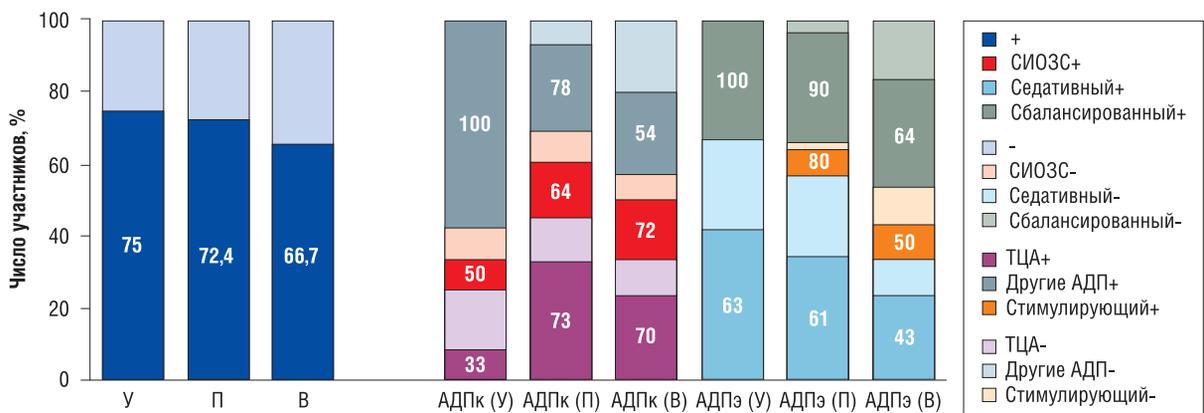


Рис. 2. Доля больных с разными хронотипами, достигших терапевтического ответа спустя 8 нед терапии, в целом и в зависимости от класса и дополнительного эффекта антидепрессанта

Примечание. «+/-» — доля больных, достигших / не достигших терапевтического ответа; У, П, В — в целом доля больных с утренним / промежуточным / вечерним хронотипами, достигших терапевтического ответа; АДПк (У) / АДПк (П) / АДПк (В) — доля больных с утренним / промежуточным / вечерним хронотипами, достигших терапевтического ответа, принимавших антидепрессанты разных классов; АДПэ (У) / АДПэ (П) / АДПэ (В) — доля больных с утренним / промежуточным / вечерним хронотипами, достигших терапевтического ответа, принимавших антидепрессанты с разным дополнительным эффектом; ТЦА — трициклические антидепрессанты; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; другие АДП — антидепрессанты других классов.

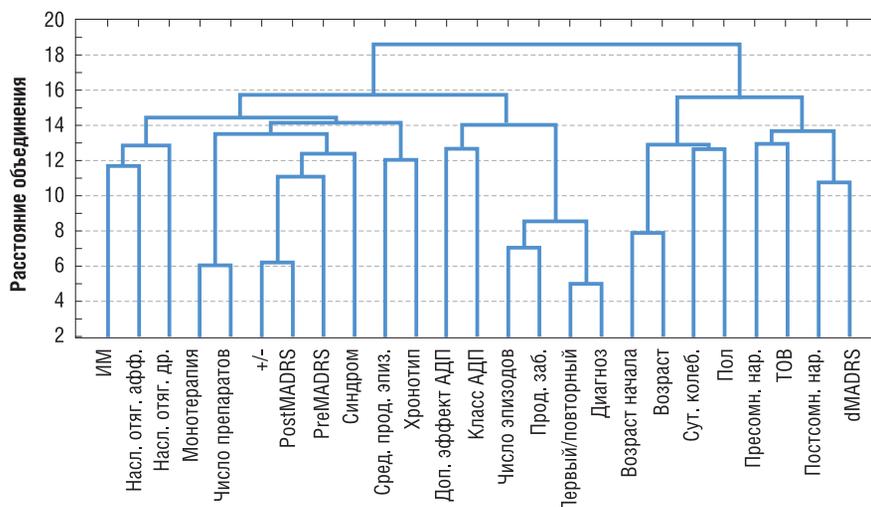


Рис. 3. Дендрограмма для 25 показателей исследуемых больных депрессией

Примечание. ИМ — индивидуальная минута, «+/-» — доля больных, достигших / не достигших терапевтического ответа, АДП — антидепрессант, ТОВ — тест осознания времени, dMADRS — разница в баллах шкалы до (PreMADRS) и после лечения (PostMADRS).

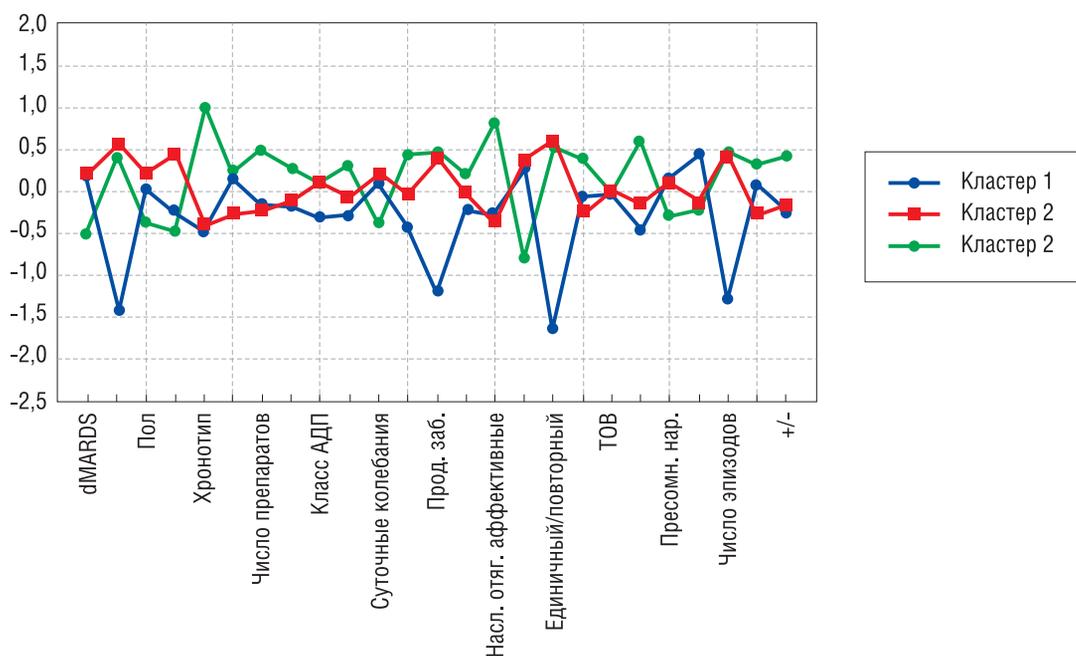


Рис. 4. Средние значения анализируемых параметров для кластеров исследуемых больных депрессией

Примечание. ИМ — индивидуальная минута, «+/-» — доля больных, достигших / не достигших терапевтического ответа, АДП — анти-депрессант, ТОВ — тест осознания времени, dMADRS — разница в баллах шкалы до (PreMADRS) и после лечения (PostMADRS).

Таблица. Описательная статистика параметров для кластеров

Изучаемые параметры	Кластер 1 (n=26)	Кластер 2 (n=44)	Кластер 3 (n=30)	p
dMADRS, балл	16,88±2,69	17,02±2,37	15,23±2,29	0,0048
Диагноз (ДЭ/БАР/РДР), %	Только ДЭ	2/23/75	3/33/64	0,0000
Пол, %				
• мужчины	35	25	53	0,014
• женщины	65	75	47	
Возраст, лет	43,38±17,71	55,98±12,38	40,4±15,17	0,001
Хронотип, %				0,0000
• утренний	19	16	1	
• промежуточный	73	75	19	
• вечерний	8	9	80	
Клинический синдром, %				0,001
• тревожный	23	25	23	
• меланхолический	23	52	13	
• анестетический	15	5	17	
• апато-адинамический	15	5	27	
• ипохондрический	23	14	20	
Количество препаратов, %				0,106
• 1 (монотерапия АДП)	23	20	7	
• 2	59	64	43	
• 3	19	16	50	
Дополнительный эффект АДП, %				0,031
• седативный	66	55	33	
• стимулирующий	8	9	17	
• сбалансированный	27	36	50	
PreMADRS, балл	28,23±2,07	29,3±2,02	30,03±2,5	0,0018
Длительность заболевания, лет	0,43±0,38	12,32±10,16	14,13±11,92	0,0000
Наследственная отягощенность по аффективным расстройствам, %	12	9	60	0,0000
Возраст начала заболевания	42,62±17,56	43,43±11,89	26,23±8,94	0,0000
Единичный/повторный эпизод	Единичный	Повторный	Повторный	0,0000

Таблица. Описательная статистика параметров для кластеров (Окончание)

Исследуемые параметры	Кластер 1 (n=26)	Кластер 2 (n=44)	Кластер 3 (n=30)	p
Индивидуальная минута (сек)	43,37±11,99	41,84±16,21	49,66±15,29	0,049
PostMADRS, балл	11,35±3,15	12,27±3,11	14,8±2,92	0,001
Число перенесенных эпизодов	0	5,11±3,42	5,6±4,97	0,0000
Средняя продолжительность эпизода депрессии, мес	0	2,78±2,12	4,32±4,62	0,044
Терапевтический ответ, %	81	77	50	0,0161

Примечание. dMADRS — разница в баллах шкалы до (PreMADRS) и после лечения (PostMADRS). ДЭ — депрессивный эпизод, БАР — биполярное аффективное расстройство, РДР — рекуррентное депрессивное расстройство, АДП — антидепрессант.

Нежелательных явлений, которые могли бы повести за собой выход из исследования, не отмечено: все больные, включенные в исследование, его завершили.

Обсуждение

В настоящем исследовании был выделен параметр, отражающий изменение суточных биоритмов больных с депрессией — хронотип. Несмотря на актуальность темы, исследования биологических ритмов ведутся в направлении разработки препаратов со специфическим действием, эндогенной предрасположенности (clock genes) и экзогенных влияний (social zeitgebers), клиническое же описание и особенности терапии ограничиваются сравнением состояний с моно-/биполярным течением и констатацией необходимости более интенсивной терапии у больных с вечерним хронотипом [13–16].

В проведенном анализе хронотип был ассоциирован с предпочтительным назначением антидепрессанта по времени приема, классу и дополнительному эффекту, что отчасти можно объяснить исходными различиями психопатологической картины, определяющей выбор профиля психотропной активности: так, препараты с седативным компонентом назначаются обычно во второй половине дня, стимулирующие — в первой.

Кластерный анализ продемонстрировал важность учета хронотипа как фактора, ассоциированного с индивидуальными особенностями течения аффективных расстройств.

В 81% случаев терапевтический ответ был достигнут в кластере 1 с высокой долей утреннего хронотипа (19%), который расценивается рядом иностранных авторов как обладающий «защитным эффектом» к десинхронизации ритмов организма [17]. Среди больных с высокой представленностью вечернего хронотипа (80%) в кластере 3 был получен значимо меньший уровень терапевтического ответа (50%).

Другие авторы предлагают рассматривать переход от утреннего к промежуточному хронотипу в качестве корре-

лята развивающейся депрессии [18], а учитывая, что большинство имеющихся опубликованных работ направлены на выявление хронотипа в донозологическом периоде как предиктора развития аффективных расстройств [19], динамику баллов MEQ на фоне улучшения состояния, вероятно, можно связать с ресинхронизирующим влиянием терапии антидепрессантами независимо от их механизма действия.

Ограничения исследования

Ограничения исследования, связанные с составом выборки, отражают возрастную и гендерную специфику депрессивных расстройств.

Заключение

Больные депрессией с разными хронотипами имеют значимые различия в клинической картине, течениях заболеваний и эффективности антидепрессантов разных классов. Работа может быть отнесена к исследованиям, указывающим на возможность учета данного параметра для оптимизации диагностических мероприятий и дифференцированного подбора фармакотерапии. При проведении дополнительных исследований результаты могут быть использованы как прогностические модели.

Источник финансирования

Исследование и публикация настоящей статьи осуществлены только за личные средства авторского коллекттива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т.67. — №12 — С. 4–12. [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: state-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(12):4–12. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i12.474.
2. Ушаков И.Б., Богомоллов А.В. Информатизация программ персонализированной адаптационной медицины // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т.69. — №5–6 — С. 124–128. [Ushakov IB, Bogomolov AV. Informatization of personalized adaptation medicine programs. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(5–6):124–128. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1056.
3. Чазов Е.И. Защитные системы организма как основа поиска и разработки новых оригинальных лекарственных средств // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т.67. — №5 — С. 6–7. [Chazov EI. Protective systems of the human organism as a basis of search and development of new original medical drugs. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(5):6–7. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i5.264.

4. Hampton T. Bench to bedside and back again may be key to clinical breakthroughs. *JAMA*. 2017;318(1):16–17. doi: 10.1001/jama.2017.7276.
5. Психиатрия: руководство для врачей / Под ред. Тиганова А.С. — М.: Издательство «Медицина»; 2012. [*Psikhiatriya: rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by Tiganov A.S. Moscow: Meditsina; 2012. (In Russ).]
6. Wirz-Justice A. Diurnal variation of depressive symptoms. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(3): 337–343.
7. Borbély AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25(2):131–143. doi: 10.1111/jsr.12371.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Липатенкова А.К. Современная нейроэндокринология // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — Т.67. — №8 — С. 7–13. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Lipatenkova AK. Modern neuroendocrinology. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(8):7–13. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v67i8.343.
9. Герасимчук М.Ю. Депрессия: перспективы дифференцированной психофармакотерапии // Архив внутренней медицины. — 2016. — №4 — С. 8–13. [Gerasimchuk MYu. Towards personalized treatment of depression. *Archive of internal medicine*. 2016;(4):8–13. (In Russ).] doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-8-13.
10. Kantermann T, Sung H, Burgess HJ. Comparing the Morningness-Eveningness Questionnaire and Munich ChronoType Questionnaire to the dim light melatonin onset. *J Biol Rhythms*. 2015;30(5):449–453. doi: 10.1177/0748730415597520.
11. Carmody TJ, Rush AJ, Bernstein I, et al. The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(8):601–611. doi: 10.1016/j.euroneuro.2006.04.008.
12. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine Morningness-Eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4(2):97–110.
13. Alloy LB, Ng TH, Titone MK, Boland EM. Circadian rhythm dysregulation in bipolar spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(4):21. doi: 10.1007/s11920-017-0772-z.
14. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. St. Louis, MO: Elsevier; 2016.
15. Melo MC, Abreu RL, Linhares Neto VB, et al. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:46–58. doi: 10.1016/j.smrv.2016.06.007.
16. Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, et al. Circadian preference links to depression in general adult population. *J Affect Disord*. 2015;188:143–148. doi: 10.1016/j.jad.2015.08.061.
17. Lee SJ, Park CS, Kim BJ, et al. Association between morningness and resilience in Korean college students. *Chronobiol Int*. 2016;33(10):1391–1399. doi: 10.1080/07420528.2016.1220387.
18. Müller MJ, Cabanel N, Olschinski C, et al. Chronotypes in patients with nonseasonal depressive disorder: distribution, stability and association with clinical variables. *Chronobiol Int*. 2015;32(10):1343–1351. doi: 10.3109/07420528.2015.1091353.
19. Au J, Reece J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;218:93–104. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.021.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Герасимчук Мария Юрьевна, аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** mygerasimchuk@gmail.com,
SPIN-код: 8156-2706, **ORCID iD:** <http://orcid.org/0000-0001-9365-0667>