ЦИКЛ СОН-БОДРСТВОВАНИЕ, ДЕПРЕССИЯ И АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Изнак А.Ф., Изнак Е.В.
Научный центр психического здоровья РАМН, г.Москва

Рассматриваются нейрохимические механизмы регуляции цикла сон-бодрствование, нарушения сна при депрессии, а также эффекты влияния на цикл сон-бодрствование и клиническое состояние больных депрессией современных серотонинергических, норадренергических и мелатонинергических антидепрессантов.

Чередование состояний бодрствования и сна (суточный или циркадианный ритм) является одним из наиболее выраженных биологических ритмов, определяет общую активность и затрагивает большинство физиологических систем организма человека. Системный характер мозговых механизмов регуляции цикла сон-бодрствование предопределяет развитие нарушений сна при широком круге нервно-психических расстройств.

Характерным примером такой патологии являются аффективные расстройства. При разных типах депрессий нарушения сна (диссомнии) являются одним из облигатных симптомов. Будучи мощным стрессогенным фактором (особенно, при необходимости социальной активности пациентов) они могут быть не только следствием, но и одной из причин развития депрессии, вследствие гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что согласно современным представлениям, провоцирует эксайтотоксические повреждения клеток головного мозга возбуждающими нейротрансмиттерами в условиях повышенного содержания кортизола.

Общепринятая моноаминовая гипотеза патогенеза депрессии акцентирует снижение активности серотонинергических ядер шва (*raphe*) и нарушение их взаимодействия с норадренергической системой голубого пятна (*locus coeruleus*) ствола мозга, в норме обеспечивающих поддержание основного 90-минутного цикла активности, в том числе, чередование стадий сна. Это согласуется с сокращением общего времени сна и изменением структуры ночного сна в виде угнетения его медленноволновой фазы при увеличении выраженности и уменьшении латентного периода наступления фазы сна с быстрыми движениями глаз (парадоксального сна, *REM*-сна) при депрессии. Мишенью подавляющего большинства современных антидепрессантов, разработанных на основе моноаминовой гипотезы (прежде всего, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и/или норадреналина, препаратов «двойного» действия), являются именно серотонинергическая и норадренергическая системы. Наряду с высокой антидепрессивной активностью эти препараты, вследствие их прямого воздействия на нейрохимические системы регуляции стадий сна, обладают и побочным действием в виде нарушений нормальной структуры сна за счет подавления фазы сна с быстрыми движениями глаз.

За последние годы благодаря интенсивным нейробиологическим исследованиям и широкому внедрению современных антидепрессантов в клинику аффективных расстройств доказано, что патогенетические механизмы депрессии не ограничиваются нарушениями моноаминергической синаптической передачи, но также включают нарушения функционирования ряда нейрогормональных систем.

Жалобы многих больных депрессией на расстройства сна связаны не только с сокращением общего времени ночного сна, но также со сдвигом фазы их суточного цикла сон-бодрствование в виде трудностей засыпания, раннего пробуждения и дневной сонливости. В качестве нейрохимического механизма таких диссомний при депрессиях (включая сезонные аффективные расстройства) рассматривается нарушение биоритма синтеза гормона эпифиза − мелатонина, который в норме синхронизируется уровнем внешней освещенности с участием супрахиазма-тического ядра гипоталамуса.

Мелатонин выделяется из эпифиза с наступлением темноты и вызывает выброс серотонина нейронами ядер шва, что ведет к запуску медленноволновой фазы сна. Мелатонин обладает выраженными антиоксидантными свойствами, тормозит секрецию гормонов аденогипофиза (АКТГ, тиреотропина), увеличивает содержание ГАМК в ЦНС и серотонина в среднем мозгу и гипоталамусе, тем самым оказывая положительное влияние на различные звенья нейропротективного механизма. В качестве лекарственного средства мелатонин эффективно вызывает засыпание и нормализует циркадианный ритм. Вместе с тем, данные об антидепрессивных свойствах мелатонина противоречивы. В связи с этим до недавнего времени для терапии депрессий разрабатывались в основном нелекарственные способы воздействия на мелатонинергическую систему, включающие разные методы фототерапии (терапия ярким светом по утрам, терапия темнотой в вечернее время).

В последнее время на основе хронобиологических представлений о роли нарушений биоритмов в патогенезе депрессий разработан первый мелатонин-ергический антидепрессант – агомелатин (вальдоксан). По своему нейрохимичес-кому профилю, агомелатин является агонистом рецепторов мелатонина MT_1 и MT_2 типов и селективным антагонистом рецептора серотонина типа 5-HT_{2C}.

На экспериментальных моделях депрессии на животных показано, что агомелатин не влияет на серотонинергическую нейротрансмиссию, но повышает концентрации дофамина и норадреналина во фронтальной коре, а также обладает нейропротективными и нейротрофическими свойствами, снижая уровень кортизола в плазме крови и усиливая пролиферацию гранулярных клеток в зубчатой извилине гиппокампа. При этом агомелатин нормализует циркадианные ритмы сна- бодрствования и температуры, активирует локомоторное поведение животных, уменьшает ангедонию, то есть оказывает антидепрессивное действие.

В клинических испытаниях показано, что агомелатин не только нормализует суточный ритм сна и бодрствования, не нарушая при этом (в отличие от многих современных антидепрессантов) структуру ночного сна, но и эффективно улучшает состояние больных депрессией.

Таким образом, исследование нейрогормональных и хронобиологических механизмов депрессий открывает новые перспективы для разработки методов и средств их патогенетически обоснованной терапии.

SLEEP-WAKEFULNESS CYCLE, DEPRESSION AND ANTIDEPRESSANTS

A.F. Iznak, E.V. Iznak
Mental Health Research Center of Russian Academy of Medical Sciences,Moscow 115522, Kashirskoye shausse, 34

Neurochemical mechanisms of the sleep-wakefulness cycle control are described, as well as impairments of sleep in depression and the effects of modern serotoninergic, noradrenalinergic and melatoninergic antidepressants on the sleep-wakefulness cycle and clinical conditions in depressive patients.

Key words: sleep-wakefulness cycle, depression, antidepressants