Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины"

На правах рукописи

Иванова Яна Анатольевна

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ТЕХНОЛОГИЙ СВЕТОЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДЕПРЕССИИ

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Специальность 19.00.02 – Психофизиология

Руководители:
академик РАН Л.И.Афтанас
д-р мед. наук К.В.Даниленко

2020

Новосибирск

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	
I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Депрессия: несезонная и сезонная	11
1.2. Светолечение	
1.2.1. Стандартное светолечение	13
1.2.2. Искусственный рассвет	13
1.2.3. Светолечение в комбинации с депривацией сна	15
1.2.4. Красный свет в качестве плацебо	17
1.2.5. BDNF как потенциальный биомаркер антидепрессивного эффекта	18
1.3. Действие света на энергообмен, методы оценки	
1.3.1. Стимуляция энергообмена как механизм действия света	19
1.3.2. Методы оценки немедленного действия света на энергообмен	24
II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Обследованные	35
2.2. Схема исследования	38
2.3. Воздействие	42
2.4. Регистрируемые показатели	44
2.5. Методы статистического анализа	47
III. РЕЗУЛЬТАТЫ	
3.1. Искусственный рассвет	48
3.2. Депривация сна + свет	52
3.3. Немедленное действие света на энергообмен	58
IV. ОБСУЖДЕНИЕ	
4.1. Искусственный рассвет	61
4.2. Депривация сна + свет	62
4.3. Немедленное действие света на энергообмен	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66
ВЫВОДЫ	68
БЛАГОДАРНОСТЬ	69
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	70
Приложение 1. DSM-5 критерии депрессии	83
Приложение 2. Таблица 1	89
Приложение 3. Таблица 2	91
Приложение 4. Таблица 6	95
Приложение 5. Опросник депрессии HDRS-17	97
Приложение 6. Информированное согласие к исследованию №1	103

Приложение 7. Информированное согласие к исследованию №2	105
Приложение 8. Информированное согласие к исследованию №3	107
Приложение 9. Опросник депрессии SIGH-SAD-SR	109
Приложение 10. Шкалы настроения, энергичности и сонливости	114
Приложение 11. Дневник (для светолечения ярким светом)	115

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ВНС	– вегетативная нервная система
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
К	– Кельвин
лк	– люкс
МКБ-10	– международная классификация болезней 10-го пересмотра
НИИФФМ	– Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины
СО	– стандартное отклонение (статистическое)
САР	– сезонное аффективное расстройство (или зимняя депрессия)
с-САР	– субсиндромальное сезонное аффективное расстройство
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭЭГ	– электроэнцефалография
ANOVA	– дисперсионный анализ
CO_2	– углекислый газ
DSM	– Diagnostic and Statistical Manual: американская классификация психических расстройств
HDRS-17	– Hamilton Depression Rating Scale, 17-item: 17-пунктная шкала Гамильтона для оценки тяжести депрессии
M.I.N.I.	– the Mini-International Neuropsychiatric Interview: международный опросник-интервью для нейропсихиатрических заболеваний
N	– количество
O_2	– кислород
p	– степень значимости (статистическое)
r	– коэффициент корреляции (статистическое)
rANOVA	– analysis of variances for repeated measures: дисперсионный анализ для повторных измерений
SIGH-SAD-SR-	– self-rating version of the Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale – Seasonal Affective Disorder Version: опросник для определения тяжести депрессии при сезонном аффективном расстройстве, версия для заполнения пациентом

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Депрессия – распространенное психическое расстройство, возникающее в течение жизни примерно у 11% населения [118]. Является одной из ведущих патологий по показателю количества "потерянных лет жизни" (DALY) [172].

При всех типах и вариантах течения депрессии показана фармакотерапия антидепрессантами, которая, однако, эффективна лишь в 40-70% случаев (по результатам мета-анализов [88]), отчасти потому, что биологический механизм депрессии неясен [4]. В мире используются и разрабатываются немедикаментозные подходы к лечению, среди которых – электросудорожная терапия, светолечение, депривация сна, транскраниальная магнитная стимуляция, акупунктура [109].

Светолечение – метод, который используется с 1984 года [133]. Несмотря на то, что механизм светолечения неизвестен, оно доказало свою эффективность и является методом выбора при сезонной рекуррентной депрессии [90, 155]. При несезонной депрессии светолечение также признано эффективным (мета-анализ [155], проведенный по инициативе Американской психиатрической ассоциации), не уступая в этом стандартным антидепрессантам (мета-анализ [64]) и, в некоторых случаях, превосходя их (например, в сравнении с флуоксетином [63]), особенно в скорости наступления улучшения. Светолечение предпочтительнее фармакотерапии и в плане нежелательных явлений: по их перечню, выраженности (явления тяжелой или средней степени выраженности не встречаются) и частоте возникновения.

Стандартом светолечения является яркий люминесцентный свет от светового прибора при нахождении перед ним на расстоянии 30-50 см в течение 30-45 минут утром [171]. Свет действует через глаза. Альтернативным способом является имитация рассвета при помощи светильника с автоматическим постепенным нарастанием яркости во время сна перед звонком будильника [51]. Мета-анализ 5 плацебо-контролируемых исследований свидетельствует об эффективности данного типа светолечения при сезонной (зимней) депрессии [155]. Однако, насколько искусственный рассвет эффективен в сравнении со стандартным лечением ярким светом, не выяснено, так как ранее выполненные исследования [21, 52, 95, 148] дали все три возможных варианта ответа на поставленный вопрос. При этом исследования проводились на параллельных группах пациентов. Лишь в одном исследовании проведено "прямое" сравнение, когда один и тот же пациент получал оба типа светолечения, но количество пациентов в нем было недостаточным для получения достоверного вывода [21].

Экономить время позволяет также другой способ светолечения ярким светом – с помощью использования световых комнат. В отличие от портативных световых приборов, такой способ возможен только в медицинских учреждениях.

Светолечение используется не только самостоятельно, но и в комбинации с другими методами, что актуально при несезонной депрессии, для которой светолечение не является методом выбора. Светолечение сочетается с психофармакотерапией (10 исследований, включенных в мета-анализ [31]), депривацией сна (14 исследований, авторский анализ), транскраниальной магнитной стимуляцией (одно исследование, на 6 пациентах [97]). Сочетание с депривацией сна особенно актуально, поскольку улучшение от депривации, достигаемое наутро у 30-50% пациентов [103] (механизм неизвестен), не стойко и обычно нивелируется после ночи восстановительного сна. Улучшение может быть продлено назначением адъювантного курса светолечения [32]. С момента опубликования первых результатов [19] выполнено 14 исследований эффективности "комбинированной хронотерапии". Исследования различались по протоколам воздействия – полная или частичная депривация сна, однократная или трехкратная на протяжении недели, различные характеристики световоздействия. Остается актуальной разработка стандартного хронотерапевтического протокола – с характеристиками, определяющими оптимальное соотношение его антидепрессивной эффективности и переносимости пациентами. В ранних протоколах не использовался свет, обогащенный синей частью спектра, к которому наиболее чувствительны относительно недавно открытые меланопсиновые фоторецепторы глаза [8], опосредующие физиологическое действие света на организм. Данные фоторецепторы связаны нервным путем в том числе с недавно обнаруженной перихабенулярной областью с последующей нервной передачей в центры мозга, регулирующие настроение [92]. Исследования, проведенные у пациентов с зимней депрессией, свидетельствуют о том, что меланопсиновая фоторецепция может играть существенную роль в опосредовании светотерапевтического эффекта [99].

Эффект от проводимого антидепрессивного лечения измеряется с помощью специализированных шкал, среди которых наиболее используемой является шкала депрессии Гамильтона [23]. Шкала дополнена 8 пунктами для оценки "атипичных" симптомов зимней депрессии (повышение массы тела, гиперсомния и т.д.); есть версии как для заполнения врачами, так и пациентами (SIGH-SAD-SR). Объективных биомаркеров динамики, обладающих необходимой специфичностью, чувствительностью и точностью, не найдено [4], но среди кандидатов – нейротрофический фактор мозга (BDNF), отражающий процессы нейрогенеза. Концентрация BDNF в крови у пациентов с депрессией в среднем по группе снижена [137], повышается в результате лечения антидепрессантами [102] и коррелирует со

шкальными оценками динамики [37], однако, мощность этих результатов, по данным выполненных мета-анализов, невысокая.

Механизм антидепрессивного действия яркого света по большей части неизвестен. В ранних исследованиях клинически отмечено "энергезирующее" действие света, приводящее к повышению энергичности и снижению потребности во сне [114; 121]. Отмечено немедленное действие света, особенно синей части спектра, на уровень энергичности и бодрствования [11]. Возможно, одним из механизмов действия света на лиц с зимней депрессией является усиление энергообмена. Проведенные исследования, тем не менее, принесли противоположные результаты влияния недельного курса светолечения при зимней депрессии на энергообмен (по потреблению кислорода в покое, измеренном оксиспирографически [68 105]). Для оценки изменения энергообмена, помимо относительно прямых методов, коим является оксиспирография, можно использовать непрямые методы – измерение показателей активности вегетативной нервной системы и эндокринной системы, каждая из которых и во взаимосвязи одна с другой регулирует метаболические процессы в организме. Выполнено немало исследований по оценке *немедленного* действия света на показатели активности данных систем – электрическую активность симпатического нерва, частоту сердечных сокращений, показатели вариационной пульсометрии, концентрацию альфа-амилазы, кортизола, ТТГ в биологических жидкостях, температуру тела. Однако, результаты по большей части неоднозначны (частично обобщено в [112]; [47, 93]) а на лицах с депрессией такие исследования не проводились вовсе.

Выполненная диссертационная работа направлена на изучение психофизиологических эффектов светотерапии в технологиях искусственного рассвета и модифицированного курса тройной хронотерапии при их использовании у пациентов с депрессией, оценку немедленного действия света на энергообмен как возможный психофизиологический механизм его "энергезирующего" воздействия.

Цель исследования: оценить психофизиологические эффекты новых светотерапевтических технологий – искусственного рассвета (технология 1) и яркого света в комбинации с неполной депривацией сна и сдвигом его начала (технология 2).

Задачи исследования:

1. Изучить клинические психометрические показатели действия и комплаентность технологии искусственного рассвета (светового стимула, имитирующего рассвет по нарастанию интенсивности) в сравнении со стандартным ярким светом на модели сезонной дерессии.

2. Изучить вклад фактора яркого белого света, обогащенного синей частью спектра, в антидепрессивную эффективность модифицированного 6-дневного курса тройной хронотерапии, состоящей из поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна, по данным специализированных шкал и концентрации нейротрофического фактора мозга (BDNF) в крови.

3. Изучить немедленное действие яркого белого света (в сравнении с неярким красным) на психометрические показатели (настроение, энергичность, уровень бодрствования) и прямые и непрямые показатели энергообмена (потребление кислорода в покое, частоту сердечных сокращений, концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне) у лиц с депрессией.

В соответствии с поставленными задачами выполнено 3 исследования (№№ 1, 2 и 3).

Научная новизна. Впервые установлена с помощью использования перекрестного дизайна равная терапевтическая эффективность искусственного рассвета и яркого света в лечении зимней депрессии, а также значимо не различающиеся по частоте предпочтения пациентами каждого из двух методов. Факторами, значимо отличающими комплаентность к искусственному рассвету, являются экономия времени, комфортность воздействия и меньшая выраженность депрессии (на уровне тенденции).

Во впервые опробованном новом, модифицированном 6-дневном курсе тройной хронотерапии (поздняя частичная деприваций сна, длительные сеансы светотерапии, сдвиг начала сна), показана важность света, обогащенного синей частью спектра, в достижении терапевтического эффекта и удовлетворительная комплаентность со стороны пациентов с депрессивным расстройством.

Впервые изучено немедленное действие яркого света на энергообмен (потребление кислорода, частоту сердечных сокращений, концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне) как один из потенциальных механизмов немедленного стимулирующего действия света на уровень энергичности и бодрствования (выявленного в данной работе и известного из литературы). В примененном дизайне исследования не выявлено, что яркий свет оказывает немедленное действие на изме-ряемые показатели как у лиц с зимней депрессией, так и у сезононезависимых лиц.

Обнаружен более низкий уровень альфа-амилазы в слюне у пациентов с зимней депрессией, что можно рассматривать в качестве индикатора относительного снижения утренней активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Научно-практическая значимость. Выполненная работа обосновывает использование искусственного рассвета как альтернативного к стандартному методу лечения ярким светом сезонной депрессии. У данного метода отсутствуют побочные эффекты и имеются неклинические преимущества перед ярким светом.

Выполненная работа также обосновывает использование для лечения депрессии яркого света, обогащенного синей частью спектра, в модифицированном 6-дневном курсе тройной хронотерапии, состоящей из поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна. Данный протокол является щадящим для пациента, позволяя минимизировать нежелательные явления полной депривации сна.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Искусственный рассвет (световой стимул, имитирующий рассвет по нарастанию интенсивности) не уступает стандартному яркому свету по антидепрессивной эффективности и по предпочтению пациентами (обусловленному экономией времени, комфортностью воздействия, у пациентов с тенденцией к менее выраженной депрессии).

2. Использование яркого света с обогащением в синей части спектра увеличивает антидепрессивную эффективность модифицированного 6-дневного курса тройной хронотерапии (комбинации поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна) согласно специализированным шкалам (но не концентрации нейротрофина BDNF в крови); данный лечебный протокол хорошо переносится пациентами.

3. Немедленное повышение уровня бодрствования в ответ на световоздействие не связано с энергообменом, показатели которого (потребление кислорода в покое, частота сердечных сокращений, концентрация кортизола и альфа-амилазы в слюне) не изменяются у здоровых лиц и у женщин с сезонной депрессией; у последних концентрация альфа-амилазы в слюне снижена, свидетельствуя о более низкой активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

Апробация работы и внедрение результатов. Работа выполнена в НИИФФМ в рамках поискового научного исследования 2015 года, проекта программы Президиума РАН "Аффективная нейронаука" 2016-18 гг., научной темы ФНИ № АААА-А16-116021010228-0. Основные результаты представлены на 26-й встрече международного Общества светолечения и биоритмов (SLTBR), Вена, Австрия, 27–29 июня 2014 года (исследование №1), 27-й встрече SLTBR, Сан-Диего, США, 27–29 июня 2015 года (исследование №3), Международном конгрессе "Биотехнология: состояние и перспективы развития. Науки о жизни", 25-27 февраля 2019, Москва (исследование №2).

Искусственный рассвет используется вне исследовательских программ у лиц с сезонной зависимостью, обращающихся в клинику НИИФФМ, и пациентами самостоятельно. Метод модифицированной тройной хронотерапии используется у пациентов с депрессией, госпитализируемых в клинику НИИФФМ.

Личный вклад автора. Исследования №1 и №3: автор лично отобрала и провела через исследование ~75% исследованных, непосредственно курировала психометрическое оценивание пациентами своего состояния, сбор ими биологического материала (слюны) для анализа, процесс световоздействия, участвовала в оксиспирографическом обследовании, анализе проб слюны, в вводе, первичной обработке, анализе и интерпретации полученных данных. Исследование №2: автор курировала выполнение исследования в клинике, обрабатывала данные многодневной актиметрии (двигательной активности) пациентов, участвовала в анализе и интерпретации полученных данных.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Депрессия: несезонная и сезонная

Депрессия – психическое расстройство, характеризующееся сниженным настроением, угнетением когнитивного и физического состояния, нарушением сна, изменениями со стороны аппетита/веса. Распространенность депрессии довольно высока – 10-12% населения (в зависимости от региона проживания) имели по крайне мере один депрессивный эпизод той или иной степени выраженности на протяжении жизни [118]. Состояние при депрессии может быть жизнеугрожающим – до 10% пациентов предпринимают попытки самоубийства [60].

Диагноз депрессии ставится на основании критериев, изложенных в классификациях МКБ-10 [82] или DSM [57, 58, 59], которые близки между собой. Критерии депрессии ("большого депрессивного эпизода", MDE) по американской классификации DSM включают пять (или более) перечисленных в классификации симптомов, которые наблюдаются вместе на протяжении не менее 2 недель и представляют изменение по сравнению с исходным состоянием; по крайней мере один из этих симптомов либо (1) депрессивное настроение, либо (2) утрата интересов или чувства удовольствия [57] (приложение 1). По выраженности (тяжести) депрессия делится на три степени – легкую, среднюю, тяжелую. Выделяют несколько типов депрессии, среди которых – меланхолический тип, с тревожным дистрессом и атипичный тип, а также тип с сезонным паттерном. Меланхолический тип является классическим для депрессии: в структуре аффекта превалирует тоска, характерны ареактивность настроения к позитивным событиям, снижение аппетита/веса и бессонница. При атипичном типе в структуре аффекта превалирует апатия, наблюдаются повышение аппетита/веса и гиперсомния. Атипичный тип характерен для депрессии с сезонным паттерном (сезонного аффективного расстройства – САР, или зимней депрессии). Классификационные типы депрессии не исключают возможное сочетание некоторых из них. Например, диагноз депрессии может звучать так: "Большой депрессивный эпизод, рекуррентный, атипичного типа, с сезонным паттерном (осень-зима), текущий, средней степени тяжести". Подспорьем в постановке диагноза, в том числе и для для врачей-непсихиатров, служит Мини-международное нейропсихиатрическое интервью (M.I.N.I.) [159].

Зимняя депрессия – рекуррентная депрессия, наблюдающаяся осенью-зимой и спонтанно проходящая весной-летом в умеренных и высоких широтах проживания (наиболее подробное

описание на русском в: [6]). Впервые научно описана в работе Rosenthal et al., 1984 [133]. Критерии диагноза (согласно DSM-5) указаны в приложении 1. Страдают чаще женщины, в возрасте начиная от 15-17 лет. В период предменопаузы расстройство может менять тяжесть – острота проявлений чаще снижается, но, бывает, и увеличивается. Примерно в половине случаев анамнестически удается выявить кровных родственников с подобной сезонозависимостью [49].

Распространенность составляет примерно 2%; еще 10-15% испытывают подобные изменения, но меньшей выраженности, не достигающие уровня Большого депрессивного эпизода (MDE) [49]. Такие случаи называют субсиндромальным сезонным аффективным расстройством (субСАР, s-SAD), или зимней хандрой [5]. САР и с-САР могут "перетекать" из друг в друга; в большей степени это зависит от количества получаемого света в ту или иную зиму. При этом играет роль не только солнечность зимы и наличие снежного покрова, хорошо отражающего свет, но и доступность этого света для человека ввиду того или иного расположения окон помещения дома или на работе, количества времени, проводимого на улице, ношения затемняющих очков и т.п. [49].

По типу депрессия при САР обычно атипичная (в терминах классификаций DSM-IV или DSM-5). Для атипичной депрессии характерно не тоскливое или тревожное настроение, а апатичность, не снижение аппетита и массы тела, а их повышение, не бессонница, а гиперсомния. Характерны уход от общения, ощущение усталости и тяжести в теле ("свинцовый паралич"), пристрастие к углеводистой пище, трудности подъема по утрам [133]. Перечисленные симптомы встречаются с частотой от 70% и выше в Новосибирской выборке пациентов с САР и во многих других центрах [1, 48].

Лечение депрессивных расстройств является вызовом в настоящее время, так как, например, антидепрессивные препараты эффективны лишь в 40-70% случаев (улучшение вдвое и более по шкалам депрессии [88]). Другими методами антидеперссивного лечения, имеющими определенную степень доказательности, являются: психотерапия (различные виды), электросудорожная терапия (ЭСТ), светолечение, депривация сна, повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и акупунктура [109]. Вклад плацебо составляет примерно половину от достигнутого в результате лечения [89]. Светолечение и депривация сна доказали свою эффективность по сравнению с плацебо, не уступают, а зачастую превосходят психофармакологические средства в антидепрессивном действии (при этом вызывая меньше побочных явлений), но изучены в меньшей степени, так как их изучение не имеет столь мощной финансовой поддержки, какую имеют исследования фармакологических препаратов [36].

1.2. Светолечение

1.2.1. Стандартное светолечение

Искусственный яркий свет, действуя через глаза, является терапией первой линии при зимней депрессии [90, 155] и также эффективен при несезонной депрессии [155], превышая, как было показано в одном из последних исследований, эффективность обычного антидепрессанта флуоксетина [63]. Впервые метод описан в той же пионерской работе Rosenthal et al., 1984, в которой впервые было описано сезонное аффективное расстройство [133]. С тех пор выполнено более сотни исследований использования яркого света при зимней депрессии, в меньшей степени – при несезонной депрессии, а также при предменструальном синдроме, нервной булимии [33].

Стандартным принят свет от люминесцентных световых коробов интенсивностью до 10000 люксов на небольшом расстоянии (30-40 см) от рассеивающего экрана до глаз, используемый сразу после пробуждения в течение 30-40 минут ежедневно в течение минимум недели [90, 150]. При этом смотреть прямо на экран необязательно, необходимо лишь, чтобы свет свободно попадал в оба глаза.

Так как интенсивность света резко падает с увеличением расстояния от светильника, пациенты должны сидеть перед ним все полагающееся для лечения время. Ряд клиник оборудованы стационарной комнатой светолечения, в каждой точке которой, благодаря использованию множества установленных в ней ламп, создана минимальная лечебная интенсивность света около 2000 люксов [171]. Некоторые исследования эффектов светотерапии выполнены с использованием таких комнат [94, 123].

Важными параметрами, которые влияют на исход светолечения, являются, помимо интенсивности, спектр света (об этом рассказано ниже в подглаве 1.2.4.) и время световоздействия. Показано, что воздействие светом в иное, нежели раннеутреннее время, характеризуется значительно меньшей эффективностью светолечения [170, 171].

1.2.2. Искусственный рассвет

Искусственный рассвет является альтернативным методом светолечения, экономящим время пациенту. Результаты первого использования имитации рассвета у трех пациентов с зимней депрессией были описаны в 1989 году [51] – уже через 5 лет после первого опубликования метода лечения ярким светом. А в 1990 году опубликованы результаты по полной группе из 8 пациентов, свидетельствующие об антидепрессивном действии

искусственного рассвета [152]. Дополнительно, у некоторых пациентов был использован искусственный закат – с теми же параметрами интенсивности, как и для рассвета, но инвертированными во времени.

Механизм лечебного действия искусственного рассвета не совсем понятен, так как известно, что через закрытые веки проходит только 1-10% всего света (10% красного света) [18, 107]. Однако, известно, что каскад фотохимических реакций в сетчатке (у крыс) начинается ночью с интенсивности света всего 0.002 лк [113], а подавление синтеза мелатонина у людей при условии медикаментозного расширения зрачков (а во время сна зрачки расширены) происходит при интенсивности всего 5 лк [61] и при воздействии через закрытые веки [73]. По мере того, как глаза адаптируются к определенной интенсивности света, наступает следующая ступень яркости, поддерживая непрерывность процесса физиологического реагирования. В первой же работе на лицах с зимней депрессией было показано, что искусственный рассвет способен сдвигать суточный ритм мелатонина, правда, исследовано всего 3 человека [152].

В дальнейшем было опубликовано еще 9 работ по оценке эффективности искусственного рассвета для лечения зимней депрессии, все выполнены тремя исследовательскими группами – из Сиэттла (6 работ), Осло (1 работа) и Вашингтона (1 работа) (таблица 1 в приложении 2). Различие между группами было в типе использованных устройств для имитации рассвета: в Вашингтоне использовался светильник с большим рассеивающим матерчатым экраном над головой, ведомый компьютеризированным алгоритмом представления рассвета, выбираемого по параметрам естественного рассвета в любой точке Земли в любое время года ("натуралистичный" искусственный рассвет), в то время как в Сиэттле и Осло использовался прикроватный портативный светильник, со ступенчато нарастающей яркостью. Лампами были либо лампы накаливания, либо галогеновые лампы.

В этих 9 работах в качестве сравнения для рассвета использовался либо быстрый, либо тусклый, либо тусклый красный рассвет, либо яркий свет от стандартных светильников яркого света, перед которыми надо было сидеть. В одной работе использовались также генераторы отрицательных ионов, одни – с создаваемой высокой концентрацией ионов в воздухе, другие – с низкой концентрацией ионов в воздухе; ионизаторы были включены на последние 93 минуты сна [148]. Как оказалось, высокая концентрация ионов оказала антидепрессивное действие, в то время при низкой концентрации улучшение было значимо менее значительным, заставляя думать о плацебо-эффекте.

В целом, при сравнении с "плацебо"-рассветом или "плацебо"-ионизацией, искусственный рассвет показал себя более эффективным в плане антидепрессивного эффекта, который оценивался чаще всего по шкале SIGH-SAD, включающую 21-пунктную шкалу Гамильтона и

дополнительные 8 вопросов на симптомы, характерные для САР [146]. Кроме собственно снижения баллов по шкале, нередко оценивалось число пациентов с клиническим ответом – у которых снижение суммы баллов по шкале депрессии было вдвое и более – и число пациентов, достигших ремиссии – у кого снижение суммы баллов было вдвое и более, до суммы баллов ≤8 [149]. Иногда оценку проводили на основе визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой в классическом виде 10-см линию, с каждого края которой написаны крайние характеристики оцениваемого показателя, на которой надо поставить штрих, означающий большую близость к одной крайности (и меньшую, соответственно, к другой).

Что касается сравнения искусственного рассвета со стандартным ярким светом (выделен жирным шрифтом в таблице 1), то результаты разноречивы: яркий свет превосходит искусственный рассвет [21, 95], равен ему [148] или уступает [52]. Три последних из 4 перечисленных исследований выполнялись на параллельных группах пациентов. В первом исследовании, в котором дизайн был перекрёстным [21] то есть, каждый пациент проходил и то, и другое светолечение, с некоторым перерывом меду ними, и, значит, более подходящим для правомочного вывода, исследованных пациентов было очень мало – всего 7.

Таким образом, относительная эффективность искусственного рассвета для лечения зимней депрессии до конца не выяснена.

1.2.3. Светолечение в комбинации с депривацией сна

Антидепрессивный эффект депривации сна (лишения ночного сна, по-современному – терапия бодрствованием), которая является одним из самых быстрых эффективных методов лечения депрессии, приводит к 30-50% улучшению на следующий день у половины пациентов с депрессией [103]. Это улучшение может быть продлено посредством одновременного или последовательного использования светотерапии [19, 32, 141]. С момента появления этих первых результатов было опубликовано в общей сложности около дюжины исследований, показывающих сохранение достигнутого антидепрессивного эффекта, если депривация сна сочетается со светотерапией и иногда также со сдвигом начала сна на более раннее время (двойная или тройная хронотерапия). В этих исследованиях использовались различные схемы лечения в отношении как типов депривации сна (целая ночь или вторая половина, однократная или повторяющаяся), так и светолечения (время, интенсивность, продолжительность) (обзор в: [171]; [42]; см. составленную таблицу 2 в приложении 3, включающую обзор всех исследований).

В большинстве исследований комбинированной хронотерапии, за исключением [32, 106], использовалась полная депривация сна (в течение всей ночи), которая считалась более

эффективной, чем частичная депривация сна (лишение сна во второй половине ночи), хотя доказательств этому утверждению было недостаточно [26]. В действительности, недавний мета-анализ не показал превосходства первого метода над вторым [103]. Обычное время пробуждения при частичной депривации сна составляет 1:30 (самое позднее 3:00, согласно 15 исследованиям, включенным в мета-анализ; Э. Боланд, сведения получены в результате общения по электронной почте), и пациенты имели возможность поспать около 4 часов с вечера. Клинически частичная депривация сна является более щадящей, чем сохранение бодрствования всю ночь – как для самих пациентов, так и для контролирующего их персонала.

В первых четырех опубликованных исследованиях комбинированной хронотерапии выяснялась значимость интенсивности света для клинического ответа. Самое первое из них [19] показало, что яркий свет >3000 лк не был необходим для достижения антидепрессивного эффекта депривации сна (в качестве сравнения использовался очень тусклый свет <1 лк), но мог усиливать его. Следующие три исследования показали, что яркий свет, по сравнению с тусклым светом (сравнимым с обычным комнатным освещением), продлевал антидепрессивный эффект депривации сна независимо от того, использовался ли свет непосредственно во время ночной депривации (>2000 лк против <60 лк) [141], непосредственно во время и в течение нескольких дней после однократной ночной депривации (3000 лк против 100 лк [32]) или непосредственно во время и между повторяющимися ночами депривации (2500 лк против 80 лк или против красного света 150 лк [161]).

Для лечения ярким светом обычно использовали световые короба в течение 0,5-2 часов с фиксированной интенсивностью. В одном из исследований, однако, использовалась световая комната, что позволяло пациентам свободно передвигаться в помещении [19]. В другом исследовании, во время частичной депривации сна, свет постепенно увеличивался до "рассветной" интенсивности 400 лк, затем следовал зеленый свет 400 лк, затем белый свет 5000 лк и белый свет 10000 лк [106]. Такое постепенное увеличение интенсивности света предотвращало сдвиг фазы циркадианной системы на более позднее время, который может происходить, если свет дается слишком рано утром (в течение биологической ночи) [171], и что особенно нежелательно для пациентов с депрессией, у которых и так имеется тенденция к запаздыванию суточных биоритмов [15]. В таком случае сдвиг фазы биоритмов на более раннее время является составляющей антидепрессивного действия света [153, 171].

Комбинированная хронотерапия назначалась пациентам как с униполярной, так и с биполярной депрессией. Мета-анализ, количественно сравнивающий антидепрессивные эффекты двойной (или тройной) хронотерапии между двумя этими группами, пока не проведен. Что касается отдельно депривации сна, то разницы между двумя группами в

антидепрессивных ответах обнаружено не было [103]. Что касается отдельно светолечения, то исследований выполнено пока недостаточно для сравнения [16].

Сравнительно недавно, с момента открытия в сетчатке глаза меланопсин-содержащих фоторецепторов, которые чувствительны к синему свету при ~480 нм и опосредуют многие невизуальные физиологические эффекты света, результаты нескольких (но не всех) выполненных исследований дают основания полагать, что синяя часть спектра важна для достижения антидепрессивного ответа (изучено в основном на пациентах с зимней депрессией [99]).

1.2.4. Красный свет в качестве плацебо

В значительном числе исследований в качестве сравнения (плацебо) к яркому свету использовался красный свет интенсивностью менее 500 лк – 50–500 лк [35]. Безусловно, внешне это не выглядело адекватным плацебо, потому что и пациенты, и врачи могли осознавать, что свет предъявляется не яркий и не того спектра, который обычно используется при светолечении (об обычном свете, при желании, можно было прочитать в средствах массовой информации), особенно если дизайн исследования был перекрестным (когда пациент пробовал и одно, и другое воздействие). Но, тем не менее, до конца 90-х годов, пока не было найдено удовлетворительного решения в виде деактивированных генераторов отрицательных ионов, красный свет применялся часто.

Красный свет был выбран, по-видимому, потому что представлял менее активную, крайнюю часть видимого спектра, характеризующейся меньшей энергией фотонов. Выбор спектра, тем не менее, оказался оправданным в свете открытия в 2000 году меланопсиновых фоторецепторов сетчатки [8, 27], опосредующих в наибольшей степени, в сравнении с палочками и колбочками, физиологические эффекты света, и чувствительных максимально к синей части спектра (длине волны ~480 нм), а не к красной его части (обзор в: [91]; [93]). К этим физиологическим эффектам относятся подавление секреции мелатонина, сдвиг фазы суточных ритмов, повышение уровня бодрствования (субъективно и по данным ЭЭГ). Все эти эффекты не вызываются красным светом. Вдобавок, эти эффекты усиливаются после предварительной экспозиции темноте или красному свету, потому что меланопсиновая молекула бистабильна – она переходит в стабильно неактивное состояние при воздействии красным светом [100].

Данные, обосновывающие на физиологическом уровне ту интенсивность света, которая может быть использована для плацебо, также получены в 2000 году. Опубликованные кривые дозозависимости для физиологических эффектов света (объективные и субъективные

показатели уровня бодрствования, подавление секреции мелатонина и фазовый сдвиг суточного ритма мелатонина) имеют сигмовидную форму [61, 136], при которой изменение ответа происходило в диапазоне 50–180 люксов, а ~50 лк и ~180 лк были теми пороговыми значениями (для разных параметров – по-разному), до и после которых, соответственно, изменения ответа практически не происходило. Таким образом, красный свет в принципе, а тем более интенсивностью менее 50–500 люксов, мог служить плацебо, если принять как доказанное, что антидепрессивный эффект опосредуется меланопсиновыми фоторецепторами.

Опубликованы результаты 9 исследований по светолечению пациентов с САР или с-САР с использованием синего света или света, обогащенного в синей части спектра, ставящих вопрос о важности меланопсиновой фоторецепции в достижении антидепрессивного эффекта (суммировано в: [99]; [39]). Результаты пока неоднозначны: в то время как некоторые работы находят, что светодиодные светильники с большей представленностью синей части спектра не уступает в антидепрессивном действии стандартным светильникам яркого света или превосходят плацебо, другие не находят, что они более эффективны, чем похожие светильники без представленности синего света. Тем не менее, в совокупности, данные работы поддерживают высокую вероятность того, что меланопсиновая фоторецепция играет важную роль в достижении антидепрессивного эффекта при зимней депрессии.

1.2.5. BDNF как потенциальный биомаркер антидепрессивного эффекта

Антидепрессивная эффективность того или иного метода лечения основывается исключительно на психометрических (опросниковых) методах. Объективных методов оценки, обладающих удовлетворительной чувствительностью и точностью, пока не разработано. Вероятно, это будет комплекс показателей. Одним из потенциальных биомаркеров оценки динамики служит нейротрофический фактор мозга (BDNF). BDNF – небольшой белок, вырабатываемый в разных органах и системах, но играющий особую роль в нервной системе, обеспечивая процессы нейрогенеза и нейропластичности – способности мозга восстанавливаться и приспосабливаться. Нарушения в синтезе, процессинге и транспорте BDNF может приводить к различным неврологическим заболеваниям и психическим расстройствам, таким как болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона, синдром Ретта, депрессия, шизофрения [25].

BDNF плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому его концентрация в крови может не коррелировать с концентрацией в головном мозге [164]. Циркулирующий BDNF содержится в сыворотке и в плазме, и большое количество хранится в тромбоцитах

человека [28]. Содержание его в сыворотке невысокое, например, 100-1300 пкг/мл [117], и варьирует как между индивидуумами с разницей в 10-50 раз (причины межиндивидуальной вариабельности непонятны), так и на протяжении суток в 3-4 раза. Концентрация сывороточного BDNF самая высокая утром (8:00), с плавным снижением в течение дня и самыми низкими значениями в полночь [117].

Из-за высокой вариабельности, норм для содержания BDNF в крови не выработано. В сравнении со здоровым контролем, концентрация BDNF в крови пациентов с депрессией в целом по группе обычно ниже (мета-анализ в: [137]). При более выраженной депрессии уровень BDNF обычно, но не всегда, – ниже [83]. При лечении антидепрессантами концентрация BDNF обычно повышается, но результаты мета-анализов противоречивы: один мета-анализ (6 исследований) свидетельствуют об отсутствии изменения концентрации BDNF в сыворотке крови [156], другой (20 исследований) – об увеличении концентрации в сыворотке/плазме крови [102], притом в большей степени – при лечении сертралином. Снижение баллов по шкале депрессии в процессе лечения положительно коррелирует с повышением концентрации BDNF крови по данным мета-анализа, однако, эта корреляционная связь не является сильной [37]. В совокупности, результаты свидетельствует о возможной пригодности BDNF для использования в качестве биомаркера при депрессии.

1.3. Действие света на энергообмен, методы оценки

1.3.1. Стимуляция энергообмена как механизм действия света

Механизм ежегодного проявления зимней депрессии и лечебного действия света остается невыясненным. Выполненные исследования были направлены на изучение особенностей восприятия света зрительным анализатором, изучение суточных ритмов, фотопериодизма и мелатонина, мозговых моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина), генетических факторов [49]. Правомочной считается эволюционно-адаптивная теория происхождения САР, при которой зимние изменения являются крайним проявлением процессов, направленных на консервацию энергии для выживания в неблагоприятных условиях среды (голод, холод) [138, 50]. Независимо от времени суток использования, световоздействие, как было отмечено с первых лет применения этого метода, оказывало активирующее ("энергезирующее") влияние на пациентов с зимней депрессией [114], вызывая быстро, в течение недели, регресс таких симптомов, как снижение энергичности, гиперсомния, повышение аппетита и массы тела [154]. В осуществлении этих эффектов могут быть задействованы симпато-адреналовая и энерго-регулирующие системы организма [121].

Насколько универсально "энергезирующее" действие света? Может ли яркий свет приводить к снижению массы тела также у сезоно*не*зависимых лиц? В исследовании [104] у сезононезависимых женщин с увеличенной массой тела 6-недельная умеренная физическая нагрузка (30 минут 3 раза в неделю) в комбинации с ярким светом (5000 лк 30 минут ежеутренне) (14 женщин) или в комбинации с обычным комнатным светом (11 женщин) привела к различному изменению жировой массы тела: на –2.1 кг в первой группе и на +0.6 кг во второй группе. Следующее исследование принесло похожий результат: снижение массы тела (жировой ткани на 350 г) в результате трехнедельного курса воздействия ярким светом по сравнению с плацебо (деактивированными генераторами отрицательных ионов) у 34 женщин с увеличенной массой тела (индекс массы тела = 25-30); эффект не зависел от сезоно (свето-)зависимости женщин [45]. Третье исследование выявило снижение массы тела на 4.9 кг у женщин с ожирением за 3 недели комбинированного применения ограничительной диеты, аэробных упражнений (40 минут ежедневно) и яркого света (2500 лк 40 минут ежедневно) по сравнению с 3.1 кг только диеты или с 4.3 кг только диеты и аэробных упражнений [115]; однако, в данном исследовании не было использовано сравнительного воздействия к яркому свету, чтобы оценить степень его вклада в снижение массы тела.

Рассматривались 4 возможных причины снижения массы тела, обусловленного световоздействием [45]:

– снижение аппетита;

– повышение энергообмена;

– нормализация суточного ритма пищевого поведения (и биохимических показателей, стоящих за этим);

– повышение настроя на снижение массы тела (увеличение физической нагрузки, соблюдение диеты).

Последнее объяснение было отклонено сразу, потому что в первом исследовании вообще речь не шла о снижение массы тела – исследованные не были поставлены в известность о цели исследования [104]. И потому, что во втором исследовании [45] не было получено корреляционной связи между повышением настроения (свет может повышать настроение у здоровых лиц [45, 104, 105] и снижением (жировой) массы тела, и не было отмечено повышения уровня энергичности (опросниковые данные) или нежировой (мышечной) массы тела (которое обычно наблюдается при увеличении тренированности [84, 168].

Снижение аппетита может являться причиной снижениямассы тела, потому что снижение аппетита действительно наблюдалось во втором исследовании; при этом оно коррелировало со снижением массы тела [45]. По нашим сведениям, других исследований, в которых бы изучалось влияние курса световоздействия на аппетит у сезоно*не*зависимых лиц, нет.

Хронобиологическое объяснение (№3 в списке) также имеет веские основания для существования [98]. В частности, показано, что нарушенная ритмичность приема пищи, приводящая к накоплению избыточной массы тела, является следствием нарушенного цикла свет-темнота, когда исследуемые переносят основной прием пищи на вечер.

Что касается четвертого объяснения снижения массы тела – повышение общего энергообмена, – то доказательной базы у него недостаточно. Энергообмен может оцениваться следующим образом [112]:

1. Измерение энергообмена в покое – по уровню потребления кислорода во вдыхаемом/выдыхаемом воздухе.

2. Измерение тонуса вегетативной (автономной) нервной системы. Внутреннее состоянии человека во многом определяется вегетативной нервной системой (ВНС), деятельность которой достаточно автономна от воли и сознания, и которая регулирует функции различных органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему, моторику кишечника, терморегуляцию, потоотделение и т.д. Показатели ВНС, как правило, косвенно отражают уровень энергообмена: чем больше баланс симпатической и парасимпатической нервной системы, тем выше метаболизм. К ним относятся:

– активность симпатического нерва (микронейрография);

– кожно-гальваническая реакция (измерение кожного сопротивления);

– частота сердечных сокращений (ЧСС);

– вариабельность сердечного ритма (ВСР);

– содержание α-амилазы в слюне;

– концентрация норадреналина (в крови, моче).

3. Измерение эндокринных показателей (кортизол, тиреоидные гормоны).

4. Термогенез (регулируется, в основном, автономной нервной системой).

У всех этих методов оценки энергообмена есть анатомическое обоснование. Показано, что нервные волокна, начинающиеся от нейронов сетчатки, содержащих меланопсиновые фоторецепторы, оканчиваясь в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, дальнейшей своей проекцией имеют различные центры головного мозга, регулирующие, в частности, пищевое поведение, метаболизм, тонус вегетативной нервной системы, эндокринную систему, температуру тела [91, 93, 112] – рисунок 1.

Рисунок 1. Проекции от нейронов сетчатки, содержащих меланопсиновые фоторецепторы, к центрам головного мозга, имеющим отношение к регуляции энергообмена (согласно [93] и [112], в модификации).

Далее, различными методами морфологического транссинаптического ретроградного трассирования и функциональными пробами со светом показаны нисходящие пути автономной нервной системы к периферическим эндокринным железам и различным органам тела, включая сердце [75, 125, 132] (рисунок 2). Таким образом, регуляция светом физиологических функций может осуществляться как нейровегетативным, так и нейроэндокринным путем. Нейроэндокринный путь включает эндокринные нейроны гипоталамуса, выделяющие либерины, и соответствующие либеринам гипофизарные гормоны, регулирующие деятельность периферических эндокринных органов. Нейровегетативный путь включает паравентрикулярные ядра гипоталамуса и нисходящие ветви вегетативной нервной системы.

Эти два пути в разной степени функционально взаимосвязаны, что лучше всего может быть продемонстрировано на примере деятельности органов эндокринной системы. Так, секреция мелатонина шишковидной железой мозга на 100% нейрогенна: при полном повреждении полисинаптического пути от супрахиазматических ядер гипоталамуса к

шишковидной железе на уровне шейного отдела позвоночника (наблюдаемой при посттравматической тетраплегии) выработка мелатонина прекращается, в то время как секреция кортизола и тиреотропного гормона (ТТГ) сохраняется [9]. Секреция кортизола корой надпочечников регулируется в известной мере как симпатической нервной системой, так и адренокортикотропным гормоном (АКТГ), вырабатываемым гипофизом. Секреция гормонов щитовидной железы в меньшей степени зависит от нейрогенных влияний и больше зависит от секреции ТТГ, вырабатываемого гипофизом. Эндокринный путь регуляции является более инерционным – для осуществления эффекта различными воздействиями могут требоваться часы, в то время как для осуществления эффекта при задействовании нейрогенной регуляции могут требоваться минуты.

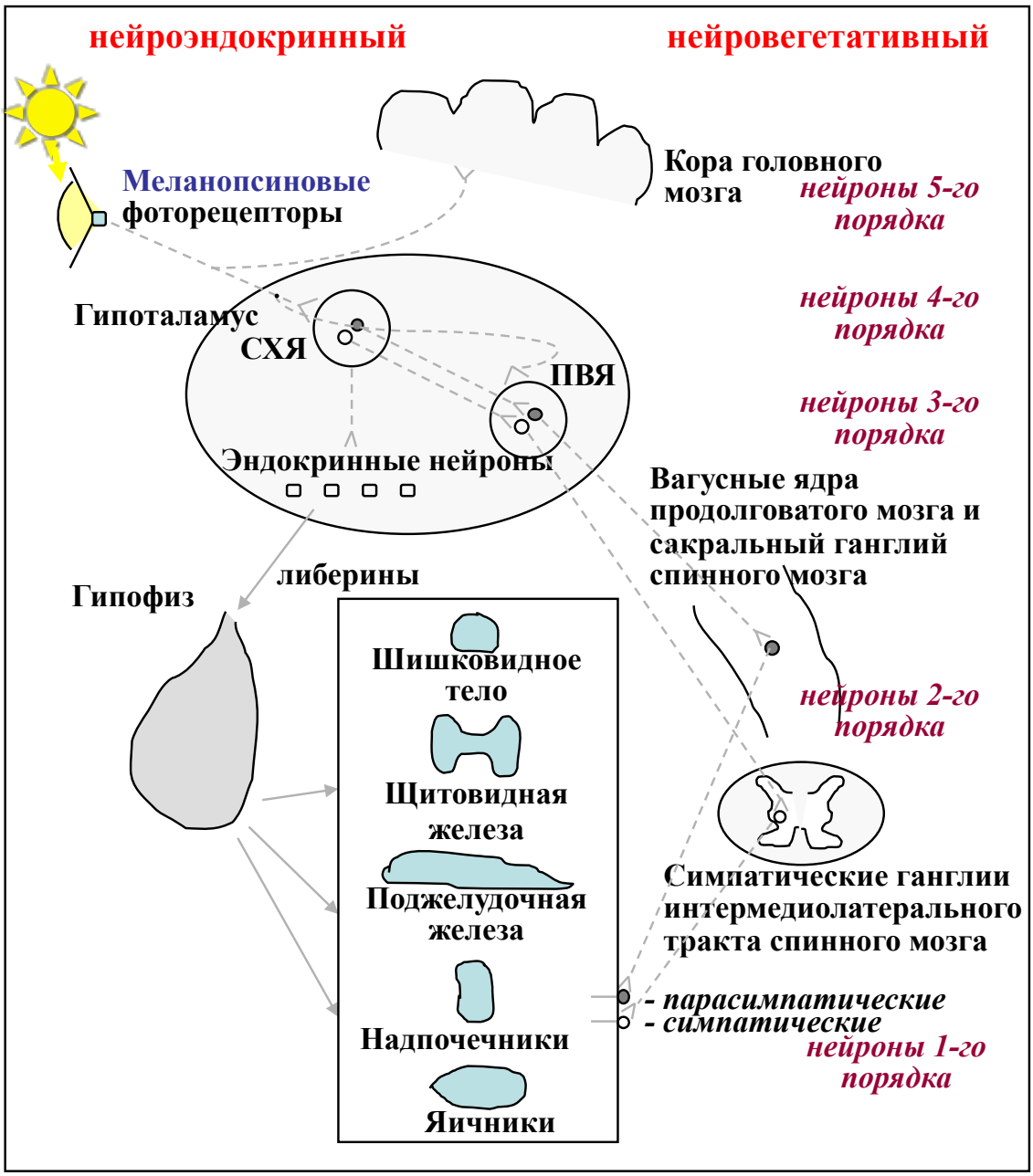


Рисунок 2. Схематическое представление о путях регуляторного действия света на организм ([2}; на основе [75, 125, 132]).

1.3.2. Методы оценки немедленного действия света на энергообмен

Для оценки методов, которые могут быть использованы в данной работе при решении третьей задачи, был сделан обзор опубликованных исследований по данной теме. Поиск статей выполнялся в базе PubMed с привлечением публикаций, не упомянутых, но цитируемых в статьях в PubMed, и из пула статей, собранных одним из руководителей диссертационной работы, д.м.н. Даниленко К.В.

Измерение энергообмена в покое. Определение уровня энергообмена проводится чаще всего методом оксиспирографии – измерения потребления кислорода во вдыхаемом /выдыхаемом воздухе. Опубликованных исследований немедленного действия света на потребление кислорода в покое нами не найдено. В трех работах изучалось влияние *курса* воздействия ярким искусственным светом (таблица 3). Результаты разноречивы: в то время как в одном исследовании после недельного курса светолечения зарегистрировано снижение повышенного уровня энергообмена в покое у лиц с зимней депрессией [68], в другом отмечено его увеличение, как у лиц с зимней депрессией, так и без нее [105].

Противоречие может быть связано с наличием нетипичных случаев зимней депрессии в работе [68]: в то время как зимняя депрессия характеризуется признаками "летаргичности" (апатия, анергия, гиперсомния, набор веса) и распространенностью среди женщин, в группе пациентов в исследовании [68], возможно, чаще наблюдалась "классическая" депрессия (с повышенным уровнем тревоги, кортизола в крови), а высокий процент лиц мужского пола в данной группе также в пользу данного предположения. В пользу этого также результаты исследования коллектива авторов [116]: у лиц с зимней депрессией уровень потребления кислорода в покое оказался ниже, чем у лиц с несезонной депрессией и здорового контроля.

В третьем исследовании [115] у женщин с ожирением после 3 недель комбинированного применения ограничительной диеты, аэробной нагрузки (ходьба на тредмиле) и воздействия ярким светом отмечено статистически значимо большее увеличение потребления кислорода в покое, нежели после того же курса воздействия, но без яркого света. Примечательно, что ограничительная диета, напротив, приводила к снижению потребления кислорода, что расценено авторами как адаптивная реакция на ограничение потребления калорий ("адаптивный термогенез"). В совокупности, полученные данные свидетельствуют больше в пользу того, что яркий свет кумулятивно повышает энергообмен (на основе измерения потребления кислорода во вдыхаемом/выдыхаемом воздухе).

Таблица 3. Влияние курсов световоздействия на потребление кислорода в покое.

Исследо-вание	Исследованные	Свет	Влияние на потребление O_2
1.Gaist et al., 1990 [68]	САР (7ж + 3м) здоровые (5ж+4м); перекрестный дизайн	2500 лк или <500 лк, 5 ч. ежедневно, не менее 9 дней	↓ повышенного потребления O_2 в группе САР после яркого света, но незначимая разница с группой контроля
2. Pinchasov et al., 2000 [105]	4 группы по 9 женщин*	2500 лк, 14:00–16:00, 7 дней САР, нелеченые САР, яркий свет не-САР, яркий свет здоровые, яркий свет	 = (нет изменений) ↑ (повышение) = (нет изменений) ↑ (повышение)
3. Pinkhasov et al., 2014 [115]	3 группы женщин с ожирением: 26, 30 и 24 чел.	3 недели: ограничительная диета (ОД) ОД + аэробная нагрузка 40 мин. ОД + АН + свет 2500 лк 40 мин.	 ↓ на 16.6 мл/мин < ↑ на 12.2 мл/мин < ↑ на 28.6 мл/мин

* не указаны еще три группы, применявшие только физическую нагрузку.

Измерение тонуса ВНС: микронейрография. Микронейрография позволяет напрямую измерить электрическую активность нервных симпатических волокон, однако требует определенных навыков для ее проведения, поэтому, видимо, лишь одно исследование выполнено, в Японии, по изучению немедленного действия света на активность симпатической части малоберцового нерва, иннервирующую скелетные мышцы голени [67]. Тонкий (200 мкм) вольфрамовый электрод вводился чрезкожно в нерв, с поиском контакта с единичным эфферентным волокном нерва. Как ни странно, данная процедура практически безболезненна для исследуемого. Участвовало 5 здоровых молодых мужчин. Измерения проводились непрерывно в течение 2 часов – до, во время и сразу после 20-минутного световоздействия. В первый раз давался яркий свет 5000 лк, во второй раз свет оставался на уровне 500 лк все время. По сравнению с контрольным светом, во время воздействия ярким светом наблюдалось статистически значимое усиление суммарной электрической активности двигательного симпатического нерва. Данная единственная работа, хотя и на малом количестве исследованных, свидетельствует о немедленном повышении тонуса симпатической нервной системы в ответ на воздействие ярким светом. Считается, что данные микронейрографии, полученные с одного участка тела, правомочно экстраполировать на весь организм.

Измерение тонуса ВНС: кожно-гальваническая реакция. Проведение кожей тока варьирует в зависимости от ее влажности. Деятельность потовых желез контролируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы (ВНС), поэтому электрическая проводимость кожи (или ее сопротивление к проведению электрического тока, или кожно-

гальваническая реакция), измеренная при помощи двух электродов, установленных на близком удалении друг от друга (обычно на ладони), является индикатором тонуса симпатической нервной системы [126]. Недостатком метода является его лабильность, так как влажность кожи зависит не только от автономной регуляции, но и привходящих факторов.

Выполнено два исследования по изучению влияния света на электрическую проводимость кожи (таблица 4). В обоих исследованиях яркий свет, по сравнению с неярким, увеличивал электрическое сопротивление кожи, что может свидетельствовать об увеличении активности симпатического отдела ВНС светом.

Таблица 4. Немедленное действие яркого света на электрическое сопротивление кожи.

Исследо-вание	Исследованные; дизайн	Свет	Влияние на кожное электросопротивление
1.Badia et al., 1990 [119]	/абстракт отсутствует в открытом доступе/	яркий и неяркий свет	↑ электрического сопротивления кожи при ярком свете
2. Smolders et al., 2014 [144]	28 человек, перекрестный дизайн	1000 лк или 200 лк 30 минут 1 раз – утром (одна группа) – вечером (другая группа)	↑ электрического сопротивления кожи при 1000 лк

Измерение тонуса ВНС: ЧСС. В описательном (не сведенном в стандартный табличный вид) обзоре [127] делается заключение, что свет способствует немедленному повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), если воздействие происходит ночью или ранним утром. Выполненный нами обзор, в который вошли также 3 работы, опубликованные после 2009 года, свидетельствует, тем не менее, о том, что не все так однозначно: лишь в 7 из 12 исследований показано, что свет немедленно повышает ЧСС (таблица 5). При этом, если взять во внимание 4 наиболее контролируемых исследования (ссылки на которые в таблице выделены жирным шрифтом), в которых исследуемые находились полулежа длительно в лабораторном помещении с контролируемым освещением, и измерения выполнялись многократно, на одних и тех же людях, то в трех яркий свет повысил ЧСС, а в одном – нет. То есть, заключение о том, что свет стимулирует ЧСС, преждевременно. Во всяком случае, для такого лабильного показателя, как ЧСС, следует тщательно контролировать привходящие факторы, которые на него влияют. Следует отметить, что величина повышения ЧСС светом крайне умеренная – всего около 2 ударов в минуту [127].

Таблица 5. Немедленное действие яркого света на частоту сердечных сокращений (ЧСС; строки 1-12) и ректальную температуру (**РТ**; строки 5–9, 13, 14).

Исследо-вание	Исследованные; дизайн	Свет	Влияние на ЧСС и РТ
1.Stoica, Enulescu, 1988[145]	25 здоровых лиц; простой дизайн	тусклый свет (темные очки) → комнатный свет 160 Вт 8:30–10:00	= ЧСС (нет изменений)
2. Saito et al., 1996 [67]	5 мужчин; экспериментальная → контрольная сессия	комнатные 500 лк → 5000 лк (или 500 лк) 20 мин → 500 лк 10:00–12:00	↑ ЧСС
3. **Scheer et al., 1999 [131]**	11 мужчин 10 мужчин	0 лк 20 мин → комнатный свет 10 мин; 7 раз за сутки 0 лк 20 мин → 100 лк 10 мин → 800 лк 10 мин; 5 раз за сутки	↑ ЧСС ночью и утром при увеличенном освещении
4. **Leproult et al., 2001 [163]**	8 мужчин; перекрестный дизайн	2000–4500 лк: - утром 5:00–8:00 - днем 13:00–16:00 или - без световоздействия (<150 лк) полулежа, без сна в течение суток	 = ЧСС = ЧСС
5. Burgess et al., 2001 [66]	16 человек; перекрестный дизайн	3000 лк и обычный свет вечером 4 часа (в районе начала секреции мелатонина)	= ЧСС, ↑ **РТ**
6. Cajochen et al., 2005 [80]	10 мужчин; перекрестный дизайн	яркий синий, яркий зеленый свет, темнота вечером 21:00–23:00	↑ ЧСС, **РТ** при синем свете
7. Higuchi et al., 2005 [70]	7 мужчин; перекрестный дизайн	яркий и неяркий экран монитора 23:00–01:45	↑ ЧСС, = **РТ**
8. **Yokoi et al., 2006 [72]**	8 мужчин; перекрестный дизайн	2800 лк и 120 лк 21:00–04:30 полулежа в два разных дня	↑ ЧСС, **РТ** при ярком свете
9. **Rüger et al., 2006 [160]**	 12 человек 12 человек перекрестный	5000 лк и <10 лк - ночью 0:00–4:00 - днем 12:00–16:00	 ↑ ЧСС, **РТ** = (нет изменений)
10. Smolders et al., 2012 [143]	32 человека; частично перекрестный дизайн	200 лк или 1000 лк 60 мин - утром в 9:00 или 11:00 - днем в 13:00 или 15:00	 ↑ ЧСС ↑ ЧСС
11. Smolders et al., 2014 [144]	28 человек; перекрестный дизайн	200 лк или 1000 лк 30 мин - утром - днем	 = ЧСС = ЧСС
12. Canazei et al., 2017 [13]	31 человек; перекрестный дизайн	высокая (4667 К), средняя (3366 К) или низкая (2166 К) цветовая температура*; ночью 0:00–4:00	↓ ЧСС при высокой цветовой температуре света
13. Leproult et al., 1997 [142]	17 человек; перекрестный дизайн	5000 лк и неяркий свет 3 часа 5:00–8:00; измерения каждые 20 мин полулежа 37-39 часов в разные 2 дня	= **РТ** (нет изменений)
14. Cajochen et al., 2000 [61]	12 человек; параллельный дизайн	яркий (9100 лк в среднем; N=7) или неяркий (23 лк в среднем; N=6) свет ночью	= **РТ** (статистически незначимое ↑ при ярком свете)

* чем выше цветовая температура (К) светового источника, тем "холоднее" свет – в нем больше представлена синяя часть спектра.

Измерение тонуса ВНС: ВСР. Вариационная пульсометрия, основанная на регистрации (чаще всего с помощью ЭКГ) и анализе межударных интервалов сердца, считается методом диагностики, интегрально отражающим тонус ВНС – ее парасимпатического и симпатического отдела [112]. С ее помощью измеряется вариабельность сердечного ритма (ВСР): меньшая вариабельность в каждый конкретный момент времени характеризует более высокий тонус ВНС.

Наиболее часто используемые в исследованиях показатели пульсометрии включают [112, 126, 130]:

• LF (low frequency) – мощность в диапазоне 0.04–0.15 Гц; имеет смешанное происхождение, на нее оказывают влияние изменения тонуса как симпатического (преимущественно), так и парасимпатического отдела ВНС;

• HF (high frequency) – мощность в диапазоне 0.15–0.4 Гц; в основном, связана с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма (воздействие парасимпатического отдела ВНС);

• LF/HF (расчетный показатель) – характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний;

• MeanRR – среднее расстояние между двумя соседними R-пиками (кардиоинтервалами) по ЭКГ (отражает частоту сердечных сокращений, ЧСС);

• SDNN – среднее квадратичное отклонение нормальных кардиоинтервалов (не включающих экстрасистолы и другие аномальные возбуждения сердца). Является интегральным показателем, характеризующим вариабельность сердечного ритма (ВСР) в целом, и зависит от влияния симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Иногда вместо SDNN используют квадратный корень из SDNN (расчетный показатель) – RMSSD.

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) при воздействии светом изучалась минимум в 13 исследованиях (таблица 6 в приложении 4). В 2 из них данные, на наш взгляд, не были проанализированы должным образом, чтобы получить правомочный вывод. В 6 других изучалось преимущественно значение спектра, а не яркости света (все – в нижней части таблицы 6), учитывая чувствительность меланопсиновых фоторецепторов к синему свету. Результаты получились неоднозначными: в 3 работах при воздействии синим светом баланс активности ВНС сдвинулся в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы, в одной – в сторону парасимпатической нервной системы, в одной, наоборот, эффект наблюдался при воздействии не синим светом, а более теплым светом (усиление вагусного тонуса), а еще в одной не было зарегистрировано различий между воздействиями. При этом в

двух работах значимые результаты получались при анализе не основных, а дополнительных расчетных переменных вариационной пульсометрии [86, 110].

В оставшихся 5 исследованиях, в которых изучалось действие именно интенсивности света, а не спектра (верхние пять строк таблицы 6 в приложении 4), результаты тоже оказались неоднозначны: в двух получены данные за усиление симпатического тонуса в ответ на яркий свет, в трех других изменений не выявлено.

Таким образом, такой метод оценки тонуса ВНС, как вариационная пульсометрия, в исследованиях по влиянию света на организм, не привел к однозначным выводам, что отчасти может быть связано с малым количеством должным образом выполненных исследований, а также известной условностью интерполяции данных ВСР на заключения о тонусе ВНС ввиду отсутствия ответа на вопрос, что именно за процессы стоят за этими показателями [112].

Измерение тонуса ВНС: содержание α-амилазы в слюне. Выделение α-амилазы слюнными железами регулируется ВНС. Более низкая концентрация α-амилазы в слюне означает более низкий симпато-вагальный баланс ВНС. В идеале, концентрация должна быть измерена с поправкой на скорость слюноотделения: в то время как секреция протеина потенцируется преимущественно симпатическими нервными волокнами, скорость выделения слюны потенцируется преимущественно парасимпатическими нервными волокнами [17].

Измерение концентрации α-амилазы в слюне становится распространенным инструментом оценки немедленного влияния стрессовых воздействий на организм – более удобным, нежели измерение кортизола в слюне, так как секреция кортизола зависит не только от ВНС (нейрально-зависимая), но и от гипофизарной выработки АКТГ (гормонально-зависимая) и его изменения более инерционны, нежели изменения α-амилазы [44].

Имеющиеся два опубликованных исследования не выявили немедленного действия света на содержание α-амилазы в слюне (таблица 7). В первом исследовании не было зарегистрировано изменения концентрации α-амилазы в ответ на 1-часовые воздействия синим светом, зеленым светом или темнотой, примененные несколько раз на протяжении суток (каждый исследованный вступал в суточное исследование трижды) [74]. В следующем исследовании этой же группы ученых не было найдено изменения концентрации α-амилазы в ответ на 2-часовые воздействия белым, красным или тусклым светом, примененным трижды в период с 7:00 до 17:00 [55].

Таким образом, α-амилаза не показала себя маркером немедленного действия света на симпатическую нервную систему. Однако, исследований выполнено только два, и свет в них использовался не настолько яркий, насколько принято в исследованиях подобного рода.

Возможность кумулятивного эффекта яркого света на α-амилазу не изучена.

Таблица 7. Немедленное действие яркого света на содержание α-амилазы в слюне.

Исследо-вание	Исследованные; дизайн	Свет	Влияние на α-амилазу
1. Figueiro, Rea, 2010 [74]	12 человек; перекрестный дизайн	1-часовой стимул (синий 40 лк, красный 40 лк, или нет света) 7 раз за сутки	нет дифференци-рованного влияния
2. Sahin et al., 2014 [55]	13 человек; перекрестный дизайн	2-часовой стимул (белый 361 лк, красный 213 лк, или тусклый <5 лк); 3 раза днем между 7:00–17:00	нет дифференци-рованного влияния

Измерение тонуса ВНС: концентрация норадреналина. Концентрации адреналина и норадреналина в биологических жидкостях человека зависит от активности ВНС, которая регулирует секрецию этих моноаминов корой надпочечников, однако, в регуляции секреции задействована также гипоталамо-гипофизарная эндокринная система. На практике предпочитают измерять концентрацию норадреналина, поскольку адреналин очень быстро разрушается. Содержание норадреналина и кортизола используют для оценки уровня стресса, и эти два показателя обычно коррелируют между собой.

Выполнено всего два исследования, в которых немедленное действие света оценивалось по измерению содержания норадреналина (таблица 8). Концентрацию норадреналина измеряли в моче. В обоих случая зафиксировано увеличение концентрации норадреналина при переходе к яркому освещению. Однако, в одном исследовании сравнительного воздействия не было, а в другом в исследовании участвовал только 1 человек. Поэтому вывод о том, насколько измерение норадреналина может служить индикатором немедленного действия света, не ясен.

Что касается возможного накопительного действия света на концентрацию норадреналина, то имеются данные как о ее повышении после курса светолечения [108], так и о понижении [39]; оба исследования выполнены на пациентах с зимней депрессией.

Таблица 8. Немедленное действие яркого света на содержание норадреналина (в моче).

Исследо-вание	Исследованные; дизайн	Свет и время измерений	Влияние на норадреналин
1. Stoica, Enulescu, 1988 [145	25 человек; простой дизайн /не было контрольного воздействия/	неяркий (светозащитные очки) → комнатное освещение от ламп 160 Вт 8:30 – 10:00	↑ экскреции
2. Parker et al., 1996 [38]	1 незрячий (корковая слепота)	красный 300 лк → белый 10000 лк → красный 300 лк по 30 мин каждый	↑ экскреции

Измерение эндокринных показателей: кортизол. В заметном количестве исследований – в 15 – при оценке немедленного действия света на организм измерялась концентрация кортизола. Концентрация измерялась в слюне, крови, моче. Распределение эффектов было следующим: в 3 исследованиях концентрация кортизола понизилась, в 2 – повысилась, в 10 – осталась без изменений (таблица 9). Притом распределение времени суток световоздействия, дизайнов исследований по степени контролируемости между этими группами исследований было равномерным. Так, в двух исследованиях, в которых получено увеличение концентрации кортизола в ответ на воздействие ярким светом (по сравнению с неярким), данные эффекты были получены только утром (но не вечером), и являлись преходящими (первые 20-45 минут) [131, 163], с тенденцией к такому же результату еще в одном исследовании [160]. Однако, имеются такие же хорошо контролируемые исследования (когда исследованные длительно и загодя находились в положении полулежа), в которых такого повышения уровня кортизола на первых минутах воздействия ярким светом получено не было [12, 142].

Интересно, что в исследовании [140] было обнаружено трехкратное увеличение уровня кортизола в плазме перед световым ночным воздействием по сравнению с тем же временем днем раньше (когда световоздействия не было). Авторы предположили, что данное увеличение – ответ на предстоящее необычное воздействие (стрессовое влияние). Если так, то разнообразие результатов может быть связано с различным исходным уровнем кортизола ("правило исходного значения", или феномен "регрессии к среднему значению" [174]): высокие значения со временем склонны понижаться, низкие – повышаться. При исходно высоком уровне кортизола дифференцированное влияние света может скрадываться, может, поэтому авторы не получили различий между синим и красным светом во влиянии на кортизол [140].

Разноречивость результатов может частично объясняться наслоением естественного резкого 40-минутного подъема-спада кортизола при пробуждении (cortisol awakening response [41]), если исследование влияния света проводилось в раннеутренние часы.

Еще один фактор, который может влиять на надежность результатов – это измерение содержания аналита в одной или разной постановке биохимического анализа. При постановке анализа биообразцов, полученных от одного исследуемого, в разных планшетах, в надежность вмешивается погрешность, связанная с вариацией воспроизводимости между анализами. В статьях данная деталь указывается не всегда.

Также в некоторых из этих работ могло не учитываться изменение концентрации веществ в крови и слюне (до 10-12%) в течение первых 15-20 минут в ответ на изменение положения тела, связанное с перераспределением жидкости между кровеносным руслом и межуточным

пространством [78]. Для исключения этого влияния исследуемые должны находиться в одном положении (лежа или сидя) минимум 15 минут пред взятием биологического материала.

В четырех из представленных в таблице 9 исследований изучалось влияние не столько интенсивности света, но в большей степени спектра, адресуя вопрос дифференцированного влияния синей и несиней части спектра на физиологию человека ввиду меланопсиновой фоторецепции. Различий между светом разного спектра по влиянию на кортизол в этих работах не получено.

Таким образом, данные выполненных исследований не позволяют отнести кортизол к маркерам действия света на организм человека. Однако, данный вывод может быть связан с привходящими факторами, снижающими точность метода. В некоторых исследованиях получено ожидаемое в ответ на яркий свет (преходящее) повышение уровня кортизола, что могло бы соответствовать представлению о вызываемой стимуляции симпато-адреналовой функции ярким светом.

Таблица 9. Немедленное действие яркого света на концентрацию кортизола (все строки) и тиреотропного гормона (ТТГ, строки 6 и 7).

Исследо-вание	Исследованные; дизайн	Свет и время измерений	Влияние на кортизол или ТТГ
1. Beck-Friis et al., 1985 [24]	4 чел.; перекрестный дизайн	2500 лк 1 час в 3 разных дня: - 22:00–23:00 - 05:00–06:00 - без световоздействия взятие крови каждый час 20:00–08:00 (включая во время сна)	↓ спустя 1 час после утреннего световоздействия, (в 07:00); в остальном – без изменений
2. Petterborg et al., 1991 [65]	8 человек (3м+5ж) простой дизайн	1500 лк 15 мин 23:00–23:15; каждые 5-10 мин (в крови)	= (нет изменений)
3. McIntyre et al., 1992 [101]	6 человек (4м+2ж) простой дизайн	600 лк 00:00–03:00 измерения каждый час	= (нет изменений)
4. Kostoglou-Athanassiou et al., 1998 [30]	10 мужчин; перекрестный дизайн	5500 лк и 500 лк 20:00–02:00 в 2 разных дня; измерение каждые 2 часа в сыворотке крови	↓ кортизола
5. Scheer, Buijs, 1999	12 мужчин; перекрестный дизайн	800 лк и 0 лк 1 час утром (после пробуждения) и 1 час вечером; измерение каждые 20 минут	↑ на 20-й и 40-й мин утром, но не вечером
6. Leproult et al., 1997 [142]	17 человек; перекрестный дизайн	5000 лк и неяркий свет 3 часа 5:00–8:00; измерения каждые 20 мин полулежа 37-39 часов в разные 2 дня	= (нет изменений) **= ТТГ** (нет изменений)
7. Leproult et al., 2001 [163]	8 мужчин; перекрестный дизайн	2000–4500 (по нарастающей) лк: - утром 5:00–8:00 - днем 13:00–16:00 или - без световоздействия (<150 лк) полулежа, без сна 24 ч.; измере-ния в плазме каждые 15 мин	↑ утром на первые 45 мин только, но не вечером **= ТТГ** (нет изменений)

8. Lavoie et al., 2003 [165]	14 чел. (6м+8ж); перекрестный дизайн	3000 лк и <15 лк 4 часа 00:30–04:30; измерения каждые 2 часа (в моче)	= (нет изменений)
9. Jung et al., 2010 [12]	20 чел. (15м+5ж); параллельный дизайн	10000 лк 6.7 часа - утром (N=8) - вечером (N=5) - неяркий свет 3 лк (N=7) измерения каждые 30 мин	↓ начиная с 1 часа при воздействии светом (нет изменений к 30-й мин)
10. Rüger et al., 2006 [160]	12 мужчин 12 мужчин перекрестный	5000 лк и <10 лк - ночью 0:00–4:00 - днем 12:00–16:00 измерения каждые 30 мин	= (слабое ↑ к 30-й мин) = (нет изменений)
11. Lockley et al., 2006 [140]	16 чел. (8м+8ж); праллельный дизайн	синий (460 нм) или красный (555 нм) свет 6.5 часов ночью; измерения каждые 20-30 мин в плазме полулежа 48 часов	= (нет дифференцированного влияния)
12. Figueiro, Rea, 2010 [74]	12 человек; перекрестный дизайн	1-часовой стимул (синий 40 лк, красный 40 лк, или нет света) 7 раз за сутки	= (нет дифференцированного влияния)
13. Sahin et al., 2014 [55]	13 человек; перекрестный дизайн	2-часовой стимул (белый 361 лк, красный 213 лк, тусклый <5 лк); 3 раза днем между 7:00–17:00	= (нет дифференцированного влияния)
14. Danilenko, Sergeeva, 2015 [47]	16 женщин; перекрестный дизайн	1200 лк белый холодный и 1200 лк красный 45 мин утром после прихода в лабораторию; измерения каждые 22 мин в сыворотке крови	= (нет дифференцированного влияния)
15. Te Kulve et al., 2017 [157]	19 женщин; перекрестный дизайн	1200 лк и 5 лк 4.5 часа утром 08:30–13:00 полулежа; измерения каждые 1.5 ч.	= (нет изменений – после коррекции на исходное значение)

Измерение эндокринных показателей: тиреоидные гормоны. Тиреоидные гормоны существенным образом влияют на метаболизм [3]. Выполнено немало исследований влияния света на тиреоидную функцию, в том числе при светолечении зимней депрессии, с неоднозначными выводами [56]. В отношении немедленного влияния света на содержание тиреоидных гормонов, нами найдено всего 2 опубликованных исследования, вероятно, в связи с низким ожиданием того, что данные показатели быстро отреагируют изменениями – эндокринная система в целом, и тиреоидная в частности, относительно инерционны в ответе на различные стимулы по сравнению с нервной системой.

Эти два исследования выполнены одной и той же группой исследователей [142, 163], и в них не найдено изменения содержания тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови в ответ на воздействие ярким светом ранним утром или днем (таблица 9).

Измерение термогенеза. В анализ включены 7 публикаций (таблица 5). Измерение температуры проводилось ректально (с помощью портативного устройства с датчиком-термистором, размещенным в прямой кишке) в течение всего периода измерения. В 4 исследованиях сообщено о повышении температуры в течение воздействия ярким светом, при этом данное повышение не обязательно сопровождалось также повышением ЧСС [66]. Еще в

одном исследовании было повышение ректальной температуры (РТ), но оно не достигло степени статистической значимости, вероятно, из-за небольшого количества исследованных (по 6 человек в группах) [61]. В двух оставшихся работах, в одной свет использовался не очень яркий (от экрана монитора) [70], в другой не сообщены подробные результаты анализа, необходимые для всесторонней оценки их достоверности [142]. Проведенный обзор показал, что больше данных за то, что свет может немедленным образом повышать температуру тела.

Заключение по разделу. Таким образом, доступные данные свидетельствуют о том, что свет может усиливать энергообмен (общий метаболизм) у человека. Однако, среди использовавшихся измеряемых показателей энергообмена – относительно прямых (потребление кислорода) и косвенных (активность симпатического нерва, ЧСС, показатели вариационной пульсометрии, концентрация альфа-амилазы, норадреналина, кортизола, ТТГ в жидкостях организма, температура тела) – нет таких, для которых существовала бы достаточная доказательная база того, что они являются однозначными индикаторами энергезирующего действия света. В то же время, в исследованиях хорошо документировано повышение уровня бодрствования (общего тонуса организма) и/или уменьшение сонливости в ответ на световоздействие [55, 61, 87, 160, 167], оцениваемых на основании психометрических шкал, либо в (компьютерных) тестах.

II. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Обследованные

Работа включает 3 исследования: "Искусственный рассвет", "Депривация сна + свет", "Немедленное действие света на энергообмен" (таблица 10).

Исследование №1 в 1998–2005 гг. начато и выполнялось со-руководителем соискателя Даниленко К.В., при этом набрано было 28% исследованных (предварительные результаты в: [2, 79], остальные 72% исследованных были набраны в 2012–2014 гг. соискателем. В исследовании №3 в группу пациентов вошли женщины из исследования №1 (поскольку большинство лиц с зимней депрессией – женщины), от которых получен положительный ответ на светолечение.

В целом, 95 человек прошли исследования – 85 пациентов с депрессией и 10 человек здорового контроля, при этом 60 из них участвовали в исследованиях дважды (перекрестный дизайн). Условия у исследований были разные: одно выполнялось в домашних условиях, другое – в условиях круглосуточного стационара, третье – в лабораторных условиях (таблица 10).

Таблица 10. Исследования, входящие в диссертационную работу.

Технология /раздел работы	Годы выполнения	Численность группы	Дизайн	Условия
1. "Искусственный рассвет"	1998–2005, 2012–2014	40 пациентов	перекрестный	домашние
2. "Депривации сна + свет"	2016–2018	35 пациентов	параллельный	стационар
3. "Немедленное действие света на энергообмен"	27.01–06.03.2014	10 пациентов 10 контроля	перекрестный	лаборатория
ИТОГО		95 человек		

Набор лиц с депрессией проводился через объявления в средствах массовой информации, и из имеющейся базы данных лиц с депрессии. Набор здорового контроля – через устные оповещения, а также объявления в институте (НИИФФМ) примерного содержания: "К исследованию немедленного действия яркого света на метаболизм приглашаются женщины в возрасте 18-65 лет (2 разных дня по полтора часа). Указывался телефон исследователя". Предварительный отсев производился по телефону, в результате обработки заполненной претендентом Входной анкеты, включавшей вопросы о состоянии здоровья, окончательный – во время очной консультации.

Критерии отбора:

1. Общие

критерии включения:

• возраст 18 лет и старше;

• удовлетворительное и стабильное состояние соматического здоровья; в случае наличия хронических заболеваний – состояние компенсации, с подобранной дозой постоянно принимаемых препаратов, точкой приложения которых не являются биологические процессы в мозге (психоэмоциональная сфера) или общий метаболизм;

• регулярный сон с 22:00-1:00 до 6:00-9:00.

критерии невключения:

• серьезные и/или некомпенсированные заболевания;

• беременность, кормление грудью;

• пересечение более чем 2-часовых временных поясов и перенесенные острые заболевания в течение последних трех недель;

• противопоказания к светолечению: макулодистрофия сетчатки, отслойка сетчатки в анамнезе, высокое артериальное давление (САД>180 мм рт. ст.) в анамнезе; прием фотосенсибилизирующих препаратов – нейролептиков, противомалярийных, антиревматических средств, препаратов зверобоя;

• клинически значимые патологические данные, состояния и обстоятельства, которые, по мнению исследователя, негативно повлияют на благополучие участника или ход исследования.

2. Дополнительные критерии для лиц с зимней депрессией

критерии включения:

• диагноз Большого Депрессивного Расстройства (БДР) с сезонным паттерном, зимнего типа (согласно классификации DSM-IV [58]; код по МКБ-10 – F33.9);

• текущий депрессивный эпизод (согласно классификации DSM-IV и опроснику SIGH-SAD-SR ≥ 16 баллов, из которых минимум 10 баллов по 21-пунктной шкале Гамильтона и минимум 6 – по дополнительным 8 вопросам на "атипичные" симптомы [113]) – *необязателен для исследования №3*;

• *для исследования №3* – женщины из исследования №1, получившие недельный курс светолечения с положительным эффектом;

критерии невключения:

• другие психические расстройства (согласно структурированному опросу M.I.N.I. [159]);

• суицидальные планы и намерения;

• антидепрессивное или иное начатое лечение – в течение ≥ 2 недель;

3. Дополнительные критерии для лиц с несезонной депрессией

критерии включения:

• диагноз БДР, одиночный эпизод или рекуррентное или персистирующее, с меланхолическими или атипичными чертами (согласно классификации DSM-5 [57]; коды МКБ-10 – F32.8, F33.2, F34.1);

• текущий депрессивный эпизод (согласно классификации DSM-5 и опроснику HDRS-17 ≥ 12 баллов, составленному в виде структурированного интервью на основе опросника SIGH-SAD [146]; приложение 5);

• превалирование БДР в клинической картине над иным психическим расстройством (если наличествует – например, расстройством личности);

• при приеме антидепрессантов и нормотимиков – стабильная доза принимаемого препарата в течение не менее 3 недель, с условием пролонгации его использования на период исследования;

критерий невключения:

• суицидальные планы и намерения.

4. Дополнительные критерии для здоровых лиц

критерии включения:

• отсутствие сезонозависимости по данным опросника на сезонозависимость [133] и опроса врачом-исследователем;

• соответствие по возрасту, индексу массы тела и менопаузальному статусу конкретному пациенту с зимней депрессией из исследования №3.

Специального расчета необходимого количества исследуемых не проводилось. Исходя из аналогичных работ и перекрестного дизайна исследования, целевое количество исследуемых определено в каждом исследовании как: №1 – 40, №2 – 40, №3 – 20 (10 пациентов и 10 сезононезависмых лиц). Исследования начинались после получения одобрения Этического комитета НИИФФМ на их проведение: протокол №8 от 25.10.2013 (исследование №1), протокол №2 от 18.02.2016 (исследование № 2), протокол №1 от 18.02.2014 (исследование №3). Все исследуемые подписывали Информированное согласие (приложения 6-8). Исследуемые 3-го исследования получали денежное вознаграждение за участие в исследовании.

2.2. Схема исследования

Исследование №1 являлось открытым (неслепым) сравнительным перекрестным рандомизированным сбалансированным. Выполнялось исследуемыми в домашних условиях.

Исследование состояло из двух 7-дневных курсов светолечения – искусственным рассветом и ярким светом (рисунок 3), – назначаемых пациентам в последовательном порядке (первому пациенту – яркий свет, следующему – искусственный рассвет и т.д. = "псевдорандомизация"). Длительность сеанса в обоих случаях составляла 30–45 минут. Одна неделя обычно достаточна, чтобы увидеть эффект от светолечения [154].

Целевой интервал между двумя курсами был определен как 3 недели (не менее 3 недель) с учетом следующего:

– после прекращения светолечения депрессия обычно возвращается к исходному уровню спустя 2-3 недели [151];

– чтобы начало второго курса светолечения приходилось на аналогичный день недели (чтобы исключить влияние недельного социального ритма на результат);

– и также приходилась на ту же половину менструального цикла (чтобы нивелировать его влияние на результат, связанный с зависимостью уровня депрессии от фаз менструального цикла [46]).

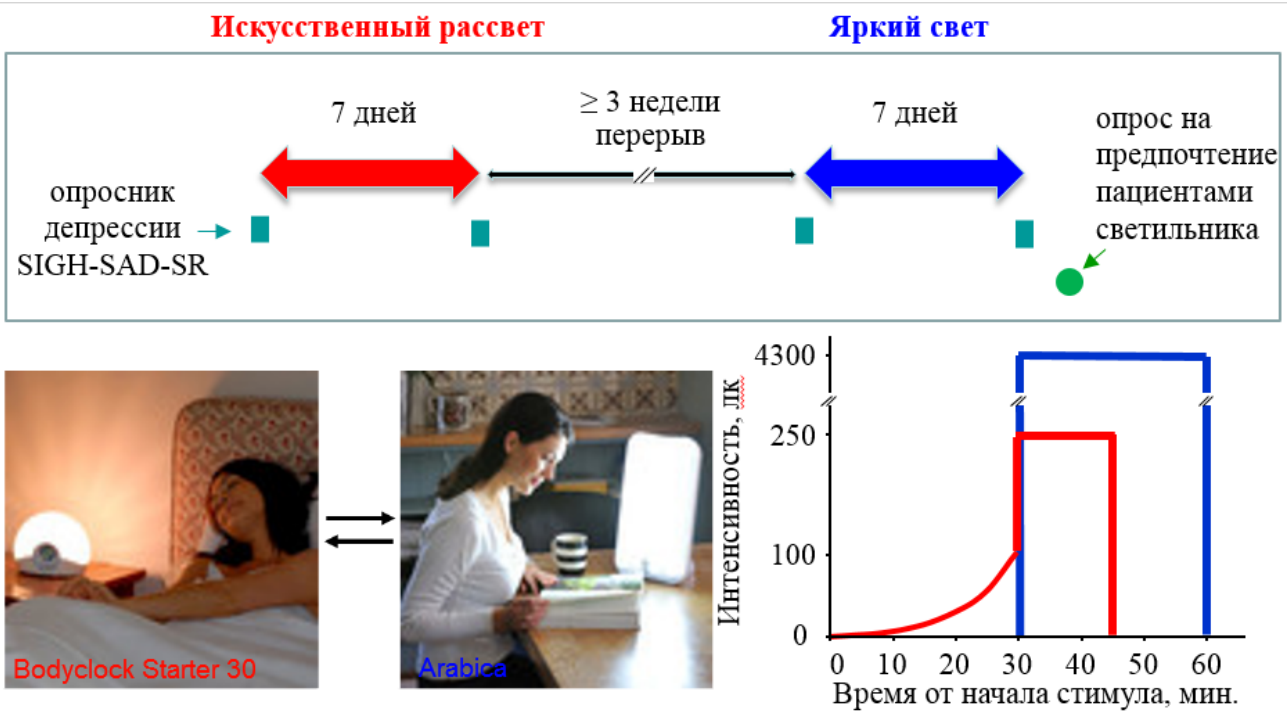


Рисунок 3. Схема исследования №1 "Искусственный рассвет".

Исследование №2 включало новый, модифицированный протокол тройной хронотерапии (депривация сна + свет + сдвиг сна), составленный так, чтобы быть более комплаентным для пациента и сохранять при этом свою эффективность.

Обоснование протокола. Время пробуждения было выбрано позднее, чем использовалось ранее – с 4:00 до 8:00 (чтобы уменьшить "давление" сна на пациента в дневное время, обусловленное ночным недосыпанием). Свет, обогащенный синей частью спектра, был включен на все это время в световой комнате (чтобы избежать необходимости сидеть перед светильником), с пошаговым нарастанием интенсивности (чтобы избежать сдвига циркадных ритмов на более раннее время). Время отхода ко сну на следующий день было сдвинуто на более раннее лишь немного (на 1-2 часа), после этого следовала 1-часовая светотерапия в световой комнате (с 7:00 до 8:00). Такой двухдневный цикл лечения повторялся трижды (составив 6 дней на курс, как и во многих других исследованиях; таблица 2).

Задуманное исследование было направлено на оценку (1) эффективности и комплаентности данного протокола хронотерапии и (2) степени вклада света, обогащенного синей частью спектра, в эффективность манипуляций с циклом сна-бодрствования (по сравнению с менее интенсивным красным светом в качестве сравнения). Для исследования была выбрана однородная группа пациентов с униполярной депрессией с меланхолическими или атипичными чертами и не включались пациенты с сезонным паттерном (которые хорошо отвечают на светолечение) и с тревожными чертами (которые реагируют слабо на светолечение [135]). Для проведения исследования была выбрана темная половина года, чтобы минимизировать влияние естественного освещения на световое воздействие (в день летнего солнцестояния максимальная продолжительность светового дня на широте города Новосибирска 55° сев. широты достигает 17 часов – с 04:49 до 22:12). В идеале, время для утренней депривации сна/светолечения должно быть индивидуализированным (исходя из привычного времени сна [171]), однако, на деле это было невозможно, так как в распоряжении исследователей была только одна комната светолечения (с нарастающим светом), и ей могли пользоваться до 4 пациентов одновременно.

Дизайн исследования №2. Исслдеование являлось одинарно-слепым сбалансированно-рандомизированным сравнительным на двух параллельных группах госпитализированных в клинику НИИФФМ пациентов, одна из которых использовала нейтральные (бесцветные) очки во время сеансов депривации сна/светолечения, другая – оранжевые очки. Очки назначались пациентам в случайном порядке с использованием заранее подготовленных кодов рандомизации с шагом 2. Так как в комнате светолечения иногда находились не участвующие в исследовании пациенты без очков, и чтобы уменьшить понимание пациентами назначения очков, им говорилось в Информированном согласии о наличии трех групп: в одной изучается

эффективность красного света (группа с оранжевыми очками), в другой – "поляризованного" света (группа с бесцветными, якобы "поляризующими" свет очками), в третьей (которой, на самом деле, не было) – просто света (группа без очков). Исследование было одинарным слепым: психолог, оценивавший состояние пациента по шкале депрессии Гамильтона HDRS-17, не знал, какие очки использовались у пациента.

6-дневный курс воздействия включал три последовательных 2-дневных цикла, каждый из которых состоял из частичной депривации сна со светотерапией в течение 4 часов (04: 00–08: 00) в первый день и светотерапию в течение 1 часа (07: 00–08: 00) во второй день (рисунок 4). После частичной депривации сна в первую ночь время отхода ко сну в последующую ночь было сдвинуто на 2 часа раньше (по сравнению с обычным для пациента временем сна), после второй ночи – на 1 час раньше. Целевое время сна указывалось исследователем заранее в Индивидуальном протоколе пациента.

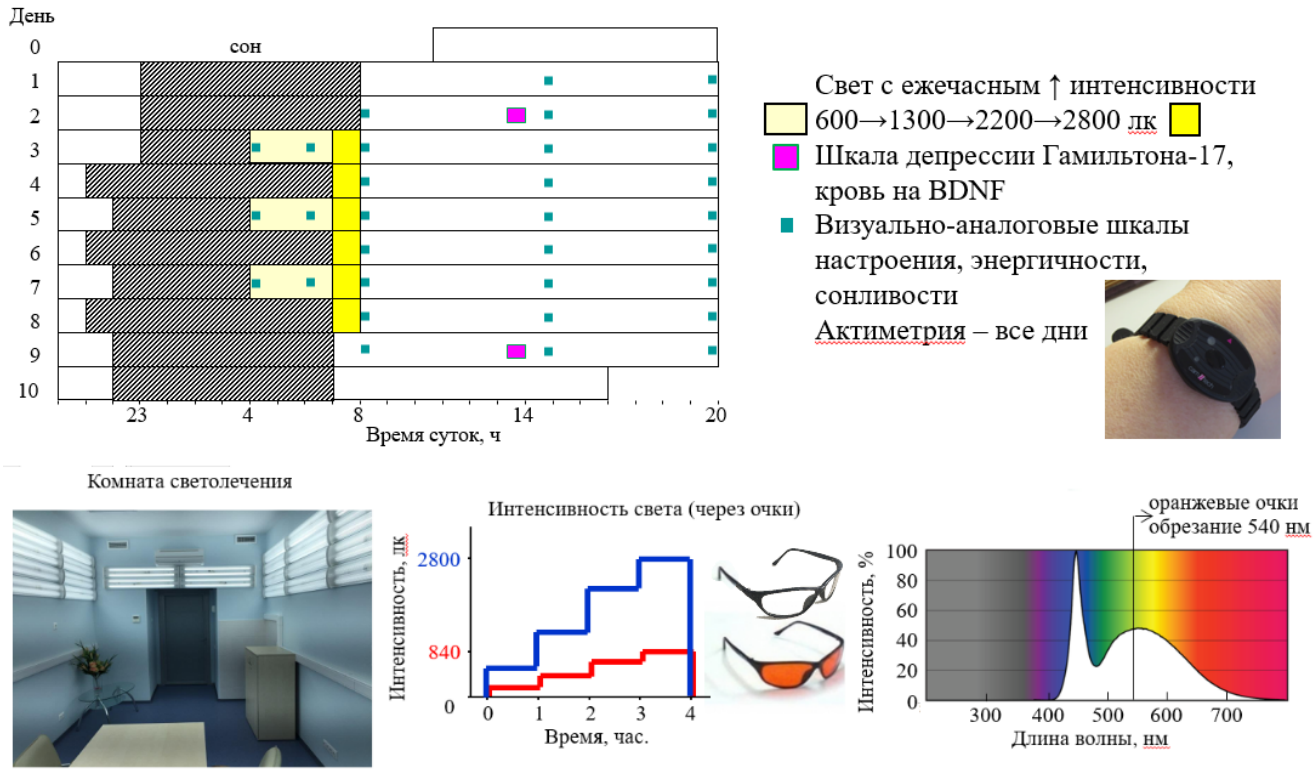


Рисунок 4. Схема исследования №2 "Депривация сна + свет". Время начала сна может различаться между пациентами (данная схема приведена для пациента со временем начала сна в 24:00 перед исследованием).

Пациентов будили в установленное время, сопровождали в комнату светолечения (до 4 человек одновременно), они надевали бесцветные или оранжевые очки (пациенты с очками разного цвета могли находиться в комнате одновременно) и оставались под наблюдением персонала. Они могли заниматься любой сидячей деятельностью и не должны были закрывать

глаза. Пациенты отвечали на несколько психометрических шкал в определенное время дня (рисунок 4) и записывали ответы по шкале в форму Индивидуального протокола. Сон в дневное время был запрещен, и это также контролировалось медицинским персоналом, регулярно посещавшим палату. Пациентам было разрешено выходить на улицу гулять в течение дня.

Исследование №3 являлось открытым (неслепым) сравнительным перекрестным рандомизированным сбалансированным. Выполнялось в лабораториях НИИФФМ.

Исследование проводилось для каждой исследуемой женщины в два разных дня с интервалом 1-5 дней, по полтора часа каждое (рисунок 5). В один день использовался светильник яркого белого света, в другой раз – красного света (контроль); в остальном эти две сессии не различались между собой. В подписанном исследуемыми Информированном согласии не уточнялось, в чем предполагается различие между физиологическими эффектами белого и красного света.

Время начала исследования согласовывалось с исследуемым исходя из его обычного времени пробуждения, с учетом времени на сбор и дорогу в НИИФФМ. Целевое время начала – между 8:30–9:30. Дома возможен легкий завтрак; завтрак должен быть одинаковым в оба дня обследования; крепкий чай и кофе исключены. Исследуемые были инструктированы избегать яркий свет дома в день исследования; если во время пути на улице время было послерассветное (а тем более, солнечная погода), исследуемый должен был воспользоваться солнцезащитными очками (которые заранее выдавались исследователем). Данные о времени сна, дороге и использовании солнцезащитных очков заносились в Протокол исследования. Исследуемый заранее знакомился с предстоящим обследованием в течение 10-20 минут (примерял маску для дыхания, надевал датчик пульсоксиметра, включал светильник), проходил инструктаж.

По прибытии в институт исследуемые размещались в звукоизолированной камере 2×2×2 м Лаборатории функциональных резервов организма или экспериментальной комнате Лаборатории физиологии дыхания, с освещением не более 50-100 люксов. Обе лаборатории имели схожее оборудование для проведения исследования. В течение всего полуторачасового обследования исследуемая находилась в положении сидя, откинувшись в удобном кресле, в расслабленном состоянии. После первых 15 минут адаптации трижды проводилось 10-минутное обследование – до, в конце и через 15 минут после окончания 30-минутного сеанса световоздействия; в общей сложности исследуемый оставался в положении сидя 80 минут. Обследование состояло из 7-минутной оксиспирографии (дыхание в маску) с пульсоксиметрией (датчик надет на палец руки), сбора 1.5 мл слюны и заполнения трех шкал на самочувствие в течение 2-3 минут.

Выбор света, который назначался первым (красный или белый), осуществлялся последовательным распределением двух разных светильников между очередными исследуемыми одной группы (сезонозависимыми или сезоно*не*зависимыми), вступающими в исследование ("псевдорандомизация"). Два человека могли вступить в исследование одновременно, так как в институте было два схожих экспериментальных блока.

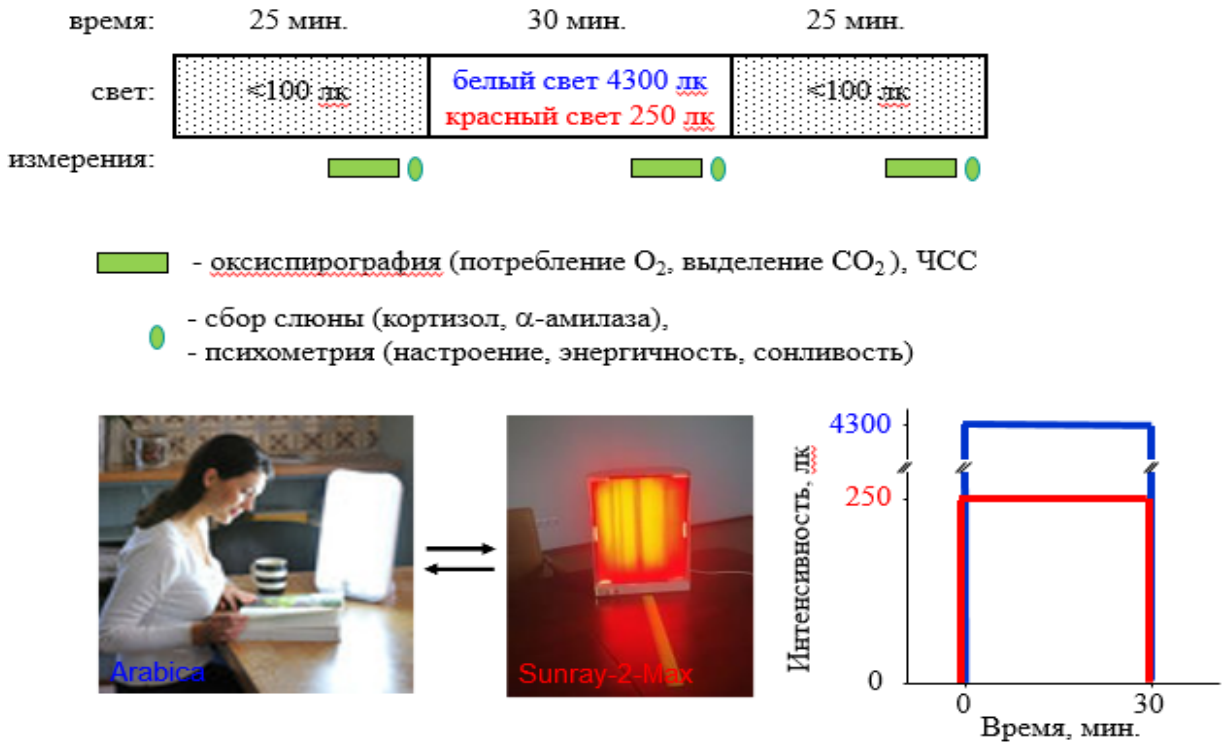


Рисунок 5. Схема исследования №3 "Немедленное действие света на энергообмен".

2.3. Воздействие

Светолечение проводилось с помощью портативных устройств (светильники яркого света, рассветное устройство) и комнаты светолечения.

В качестве светильника ***яркого белого света*** использовалась 2 схожие по своим характеристикам модели – Sunray2-Max или Lumie Arabica LBA (Lumie®, Англия; www.lumie.com; рисунок 5). Светильник Sunray2-Max (44×28×16 см, вес – 4.2 кг) содержит три U-образные люминесцентные лампы 36 Вт с цветовой температурой 835 К. Более поздняя модель, светильник Arabica (37×23×8 см, вес – 1.8 кг), содержит две U-образные люминесцентные лампы 24 Вт с цветовой температурой 840 К. Последний на момент выполнения исследования имел сертификат медицинского прибора GB12/85929, действительный на территории Евросоюза с 21.06.2012 до 13.10.2016. Лампы, используемые в

светильниках, разрешены к применению в РФ в бытовых условиях (имеются в розничной продаже).

Светильник располагался на столе на таком расстоянии от экрана до глаз, чтобы интенсивность света составила 4300 люксов (41 см для Sunray2-Max и 30 см для Lumie Arabica). Интенсивность измерялась люксметром Ю116 (в/о "Машприборинторг", Москва; площадь поверхности фотоэлемента 30 см^2). Во время сеанса смотреть на экран необязательно; важно, чтобы оба глаза были доступны свету. Побочные действия от светильников яркого света хорошо известны: дискомфорт для глаз, головная боль, возбуждение, – которые встречаются редко, слабовыраженной степени и быстро проходят при отодвигании светильника на более дальнее расстояние или уменьшении времени экспозиции [171].

Воздействие красным светом осуществлялось с помощью светильника Lumie Sunray2-Max, но в котором одна из трёх ламп удалена и позади рассеивающего экрана расположен пленочный красный фильтр (рисунок 5). Интенсивность света составила 250 люксов на расстоянии 41 см.

В качестве ***рассветного устройства*** использовалась также 2 схожие по своим характеристикам модели: Lumie Bodyclock Sunray 100 (с лампой накаливания 60 Вт) или Lumie Bodyclock Starter 30 (с лампой 42 Вт) (Lumie®, Англия; www.lumie.com; рисунок 3). Обе модели содержат электронные часы-будильник. Перед отходом ко сну устройство располагалось у изголовья (оптимально – в 50 см, ~100 лк, подбиралось по индивидуальному усмотрению), включалось на полную яркость и программировалось на закат и рассвет (закат – необязательная опция). В течение 30 минут светильник автоматически ступенчато уменьшал яркость до нуля, имитируя закат, а утром, за полчаса до звонка, вновь набирал яркость. После просыпания с будильником светильник располагался ближе, в 30 см от глаз (~250 лк) на последующие 10–15 минут для дополнительного "добора" дозы света для окончательного пробуждения и "пополнения энергии" [151]. Побочным действием рассветных устройств является более раннее пробуждение, которое, однако, может трактоваться в пользу пациентов, так как при зимней депрессии отмечается тяжесть пробуждения по утрам.

Комната светолечения (14 m^2) оборудована 36 светодиодными трубками фирмы Philips (MAS LEDtube VLE 1200mm 20W/865 T8C; 6500 Kelvin) (рисунок 4). Свет обогащен синей частью спектра с пиком 450 нм ("холодный" свет, рисунок 4). Интенсивность света повышали ежечасно, и она составляла 600→1300→2200→2800 лк минимально в каждой точке комнаты (в направлении горизонтального взора; по данным люксметра Ю116).

На время всех лечебных сессий в комнате светолечения пациенты надевали бесцветные или оранжевые очки (Chron-optic, Québec, Canada; рисунок 4). Оранжевые очки полностью

отрезали спектр ниже 540 нм [87] и уменьшали интенсивность света на ~70%. В меланопических единицах, интенсивность на уровне глаз составила ~4500 лк для нейтральных очков и ~20 лк для оранжевых очков (по данным фотометра ILT, Peabody, MA, USA) при режиме максимального освещения в комнате 2800 обычных (фотопических) люксов.

Депривация сна проводилась в комнате светолечения с 4 до 8 часов утра. Время отхода ко сну сдвигалось на более раннее время (как описано в предыдущем подразделе 2.2) и было частью тройной хронотерапии (депривация сна, светолечение и сдвиг начала сна).

2.4. Регистрируемые показатели

Тяжесть депрессии у лиц с *зимней* депрессией за прошедшие 3-4 дня оценивалась пациентом с помощью 29-пунктного опросника SIGH-SAD-SR [113] (приложение 9), на который исследуемые отвечали, занося номера ответов в бланк для ответов. Пороговым значением для наличия депрессии считалось 16 баллов, из которых не менее 10 баллов – по 21-пунктной подшкале Гамильтона и не менее 6 баллов по дополнительным 8 пунктам шкалы.

Тяжесть депрессии у лиц с *несезонной* депрессией за прошедшие 3-4 дня оценивалась подготовленным клиническим психологом с помощью 17-пунктной шкалы депрессии Гамильтона (HDRS-17) в процессе интервью. Вопросы для интервью взяты из опросника SIGH-SAD [146]. Психолог не знал, какое воздействие (бесцветные или оранжевые очки) было у пациента.

Положительный ответ на лечение определялся как снижение суммарного балла по шкале депрессии на ≥50% (такой критерий используется во многих исследованиях [103]).

Настроение и энергичность за последние 10-15 минут оценивались по двум унипунктным "визуальным аналоговым шкалам" (диапазон оценок 0-10 [81]), ***сонливость*** – по унипунктной Каролинской шкале сонливости (диапазон оценок 1-9 [76]; приложение 10). Выбранные оценки по трем шкалам сообщались исследователю, который записывал их в Протокол исследования.

Шкала настроения использовалась и в качестве оценки положительного ответа на лечение – он определялся как повышение балла (произвольный критерий). Основанием для такого критерия был узкий диапазон возможных оценок в этой полярной по характеристикам шкале (10 – наилучшее настроение, 0 – наихудшее настроение).

Ожидание от светолечения оценивалось по 5-балльной шкале, заполняемой пациентом в Дневнике исследования №1 (приложение 11) или протоколе исследования №2 во время первого сеанса световоздействия.

Побочные явления и комплаентность определялись врачом-исследователем посредством опроса после окончания курса (сеанса) световоздействия. В исследовании №2 пациент специально заполнял 5 вопросов на (гипо)манию, выбранных из разных шкал.

Предпочтение пациента в сторону того или иного светильника в случае, если бы он стал ими длительно пользоваться, отмечалось врачом-исследователем с указанием приведенных доводов.

Цикл сна-бодрствования и световой режим оценивались с помощью многодневной актиметрии, для чего запрограммированный монитор активности MotionWatch 8 (CamnTech, England) носился на запястье неведущей руки (по типу наручных часов). Время отхода ко сну и подъема, предполагаемые программой (MotionWare 1.1.20) после считывания данных в компьютер, выверялись вручную и менялись, если считалось необходимым.

Индекс массы тела определялся как масса тела (кг), деленная на рост (м) в квадрате. Масса тела измерялась на электронных весах с шагом измерения 0.1 кг.

Потребление кислорода (O_2) и выделение углекислого газа (CO_2) оценивалось при дыхании через маску на спирометаболическом комплексе Ultima PFX (Medical Graphics Corporation, США) в лаборатории физиологии дыхания или Oxycon Pro (Erich Jaeger, Германия) в лаборатории функциональных резервов организма. Первые 2 минуты дыхания после надевания маски отводились на адаптацию и не учитывались в расчетах, затем регистрация пассивного легочного газообмена продолжалась в течение 5 минут. Данные по потреблению O_2 и выделению CO_2 группировались в 15-секундные интервалы, затем усреднялись за 5 минут, представлялись в мл/мин и делились на массу тела (кг) для дальнейшего статистического анализа.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) регистрировалась методом пульсоксиметрии. В одном случае использовался фотоэлектронный пульсоксиметр N-200 (Nellcor inc., США), в другом – BCI Autocorr (Smiths Medical PV, США); BCI Autocorr идет в комплектации и синхронизирован с газоанализатором Oxycon Pro. Для выполнения пульсоксиметрии датчик надевался на дистальную фалангу пальца руки (обычно безымянного пальца левой руки); регистрация осуществлялась во время 7-минутной оксиспирографии.

Концентрация BDNF (нейротрофического фактора мозга) определялась в сыворотке крови. Кровь забиралась из вены в 12–13 часов (до обеда, натощак). Исследуемый должен был находиться в положении сидя в течение не менее 15 минут (и мог вставать только на несколько секунд) для исключения влияния изменения положения тела на концентрацию веществ в крови. Кровь центрифугировалась через полчаса для получения сыворотки. Образцы сыворотки хранились замороженными при -70°C до момента получения образцов от всех исследуемых. Концентрация во всех образцах измерялась в одной постановке методом

мультиплексного твердофазного анализа на мультиплексном анализаторе белков и нуклеиновых кислот (MILLIPLEX Luminex 200, Merck KGaA, Germany) по технологии xMAP с использованием набора реактивов Multiplex Assays HNDG3MAG-36K-01 Human Neurodegenerative Disease Magnetic Bead Panel 3 (Merck). Диапазон измерений – 2.4-10000 pg/mL.

Концентрация кортизола и α-амилазы определялись в слюне. Для сбора слюны исследуемый жевал индифферентный на вкус кусочек пленки парафильма (для лучшего отделения слюны), слюну собирал в мерный стаканчик в количестве ~1.5 мл (обычно на это уходит 1-2 минуты), из стаканчика переливал в 2-мл пробирку Eppendorf с заранее нанесенной нужной маркировкой, и все три собранные пробирки помещались в морозильную камеру холодильника (-10° ÷ -20° C). Для длительного хранения образцы после окончания всего исследования были перенесены в рефрижератор с температурой -70° C. Концентрация аналитов проводили по окончании всего исследования в гормональной лаборатории Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) методом иммуноферментного твердофазного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) с использованием ультрачувствительных биохимических наборов для кортизола фирмы DRG (Германия) и биохимических наборов для определения α-амилазы фирмы IBL (Германия). Образцы слюны, полученные от одного исследуемого, анализировали в одной планшете для исключения погрешности, связанной с вариацией воспроизводимости между анализами. Коэффициенты "внутрианалитической" вариации, по данным производителей наборов, составлял <4.1% для кортизола и <3.8% для α-амилазы.

Посуточные значения ***количества часов солнечного сияния, облачности, продолжительности светового дня*** по данным агрометеорологической станции Огурцово брались с сайта http://meteo.infospace.ru.

Обоснование выбора регистрируемых показателей в исследовании №3. Из 9 методов оценки немедленного действия света на энергообмен, выделенных при обзоре литературы (см. главу "Обзор литературы"), для данной работы выбраны 4: определение потребления кислорода, ЧСС, концентрации альфа-амилазы и кортизола в слюне. Измерение активности симпатического нерва не выбрана по причине сложности проведения микронейрографии, которой можно обучиться лишь в единичных центрах за рубежом. Определение концентрации норадреналина и ТТГ не проводится в слюне, а взятие крови из вены плохо сочетается с условиями нашего исследования, при котором требуется стабильное состояние покоя исследуемого, нахождение его в уединении (особенно в отношении оксиспирографии). Автоматическая регистрации ректальной температуры также не была выбрана по причине

необходимости не создавать неудобства для исследуемого, которые могли повлиять на результаты других измерений. Для вариационной пульсометрии требовалось проведение ЭКГ. Стандартная ЭКГ была бы неудобна по причине дискомфорта и затраченного времени на подготовку (требовалось довольно быстрое начало исследования №2 по прибытии исследуемого в институт). Более легкие решения (в виде пояса с двумя электродами, например), были на момент задумывания и начала исследования недоступны для исследователей.

2.5. Методы статистического анализа

Анализ полученных данных выполнялся с использованием статистических программ SPSS 20.0 или 21.0 и StatView 5.0.1. Статистические методы включали:

– проверка нормальности распределения значений выборки с помощью теста Колмогорова-Смирнова;

– множественный регрессионный анализ для выяснения влияния независимых переменных (регрессоров) на зависимую;

– дисперсионный анализ для повторных переменных (rANCOVA), с включением в него ковариат и номинальных переменных (факторов) для учета их влияния на зависимую переменную; указаны Hiunn-Feldt-корректированные значения уровня значимости (p);

– методы парного сравнения с помощью тестов Стьюдента, Вилкоксона, Манна-Уитни, хи-квадрат, Макнемара, критерия знаков;

– корреляционный анализ (Пирсона - для нормально распределенных непрерывных переменных и Спирмена - для ненормально распределенных и/или дискретных переменных).

В тексте, включая таблицы, повсеместно указано стандартное отклонение для средних значений, в то время как на рисунках указана стандартная ошибка для средних значений (в виде отрезка, отложенного вверх или вниз от среднего значения). * на рисунках означает вероятность статистической значимости результата $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Искусственный рассвет

Предварительный анализ

Всего 66 пациентов вступили в исследование. Из них 8 предоставили недостаточно полно или вовремя заполненные Дневники, чтобы включить их в анализ, и 18 не закончили исследование вследствие: последующего неответа критериям включения или невключения (N=13); неприятия высокой яркости светильника яркого света (N=1); побочных действий от него (N=2, гиперемия лица и раздражение глаз); недостаточной для пробуждения яркости от рассветного устройства (N=1); невыясненной причины (N=1).

В общей сложности, 40 пациентов с зимней депрессией закончили исследование (таблица 9). Промежуток между двумя лечебными курсами составил от 20 дней до 5 лет, но большинство пациентов закончили оба недельных курса светолечения в одну зиму (N=31). Из 38 женщин, у 23 была сохранена менструальная цикличность, и 17 из них каждый курс светолечения начинали в одну и ту же половину менструального цикла. Те, кто участвовал в исследовании в более ранние годы (1998–2005 гг., 11 человек), использовали более ранние версии светильников, а те, кто в более поздние годы (2012–2014 гг., 29 человек), использовали, в основном, более поздние версии светильников; но по основным световым характеристикам эти светильники между собой не различались.

Распределение видов воздействий между курсами (первый курс ярким светом или искусственным светом) оказалось одинаковым. Исходный балл по опроснику депрессии, балл по шкале ожидания от курса светолечения и время сна во время курса светолечения статистически не различались между курсами. Начало сеансов лечения ярким светом было заведомо позже (на полчаса) окончания воздействия искусственным рассветом. Курсы светолечения не различались по изменению уровня солнечного сияния до /во время курса светолечения (таблица 11) в среднем по группам. Этот фактор важно было проанализировать, так как он мог влиять на результаты лечения [85].

Восемь пациентов сообщили о возникших нежелательных явлениях при использовании светильника яркого света (таблица 11), которые, тем не менее, были легкой степени и не привели к вынужденному прекращению светолечения.

Предварительный множественный регрессионный анализ с включением в модель до 8 переменных (крайний справа столбец в таблице 11), которые потенциально могут вносить вклад в различие между курсами светолечения в изменении баллов по шкале депрессии (%),

не выявил их значимого влияния на данную основную зависимую переменную (p=0.31). Поэтому их учетом в основном анализе стало возможным пренебречь.

Таблица 11. Данные о пациентах, светолечении и результаты в исследовании №1 "Искусственный рассвет".

Переменная	Среднее значение ± СО (и диапазон) или медиана (и диапазон) или количество *n*			МРА^
Пациенты	40 [38 жен., 2 муж.]			
Возраст, лет	46.1 ± 13.1 (21-76)			+
Распределение по годам	1998–2005: *n*=11 2012–2014: *n*=29			+
Лет между сессиями	0: *n*=31, 1-5: *n*=9			+
Наличие менструального цикла, *n*	23			
Та же фаза менструального цикла[&]	17			
	Яркий свет	*Иск. рассвет*	*разница*	
Первая сессия, *n*	20	20		+
Используемый светильник	Sunray2-Max: *n*=12 Arabica: *n*=28	NAC: *n*=5 Sunray100: *n*=8 Starter30: *n*=27		
Ожидание, балл (n=32)	2 (1–5)	2 (1–5)	0 (-2÷2)	(+)
Начало сна	23:41 ± 49 мин. (22:04–01:47)	23:40 ± 55 мин. (22:08–01:49)	2 ± 36 мин. (-68÷88 мин.)	
Окончание сна	7:30 ± 57 мин. (5:38–10:13)	7:19 ± 62 мин. (5:25–9:19)	11 ± 56 мин. (-128÷141 мин.)	
Начало яркого света / окончание иск. рассвета	7:52 ± 59 мин. (05:59–11:10)	7:23 ± 52 мин. (05:35–9:15)	29 ± 49 мин. * (-41÷152 мин.)	+
Изменение часов солнечного сияния, *n*	21 – повышение 19 – понижение	20 – повышение 20 – понижение	11 – код "1" 10 – код "-1" 19 – код "0" #	+
Побочные эффекты от светолечения, *n*	7 – дискомфорт для глаз, 2 – возбуждение	нет		
Балл депрессии, до:	33 (19–50)	32 (16–54)	-1.5 (-18÷28) (*среднее* – 32.3 (18–51))	+ +
после светолечения:	19 (0–39)	18 (5–44)	-2 (-20÷14)	
изменение, %:	-43.8	-42.2	4.6	зав.перем.
Предпочтение, *n*	21	19		

Примечание: SIGH-SAD-SR – шкала депрессии; СО – стандартное отклонение от среднего значения. [&] Начало обеих сессий приходилось на день между днями менструального цикла 0–13 или 14–29. ^ Переменные, включенные в множественный регресионный анализ (МРА), в котором зависимой переменной ("зав. перем.") являлась разница между изменениями баллов по шкале депрессии. # Смотри объяснение в разделе "Методы". * Значимое различие (p=0.0005, тест Стьюдента).

Основной анализ

Выраженность депрессии снизилась примерно в равной степени после яркого света и искусственного рассвета: на 43,8% и 42,2%, соответственно (медианы, p=0.28, тест Вилкоксона, таблица 11, рисунок 6). Соотношение эффективности составило 23:17.

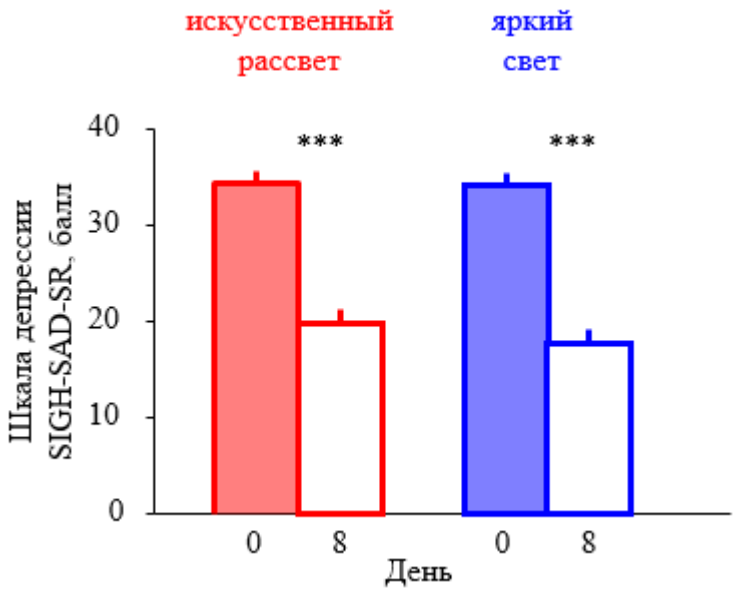


Рисунок 6. Динамика выраженности депрессии после недели воздействия искусственным рассветом и ярким светом у пациентов с зимней депрессией.

Предпочтение пациентами того или иного лечения оказалось также примерно равным – 21:19. Среди тех, кто предпочел бы яркий свет для последующего использования, объяснением этого пациентами было восприятие его эффекта более выраженным /быстрым (N=19), а также простота включения устройства (N=6). Среди тех, кто предпочел бы искусственный рассвет, основаниями были его более "мягкое", "естественное" действие (N=9), компактность устройства и/или экономии времени при использовании (N=10) и то, что яркий свет вызывал раздражение глаз (N=4). По причинам предпочтения, представленным с частотой N=9 и больше, группы различались между собой статистически (критерий знаков, p<0,05, таблица 12).

Таблица 12. Сравнительный анализ оснований предпочтения пациентами искусственного рассвета или яркого света для светолечения.

Указанные основания предпочтения	яркого света (N=21)	иск. рассвета (N=19)
выраженнее /быстрее эффект	19***	0
простота в обращении	6	0
более мягкое, "естественное" действие	0	9*
компактность / экономия времени	0	10*
раздражение глаз ярким светом	0	4

Примечание: * – значимое различие частот (* p<0,05, *** – p<0,001, критерий знаков).

В действительности, предпочтение того или иного вида светолечения оказалось значимым фактором в достижении эффекта светолечения (при добавлении его в множественный регрессионный анализ общая значимость модели составила p=0.018, значимость фактора "предпочтение" p=0.002): у отдавших предпочтение яркому свету было большее снижение баллов (%) по шкале депрессии после лечения ярким светом по сравнению с искусственным рассветом, в то время как у отдавших предпочтение искусственному рассвету не было различия в антидепрессивном ответе между двумя курсами световоздействия (рисунок 7А). Подгруппа с предпочтением яркого света была склонна иметь более высокий исходный уровень депрессии в сравнении с подгруппой, предпочетшей искусственный рассвет (медиана 34.5 против 31.5 баллов, тест Манна-Уитни, p=0.10; рисунок 7Б).

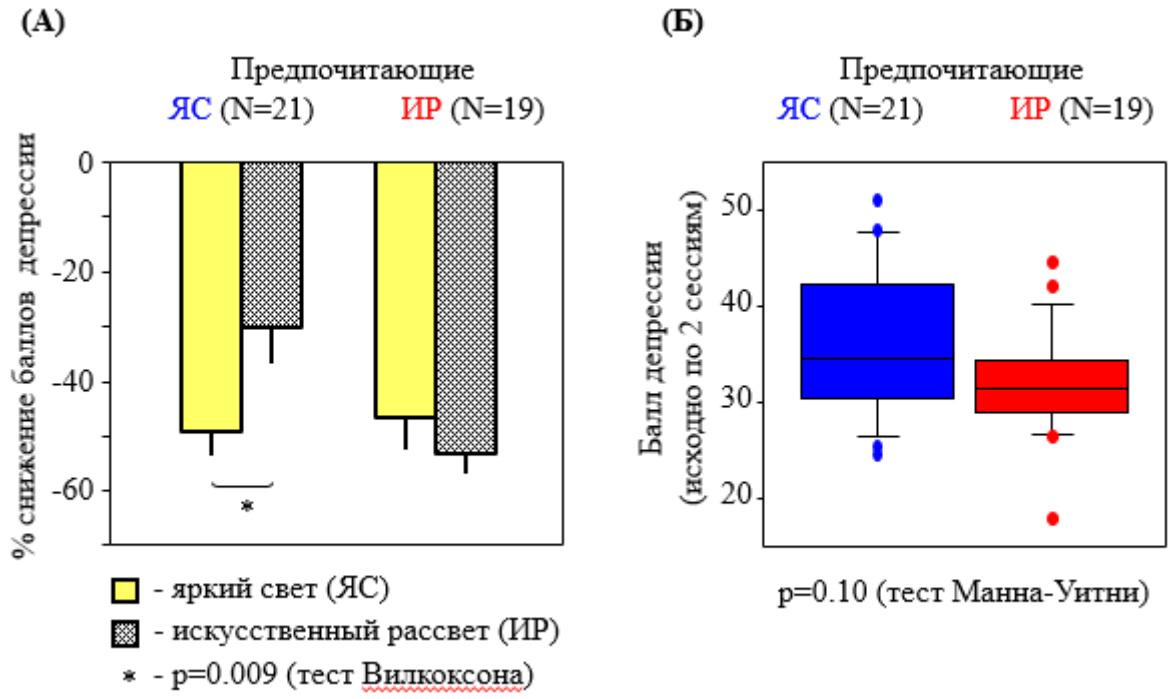


Рисунок 7. Диаграмма (А) – снижение тяжести депрессии (%, по шкале SIGH-SAD-SR) после недели воздействия ярким светом (ЯС) и искусственным рассветом (ИР) у пациентов с зимней депрессией раздельно у тех, кто предпочел бы в дальнейшем терапию ярким светом или искусственным рассветом. Диаграмма (Б) – усредненный исходный (в начале терапии ЯС и ИР) балл депрессии у пациентов, которые предпочли ЯС или ИР. Указаны медианы (горизонтальная черта внутри прямоугольников) группового значения, 25-й и 75-й процентили доверительного интервала медианы (верхние и нижние стороны прямоугольников), 5-й и 95-й процентили (отрезки с ограничительной линией на конце) и случаи, выходящие за диапазон 10-90-го процентилей (точками).

3.2. Депривация сна + свет

Характеристика групп и следование протоколу исследования

Исследование выполнялось в зимний период года: с октября 2016 года по апрель 2017 года и с декабря 2017 года по март 2018 года. Тридцать семь пациентов вошли в исследование, и два были впоследствии исключены из-за выявленных органических/ соматических заболеваний (N=1) и смены основного диагноза на другой (на органическое расстройство настроения; N=1).

Характеристика 35 включенных пациентов представлена в таблице 1. Основным диагнозом было большое депрессивное расстройство (БДР, N = 24) или персистирующее депрессивное расстройство (ПДР, дистимия) с персистирующим большим депрессивным эпизодом (БДЭ) или прерывистым БДЭ с текущим эпизодом (N = 11). У некоторых пациентов анамнестически была комбинация БДР и дистимии; многие были диагностированы впервые. У большинства (N=31) депрессия была меланхолического типа. Только 5 пациентов получали антидепрессивный препарат, один антидепрессант у каждого пациента. У девяти из 35 пациентов (26%) выявлена сезонозависимость (самочувствие хуже зимой), что соответствует обычной частоте в популяции [48, 71], но никто из них не отвечал критериям сезонной депрессии. Длительность текущего эпизода депрессии составила по крайней мере 3 месяца. Характеристики двух групп – с нейтральными (N=19) и оранжевыми (N=16) очками – значимо не различались (таблица 13).

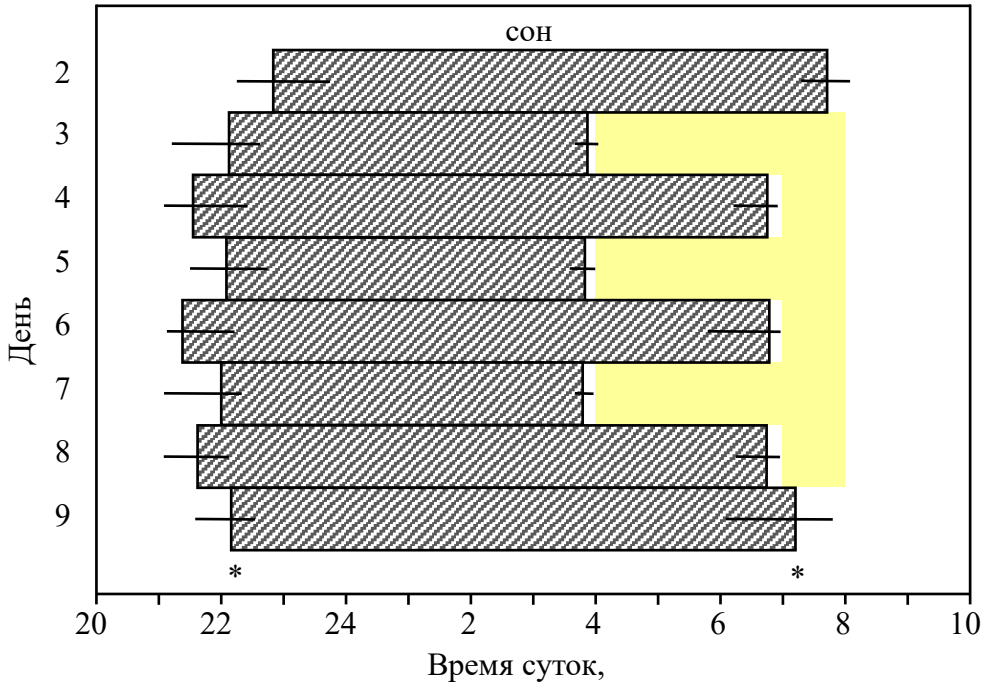
Таблица 13. Характеристика пациентов в исследовании №2.

Переменная	Группа с белым светом (N=19)	Группа с красным светом (N=16)
Пол, муж / жен N	10 / 9	10 / 6
Возраст, среднее ± СО (диапазон) лет	50.9 ± 10.8 (28–67)	49.7 ± 12.3 (27–69)
БДР / дистимия N	12 / 7	12 / 4
Меланхолический / атипичный тип N	18 / 1	13 / 3
Сезонозависимость (зимой хуже) нет / да N	14 / 5	12 / 4
Прием антидепрессантов, N	3	2

Примечание: N – количество пациентов; СО – стандартное отклонение от среднего значения; БДР – большое депрессивное расстройство. Различий между группами не было ($p>0.1$ согласно тесту Стьюдента для возраста и тесту χ-квадрат – для остальных переменных). Возраст пациентов в объединенной выборке (N=35) составил 50.3 ± 11.3 лет.

Актиметрические данные цикла сна-бодрствования показали приверженность протоколу исследования (рисунок 8; имеющиеся данные доступны от 31 пациента, в дни 2–8). Медиана начала сна составила 22:48 в исходный день №2, 21:56–22:02 – в предшествующие депривации сна ночи, 21:21–21:34 – в ночи после депривации сна, и осталась на более раннем времени в

первую ночь после курса лечения (22:08) по сравнению с днем №2. Таким образом, объективно задокументирован 40-минутный сдвиг начала сна на более раннее время; время пробуждения сдвинулось на 30 минут (p<0,05 в обоих случаях, тест Вилкоксона).



* p<0.05, тест Вилкоксона)

Рисунок 8. Время сна по данным актиметрии (доступное от 31 из 35 пациентов; дни 1 и 10 не включены из-за большого количества пропущенных значений). Левая и правая стороны каждого прямоугольника означает медиану начала сна и пробуждения, соответственно, а пересекающие их линии – 25-й и 75-й процентиль доверительного интервала медианы. Желтые участки означают время депривации сна / светолечения. Время начала сна и пробуждения значимо сдвинулись в день 9 по сравнению с днем 2 на 40 и 30 минут, соответственно.

Основной анализ

До 4 пациентов (чаще всего 2) находились в комнате светолечения одновременно. Динамика лечения по шкалам приведена в таблице 14 и на рисунке 9А.

Перед проведением статистической оценки динамики был выполнен множественный регрессионный анализ, показавший, что из 5 регрессоров, взятых в анализ (пол, возраст, диагноз, сезонозависимость, начальное значение шкалы (на 2-й день)), только начальное значение шкалы было значимым регрессором (за исключением шкалы настроения). Поэтому сравнение было выполнено с использованием rANOVA с включением начального значения шкалы в качестве ковариаты для учета ее влияния на результат.

Суммарный балл по шкале депрессии Гамильтона уменьшился значимо со 2-го по 9-й день, одинаково и в группе белого, и в группе красного света (таблица 14, рисунок 9А). По шкале настроения усредненный за день балл (в 8:00, 14:00, 20:00) значимо повысился только в группе с белым светом. Он повысился уже после первой ночи лечения и оставался выше, чем

в группе с красным светом; однако данная разница не достигала уровня статистической значимости.

Таблица 14. Эффективность тройной хронотерапии по данным психометрических шкал.

Переменная		Все (N=35)	Группа с белым светом (N=19)	Группа с красным светом (N=16)	Значимость различий между группами и стат. тест
Шкала депрессии Гамильтона	день 2	18.7 ± 4.1	19.5 ± 4.2	17.8 ± 3.9	н/д, Стьюдента
	день 9	11.4 ± 4.5	11.6 ± 5.0	11.2 ± 3.8	н/д, Стьюдента
	день 9-2	-7.3 ± 5.0*	-7.9 ± 4.7*	-6.6 ± 5.5*	н/д, ANOVA
Шкала настроения	день 2	4.5 ± 1.2	4.6 ± 1.1	4.4 ± 1.3	н/д, Стьюдента
	день 3	5.1 ± 1.4	5.4 ± 1.6	4.8 ± 1.1	н/д, Стьюдента
	день 3-2	0.6 ± 1.2*	0.9 ± 1.2*	0.4 ± 1.2	н/д, ANOVA
	день 9	5.4 ± 1.7	5.7 ± 1.6	4.9 ± 1.6	н/д, Стьюдента
	день 9-2	0.9 ± 1.4*	1.2 ± 1.2*	0.5 ± 1.5	н/д, ANOVA
Шкала энергичности	день 2	4.2 ± 1.3	4.3 ± 1.4	4.0 ± 1.2	н/д, Стьюдента
	день 3	4.5 ± 1.4	4.7 ± 1.6	4.2 ± 1.1	н/д, Стьюдента
	день 3-2	0.3 ± 1.2	0.4 ± 1.2	0.1 ± 1.2	н/д, ANOVA
	день 9	5.0 ± 1.5	5.1 ± 1.7	4.8 ± 1.3	н/д, Стьюдента
	день 9-2	0.8 ± 1.2*	0.8 ± 1.1*	0.7 ± 1.3*	н/д, ANOVA
Ожидание (0 – без улучшения, 4 – 100% улучшение)	день 3	2	2 (0–4)	3 (0–4)	н/д, Манна-Уитни
	день 9	1	1 (0–3)	1 (0–4)	н/д, Манна-Уитни
	разница	-1	0 (-4–3)	-1 (-3–2)	p=0,10, Манна-Уитни
	оправдалось	N=17	N=12	N=5	p=0,060, χ-квадрат

Примечание: Значения переменных обозначены как средний балл ± стандартное отклонение от среднего значения, за исключением баллов шкалы ожидания (медиана (и диапазон)). * - значимое изменение (p<0,05 по крайней мере, тест Стьюдента); н/д – незначимое различие (p>0,01). ANOVA - дисперсионный анализ, учитывающий исходное значение шкалы (в день 2). Серым выделены строки, относящиеся к эффектам первого дня хронотерапии.

Тем не менее, анализ частоты ответов выявил больший процент респондеров (лиц, ответивших на лечение) в группе пациентов с белым светом по сравнению с группой пациентов с красным светом (рисунок 9Б). Данное различие было статистически значимым согласно шкале настроения – как после первого дня лечения, так и после всего 6-дневного курса лечения. В количественном выражении процент респондеров в группе белого света был выше в 1,6–1,9 раз (согласно шкале Гамильтона и шкале настроения).

Достигнутый после первого дня эффект не увеличился значимо к концу курса хронотерапии – ни раздельно в группах белого и красного света, ни в объединенной выборке 35 пациентов (тест Макнемара, p>0,10). По шкале Гамильтона совокупный ответ на курс лечения в объединенной выборке 35 пациентов составил 37,1%.

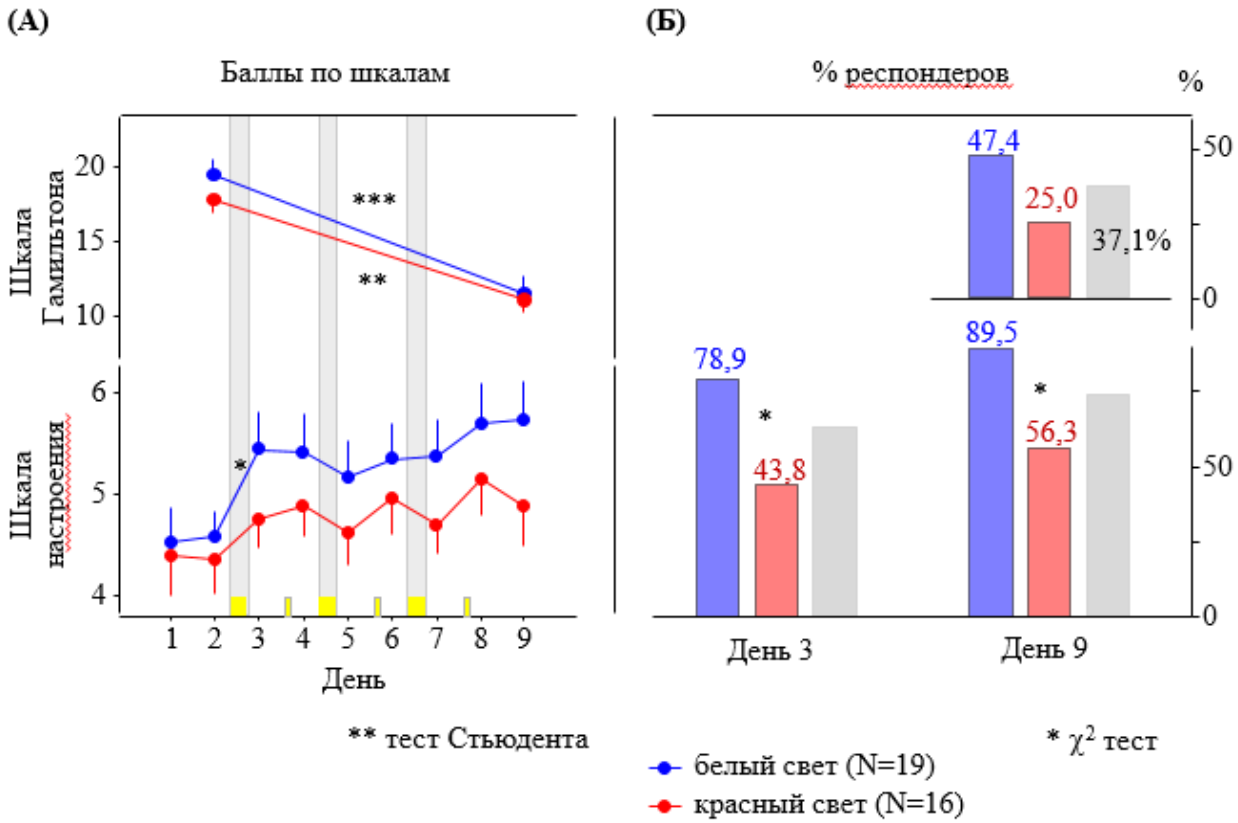


Рисунок 9. Динамика выраженности депрессии по данным шкалы депрессии Гамильтона HDRS-17 и унипунктной шкалы настроения в группах пациентов с белым и красным светом в течение тройной хронотерапии. (А) – динамика баллов по двум шкалам. Серыми столбцами обозначены дни с депривацией сна; желтыми столбиками – светолечением. (Б) – процент респондеров – пациентов, "ответивших" на терапию (критерий ответа по шкале Гамильтона – снижение баллов вдвое и более, по шкале настроения – повышение балла). Серые колонки - усредненное значение по объединенной выборке 35 пациентов.

Нейротрофический фактор мозга (BDNF)

Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в сыворотке крови была определена у 31 из 35 пациентов. Несмотря на то, что значения концентрации, включая их изменения от дня 2 ко дню 9, статистически были нормально распределены ($p>0,05$, тест Колмогорова-Смирнова), заметно было одно отклоняющееся высокое значение ("выброс"), поэтому на рисунке 10 приведены не средние значения BDNF, а их медианы.

Концентрация BDNF исходно не различалась между группами белого света и красного света и не изменилась значимо в результате курса тройной хронотерапии (рисунок 10). Факторы пол, возраст, сезонозависимость, сезон года, тип световоздействия не были значимы для данных вычислений (множественный регрессионный анализ, $p>0.1$), но само изменение концентрации BDNF высокозначимо зависело от исходной его концентрации ($r=-0,62$, $p=0,0007$, тест Спирмена), означая феномен "регрессии к среднему значению" [174].

Ассоциации между BDNF (исходным значением или его изменением) и психометрическими шкалами (исходными значениями или их изменениями) не было

выявлено. Наиболее близкой к значимости была корреляция между исходными значениями BDNF (при удалении одного случая-выброса) и HDRS-17: большему уровню депрессии соответствовала меньшая концентрация BDNF (p=0,19, тест Спирмена), что соответствует литературным данным [83].

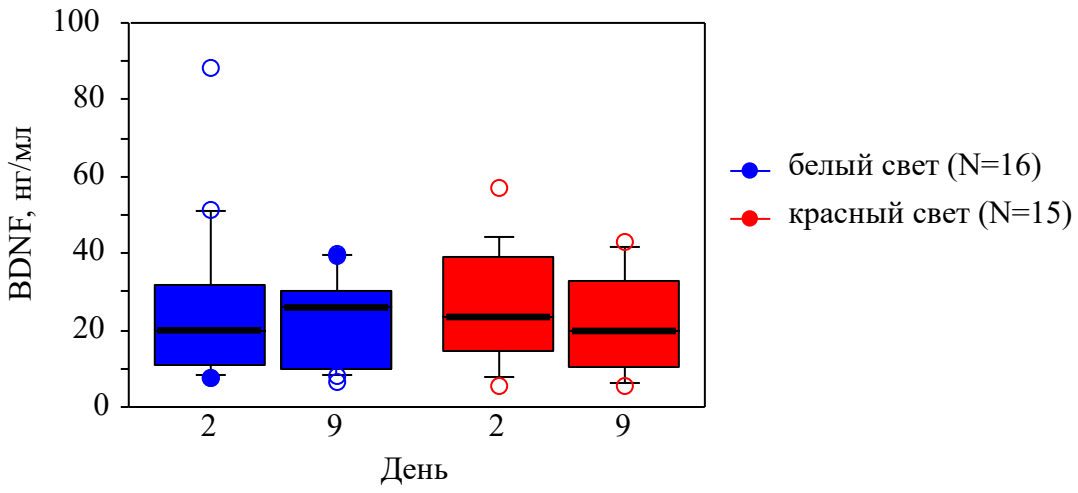


Рисунок 10. Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в сыворотке крови в группах пациентов белого и красного света, получавших тройную хронотерапию. Указаны медианы (горизонтальная черта внутри прямоугольников) группового значения, 25-й и 75-й процентили доверительного интервала медианы (верхние и нижние стороны прямоугольников), 10-й и 90-й процентили (отрезки с ограничительной линией на конце) и случаи, выходящие за диапазон 10-90-го процентилей (кружками).

Ожидания от лечения, побочные эффекты

Ожидания относительно результата лечения – исходное (на 3-й день, в первую ночь воздействия) или ретроспективное (на 9-й день) – не различались между группами белого и красного света (таблица 14). Ретроспективные оценки стали несколько (но незначимо) хуже после лечения (медиана=1 – "немного улучшилось"). Тем не менее, снижение оценок было меньше в группе белого света, приведя к тому, что процент пациентов, ожидания которых были оправданы, имел тенденцию быть больше в группе белого света (63,2% против 31,3%).

Сообщений от пациентов о побочных эффектах, связанных с влиянием света на глаза, не было. Всем пациентам удавалось успешно противостоять сонливости в дневное время, что подтверждается данными актиметрии. У двух пациентов – обоих из группы белого света – в течении курса лечения эпизодически наблюдалось состояние гипертимии – промежуточного между нормальным и гипоманиакальным состоянием (подтвержденного как ответами пациента на шкалу (гипо)мании, так и наблюдением со стороны психиатра).

Немедленное действие света

В течение 4-часового повышения интенсивности света в сеансах депривации сна в световой комнате с 4:00 до 8:00 утра (дни 3, 5, 7 усредненно) оценки настроения, энергичности и бодрствования значимо повысились в группе белого света (rANOVA, фактор 'Время', p <0,0001) и не увеличились в группе красного света, что привело к значимому различию между двумя группами по показателям энергичности и бодрствования (rANOVA, взаимодействие факторов 'Свет' × 'Время', p<0,05; рисунок 11). В течение 1-часового сеанса светолечения между 7:00 и 8:00 (дни 4, 6, 8 усредненно) такой значимой разницы между белым и красным светом не достигнуто.

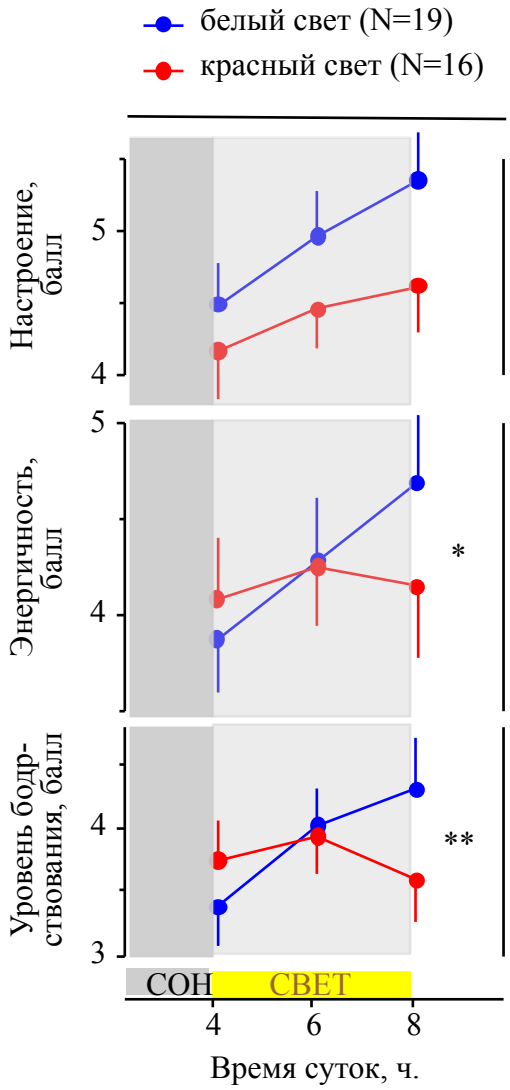


Рисунок 11. Динамика уровней настроения, энергичности и бодрствования (средние значения и СО) у пациентов с депрессией во время светолечения в период депривации сна с 4:00 до 8:00 (дни 3, 5, 7 усредненно). * означают статистически значимые различия динамики между двумя группами – с белым и красным светом.

3.3. Немедленное действие света на энергообмен

Предварительный анализ

Исходные сведения об исследуемых приведены в таблице 15. Десять женщин с зимней депрессией и 10 подобранных им (субъект-к-субъекту) по возрасту, индексу массы тела, менопаузальному статусу здоровых сезононезависимых женщин вступили в исследование и закончили его. Распределение световоздействия (ярким или неярким светом), которое было первым, было одинаковым в группах; интервал между двумя сессиями составлял 1-5 дней. У 9 из 10 женщин с зимней депрессией опросниковый уровень депрессии достигал клинического порога на момент обследования. Из 20 исследованных у 16 оксиспирография проводилась в изолированной камере (спирометабограф Ultima PFX), у 4 остальных – в экспериментальной комнате (спирометабограф Oxycon Pro).

Таблица 15. Сведения об исследуемых в исследовании №3 "Немедленное действие света на энергообмен".

Переменная	Количество или среднее значение ± СО (и диапазон) или медиана (и диапазон)					
	сезононезависимые лица			*лица с зимней депрессией*		
Количество, чел.	10 женщин			10 женщин		
Возраст, лет	44.9 ± 12.3 (22–59)			44.1 ± 11.6 (22–63)		
Индекс массы тела, ед.	29.0 ± 7.3 (18.4–39.6)			29.0 ± 7.6 (20.9–41.2)		
Менопауза, чел.	5			5		
Красный : белый свет первым	5:5			5:5		
Дней между сессиями	3.5 (1–5)			2 (1–4)		
Уровень депрессии (по шкале SIGH-SAD-SR), баллов				у 9 женщин – 18–35 баллов, у 1 – 12 баллов (нет депрессии)		
	Красный свет	*Белый свет*	*разница*	*Красный свет*	*Белый свет*	*разница*
Утренняя сонливость, балл	5 (1–8)	5 (3–9)	0 (-4÷1)	4 (2–5)	3.5 (1–7)	0 (-2÷3)
Начало световоздействия	9:15 ± 23 мин.	9:18 ± 23 мин.	-3 ± 14 мин.	9:12 ± 27 мин.	9:06 ± 25 мин.	6 ± 14 мин.

Основной анализ

Восемь основных переменных были проанализированы: потребление кислорода (O_2), выделение углекислого газа (CO_2), частота пульса, концентрация в слюне кортизола и α–амилазы, уровень настроения, энергичности и сонливости. Значения всех переменных, включая их собственные значения (в три временные точки), изменения по времени и разницу между двумя сессиями, были нормально распределены (тест Колмогорова-Смирнова, $p>0.05$) за исключением только 4 из них (p от 0.023 до 0.041), указывая на то, что анализ параметрическими методами в подавляющем большинстве случаев применим.

Как и ожидалось, психометрические оценки настроения, энергичности и бодрствования перед началом световоздействия были ниже у пациентов с зимней депрессией в сравнении с сезононезависимым контролем (усредненные за две сессии значения; p=0.080, 0.086 и 0.025, соответственно, тест Стьюдента), но затем они улучшились (rANCOVA, фактор 'Время', 3 временные точки; p=0.16, 0.020 и 0.009, соответственно) (рисунок 12). В объединенной группе лиц с зимней депрессией и сезононезависимых лиц яркий белый свет, по сравнению с красным светом, значимо повышал уровень бодрствования (rANCOVA, 'Свет × 'Время' точки 1 и 2, p=0.010).

Значения физиологических и биохимических переменных – потребления O_2, выделения CO_2, частоты пульса, концентрации в слюне кортизола и α–амилазы – не изменялись по-разному в зависимости от предъявленного света или группы исследованных (рисунок 12). Наблюдалось снижение значений всех перечисленных переменных во время экспериментальных сессий (rANCOVA, фактор "Время", 2 или 3 временные точки, $p<0.05$), за исключением α–амилазы. Значения α–амилазы были постоянно ниже у пациентов с зимней депрессией по сравнению с сезононезависимым контролем: значения перед световоздействием различались значимо (тест Вилкоксона, p=0.023).

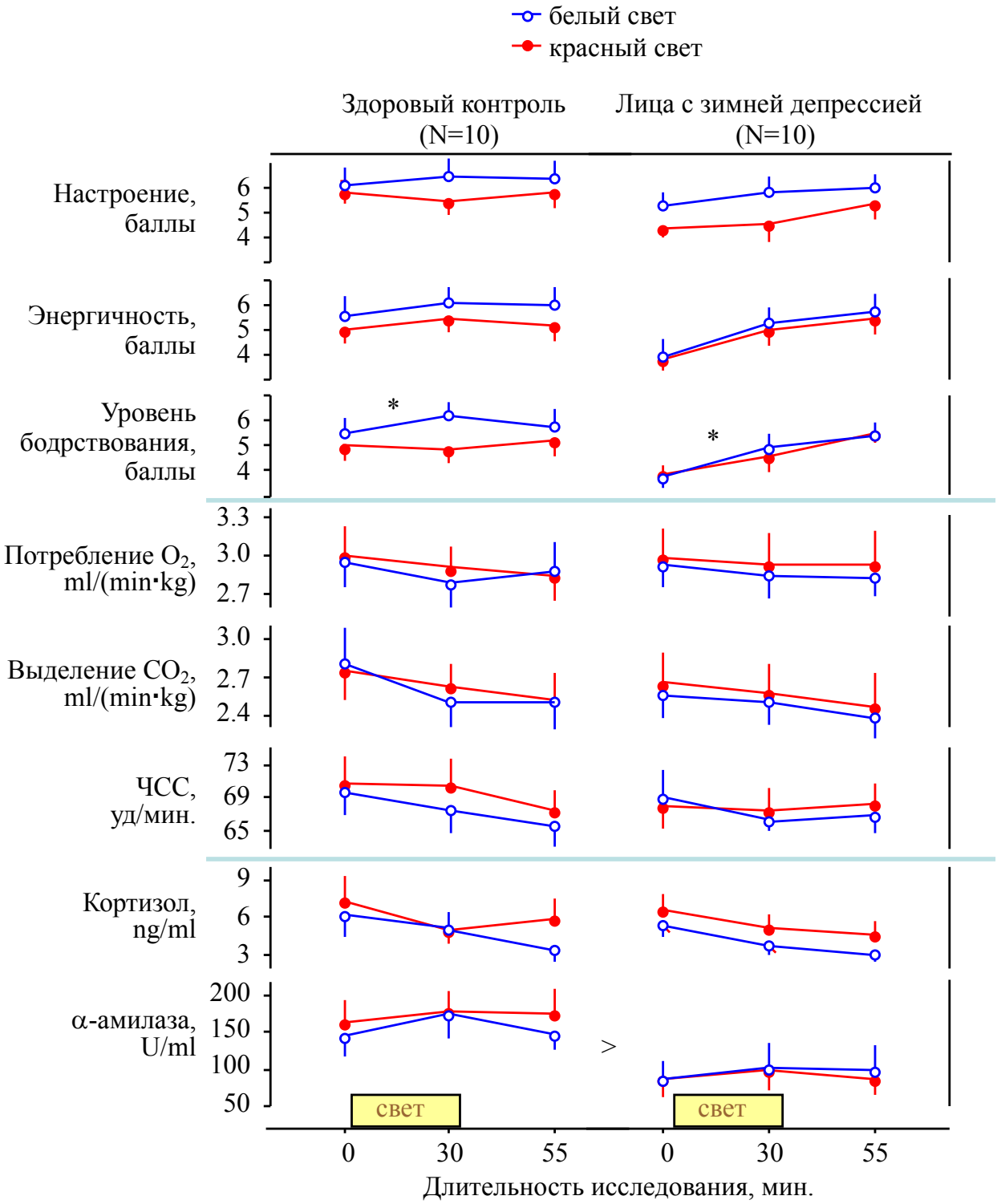


Рисунок 12. Динамика изученных переменных в Исследовании №3. Ось X: 0 минут соответствует примерно 9 часам утра. Желтые прямоугольники над осью означают 30-минутное световоздействие (белым светом 4300 люксов или красным светом 250 люксов). * – значимое повышение уровня бодрствования к 30-й минуте световоздействия при белом свете по сравнению с красным светом в объединенной группе исследованных. > – значимо более низкий уровень α-амилазы в группе лиц с зимней депрессией.

IV. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Искусственный рассвет

Недельный курс воздействия искусственным рассветом снизил уровень депрессии аналогично стандартному курсу лечения ярким светом у лиц с зимней депрессией. Отмечено также примерно равное распределение пациентов по предпочтению ими яркого света или искусственного рассвета для дальнейшего долговременного пользования. Тем не менее, светолечение ярким светом отмечено как более эффективное в подгруппе, предпочетшей яркий свет; у этих же пациентов отмечена тенденция к наличию более выраженной депрессии. Вероятно, когда депрессия на столь выражена (и немедленное улучшение не столь актуально), неклинические преимущества рассветного устройства (более "мягкий" свет, "естественное" действие, экономия времени), играют значимую роль в осуществлении выбора между этими двумя видами светолечения. Более раннее использование рассветного стимула утром [150] с дополнительной пост-рассветной экспозицией свету (хотя и неяркому) в течение 15 минут могли также внести положительный вклад в эффективность искусственного рассвета.

В действительности, в единственном исследовании, в котором искусственный рассвет оказался эффективнее яркого света по антидепрессивному действию [52], данный результат мог быть объяснен большей настроенностью пациентов к использованию рассветных устройств, однако данный показатель целенаправленно не оценивался (David Avery, из общения по электронной почте). В то же время, в исследовании, в котором искусственный рассвет показал одинаковую эффективность с ярким светом [148], рассвет предъявлялся с помощью конструкции с экраном, размещенной над подушкой пациента, обеспечивая равномерное освещение, и нарастание света было более натуралистичным за счет программного управления им из компьютера с заложенным в него алгоритмом рассвета (соответствующего определенной широте и времени года в любой точке Земли).

Хотя преимуществом нашего исследования был перекрестный дизайн, позволяющий проанализировать предпочтение пациента к тому или иному виду светолечения, методологическими ограничениями являлись использование прикроватных (а не расположенных над головой) рассветных устройств со ступенчатым (а не плавным) нарастанием яркости, оценка уровня депрессии только самим пациентом (а не врачом), длительный промежуток времени между двумя курсами светолечения в некоторых случаях и, возможно, недостаточное количество вовлеченных в исследование пациентов и недостаточная длительность курсов светолечения.

4.2. Депривация сна + свет

В 6-дневном курсе модифицированной тройной хронотерапии для лечения несезонного депрессивного расстройства – поздней частичной депривации сна (3 дня) в сочетании с ранним ярким белым или менее ярким красным светом (6 дней) и сдвигом начала сна – проявления депрессии значимо снизились после первой ночи и всего 6-дневного курса лечения. Использование в схеме лечения яркого белого света, обогащенного синей частью спектра, по сравнению с красным светом позволило достичь значимо более выраженный (в 1,6–1,9 раз) антидепрессивный ответ согласно проценту респондеров – пациентов, "ответивших" на лечение (и незначимо – по изменению баллов по шкалам).

Процент респондеров (на основании шкалы Гамильтона) в целом по группе составил 37,1% (или 47,4% отдельно в группе с белым ярким светом). Процент респондеров в ранее выполненных исследованиях комбинированной хронотерапии варьировал значительно, от 9 до 83%, составив по медиане 61% (10 исследований, таблица 2) при этом исследования сильно различались и по контингенту обследованных (биполярная или униполярная депрессия), и по характеристикам воздействия (полная или частичная депривация сна, интенсивность и длительность светолечения и т.д.; таблица 2). Хотя эффект в нашем исследовании не такой выраженный, как в выполненных ранее исследованиях (возможно, из-за использованного более позднего времени депривации сна), комплаентность (пациентов и персонала) к хронотерапевтическому протоколу может быть выше и, следовательно, разработанный протокол заслуживает внимания.

Если сравнивать с работами только по депривации сна, то полученный процент респондеров после первой ночи депривации сна близок к среднему 50%-ному, выведенному на основании мета-анализа [103]. Если сравнивать с работами только по светолечению несезонной депрессии, то данный процент превышает обычный: например, в работе [63] процент ответа за первую неделю светолечения (без депривации сна) был в несколько раз ниже. При этом, бóльшая часть ответов, если судить по шкале настроения, выпала преимущественно на первую ночь тройной хронотерапии; в последующие дни частота ответов в среднем по группам значимо не увеличилась – ни в группе с белым светом, ни в группе с красным светом. Данный результат ставит практический вопрос, насколько оправдано использование 6-дневного курса хронотерапии по сравнению с однодневным, способствует ли повторные депривации сна со светолечением поддержанию эффекта первого дня? Дизайн выполненного исследования не позволяет ответить на поставленный вопрос, а других работ на данную тему недостаточно для получения достоверного ответа (таблица 2).

Тот результат, что хронотерапии оказалась эффективнее в группе с белым светом по сравнению с красным, получен на основании только одной из двух шкал (унипунктной шкале настроения, но не по шкале Гамильтона), и только по одному из двух показателей (по проценту респондеров, но не балльному значению шкалы). Тем не менее, вывод косвенно подтверждается еще двумя результатами. Во-первых, ожидания пациентов от терапии оправдались в большей степени в группе пациентов, получивших белый свет (тенденция). Во-вторых, немедленное действие света (в период 4-часовой депривации сна) было эффективным в группе с белым, и неэффектным в группе с красным светом, достигнув значимой разницы между группами по унипунктным шкалам энергичности и бодрствования (и не достигнув по шкале настроения).

В выполненном исследовании белый свет был обогащен синей частью спектра, к которому меланопсиновые фоторецепторы сетчатки глаз, опосредующие физиологическое действие света на организм, наиболее чувствительны. Существуют исследования, указывающие на важность синей части спектра света в его немедленном действии на уровень энергичности и бодрствования [11]. Немедленное действие синей части спектра на настроение менее изучено. В единственно найденном нами исследовании после 30 минут воздействия не было обнаружено значимого преимущества света, обогащенного синей частью спектра, над красным во влиянии на настроение [87]. Что касается не немедленных эффектов, а длительного использования, то синий свет, по-видимому, обладает большей антидепрессивной эффективностью [99], что предполагает непосредственную вовлеченность в этот эффект меланопсиновой фоторецепции [92]. В нашем исследовании не только спектр света был разным между двумя группами, но и интенсивность была разной (красный свет на ~70% менее яркий). Поэтому результаты не позволяют утверждать, что выявленные различия обусловлены исключительно спектром света – интенсивность тоже играет роль [].

Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в сыворотке крови не изменилась значимо после курса тройной хронотерапии и не имела связи с антидепрессивным эффектом. В выполненной работе измерение BDNF носило исследовательский характер, так как сведения о BDNF в качестве индивидуального маркера депрессии и оценки антидепрессивной эффективности лечения пока неоднозначны, и обсуждается множество факторов, с чем это может быть связано (см. главу Обзор литературы).

Таким образом, модифицированный протокол 6-дневной тройной хронотерапии (включающий позднюю частичную депривацию сна, раннюю, продленную светотерапию и небольшой сдвиг начала сна) является антидепрессивным в лечении депрессивного расстройства. Протокол показал хорошую переносимость (комплаентность) пациентами. Спектр/ интенсивность света (яркий белый свет, обогащенный синей частью спектра) играют

роль в улучшении состояния. Данный лечебный протокол может быть рекомендован к применению. Требуется дальнейшие исследования, направленные на оптимизации схемы тройной хронотерапии, чтобы она давалась легче пациентам.

4.3. Немедленное действие света на энергообмен

Выполненное исследование не подтвердило гипотезу о немедленном активирующем действии утреннего искусственного яркого света, по сравнению с красным светом, на энергообмен, измеренном оксиспирографически по уровню потребления кислорода и выделению углекислого газа в покое, как у сезоно*не*зависимых лиц, так и у сезонозависимых лиц (светочувствительных, подверженных зимней депрессии). Не исключено, что иной вывод мог быть получен, если бы исследование выполнялось в более контролируемых условиях (сразу после пробуждения, не вставая с постели, в лаборатории), если бы свет был более интенсивным, или применен в иное время суток (так, частота сердечных сокращений увеличивается при воздействии ярким светом ночью, но не днем; [160]. Не исключено также, что свет обладает не немедленным, а кумулятивным действием на метаболизм, через опосредованные механизмы, требующие время для развертывания. Так, энергообмен увеличивался после недельного курса световоздействия как у лиц с зимней депрессией, так и у сезононезависимого контроля [105]. Методологическим ограничением исследования является также отсутствие сессии без использования световоздействия (обычный комнатный свет), так как красный свет 250 люксов может быть не самым лучшим контролем к яркому белому свету.

Частота пульса, концентрация в слюне кортизола и α–амилазы также не изменились в результате сеанса световоздействия в исследовании. Частота сердечных сокращений обычно увеличивается ярким светом, если свет дается ночью или ранним утром (см. главу "Обзор литературы"). В нашем исследовании световоздействие оказывалось поздним утром. Примерно половина выполненных исследований, позволяющих оценить немедленное – в пределах 30–45 минут – изменение концентрации кортизола в ответ на световоздействие, оказываемое через открытые глаза, продемонстрировали (временное) повышение его уровня, в то время как другая половина – отсутствие его изменения (см. главу "Обзор литературы"). Результаты по α–амилазе соответствуют результатам двух других исследований, которые не выявили немедленного действия света на концентрацию α–амилазы в слюне [55, 74].

Концентрация α–амилазы в слюне при зимней депрессии (о которой сообщается, насколько нам известно, в данной работе впервые в мире) оказалась ниже, чем у

сезононезависимого контроля, означая более низкий симпатовагальный баланс автономной нервной системы [17]. Данная находка хорошо соотносится с тем фактом, что, в противоположность "классической" депрессии (при которой обычно наблюдается нормальный или повышенный уровень α–амилазы в слюне [44]), зимняя депрессия характеризуется депрессией с атипичными чертами – не понижением, а повышением аппетита и массы тела, не бессонницей, а гиперсомнией [59, 133, 171], и такой тип депрессии с очевидностью предполагает более низкий тонус симпатической нервной системы.

Потребление кислорода, выделение углекислого газа, частота пульса и концентрации кортизола в слюне постоянно снижались в процессе полуторачасовых экспериментальных сессий. Данный тренд на снижение – для первых трех переменных – с очевидностью отражает продолжающееся приведение организма к состоянию покоя после предшествующего бодрствования. Что касается снижения концентрации кортизола в слюне, то оно отражает связанное с его суточным ритмом утреннее снижение, наблюдаемое после естественного достижения пика концентрации после пробуждения ("cortisol awakening response" [41]).

Уровень бодрствования к концу воздействия ярким белым светом, по сравнению с воздействием менее ярким красным светом, повысился. Данный результат вряд ли связан с действием света на "сон-инициирующий" гормон мелатонин, секреция которого подавляется синим, но не красным светом [29], так как продукция мелатонина к 9-10 часов утра уже, как правило, прекращается [47]. Более того, последние хорошо контролируемые исследования показали, что действие света на оценки бодрствования / сонливости необязательно связано с мелатонином [160], и что эти оценки могут меняться не только под действием синего, но и красного света [55; 87]. Таким образом, различие в действии света на уровень бодрствования в нашем исследовании может быть связано с большей яркостью белого света (4300 люксов) по сравнению с красным светом (500 люксов) и необязательно – со спектром данного света.

Визуально (рисунок 8) настроение также улучшилось во время сеанса воздействия белым ярким светом по сравнению с красным светом, однако, данное различие не достигло порога статистической значимости. Некоторые предшествующие исследования действительно продемонстрировали немедленное позитивное действие ярким светом на настроение при зимней депрессии [139].

Так как наше исследование не выявило немедленного активирующего действия яркого света на энергообмен, результаты предыдущих исследований, показавших снижение (жировой) массы тела в ответ на 3-6-недельные курсы утреннего световоздействия у женщин с избыточной массой тела [45, 104] не могут быть объяснены немедленным повышением уровня энергообмена. Тем не менее, кумулятивный эффект не исключен, и результаты могут оказаться другими в более контролируемых экспериментальных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная диссертационная работа была направлена на клиническое исследование двух недостаточно изученных методов терапии депрессивных расстройств, имеющих отношение к светотерапии – искусственного рассвета и тройной хронотерапии, а также на попытку выяснить механизм "энергезирующего" действия света.

“Искусственный рассвет” по антидепрессивному действию оказался не менее эффективным в сравнении со стандартным ярким светом. Данный вывод получен благодаря перекрестному дизайну исследования, который устранял разноречивость результатов трех предыдущих исследований, связанных с вовлечением двух параллельных групп пациентов. В отношении безопасности, искусственный рассвет оказался лучше яркого света, так как не вызывал побочных явлений. По комплаентности он был одинаков с ярким светом, при этом в предпочтении искусственного рассвета играли роль такие факторы, как "экономия времени", "комфортность" воздействия и наличие менее выраженной депрессии (тенденция).

Работа обосновала использование разработанного специально для данного исследования модифицированного 6-дневного курса тройной хронотерапии депрессии. Использование в схеме лечения яркого белого света, обогащенного синей частью спектра, по сравнению с красным светом позволило достичь значимо более выраженный (в 1,6–1,9 раз) антидепрессивный ответ согласно проценту респондеров – пациентов, "ответивших" на лечение.

Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в сыворотке крови не изменилась значимо после курса тройной хронотерапии и не имела связи с антидепрессивным эффектом. В выполненной работе измерение BDNF носило разведочный характер, так как сведения о BDNF в качестве индивидуального маркера депрессии и оценки антидепрессивной эффективности лечения пока неоднозначны, и обсуждается множество факторов, с чем это может быть связано.

Предпринятая попытка в дополнительном исследовании связать зарегистрированное немедленное повышение уровня энергичности и бодрствования во время световоздействия, известное в литературе как "энергезирующий" эффект света, с усилением энергоообмена (по уровню потребления кислорода в покое, частоте сердечных сокращений, концентрации кортизола и альфа-амилазы в слюне) привела к отрицательному результату. Это указывает на то, что механизм не связан с изменением энергообмена, либо необходим другой дизайн для его обнаружения в дальнейших исследованиях. Важным полученным результатом стала сниженная концентрации альфа-амилазы у лиц с сезонной депрессией, что может

свидетельствовать о более низком уровне утреннего тонуса организма, определяемого вегетативной нервной системой.

ВЫВОДЫ

1. Искусственный рассвет обладает значимым антидепрессивным эффектом (снижение баллов по шкале депрессии на 42,2% за неделю), не уступает стандартному лечению ярким светом (43,8%).

2. Предпочтения пациентами искусственного рассвета или яркого света имеют одинаковую частоту, при этом комплаентность к искусственному рассвету определяют факторы "экономия времени", "комфортность" воздействия и наличие менее выраженной депрессии (тенденция).

3. Модифицированный 6-дневный курс тройной хронотерапии (комбинация поздней частичной депривации сна, ранней длительной светотерапии и сдвига начала сна) позволяет минимизировать побочное действие, возникающее при полной депривации сна, и получить антидепрессивный ответ у 37,1% пациентов.

4. Использование в модифицированной тройной хронотерапии яркого белого света, обогащенного синей частью спектра, по сравнению с красным светом позволяет достичь антидепрессивный ответ в большем проценте случаев.

5. Концентрация нейротрофического фактора мозга (BDNF) в крови не ассоциируется значимо с уровнем и динамикой депрессии при тройной хронотерапии.

6. Немедленное стимулирующее действие яркого белого света (в сравнении с неярким красным) на уровень бодрствования не сопровождается значимым действием на энергообмен (потребление кислорода в покое, частоту сердечных сокращений, концентрацию кортизола и альфа-амилазы в слюне) у женщин с депрессией и здорового контроля, что позволяет предполагать иной механизм повышения уровня бодрствования.

7. У женщин с зимней депрессией, по сравнению со здоровым контролем, выявлена более низкая концентрация альфа-амилазы в слюне в утренние часы, что свидетельствует о более низком тонусе симпатической нервной системы.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Благодарность фирме Lumie (Англия; www.lumie.com), поддержавшей выполнение исследования (в том числе предоставившей светильники для светолечения); фирме Philips (Голландия), предоставившей светильники со светодиодными трубками для оборудования комнаты светолечения; Евстафьевой В.А. (НИИФФМ) за участие в предварительном отборе пациентов с зимней депрессией по телефону; медицинскому центру ООО "Наедине-Н" за предоставление кабинета в другой части города для отбора пациентов на исследования; психологам Николенко Е.Д. и Баевой Ю.В. за оценивание по шкале депрессии Гамильтона; психиатрам Лебединской М.Ю., Гадецкой Е.В., Беклемишевой А.А., Маркову А.А. и персоналу клиники НИИФФМ за отбор и ведение пациентов с депрессией в клинике согласно Протоколам исследований №1 и №2; сотрудникам НИИФФМ Водяницкому С.Н., Кривощекову С.Г., Урюмцеву Д.Ю., Сухининой Т.П., Гришину О.В. за проведение оксиспирографии; сотрудникам НИИФФМ Жанаевой С.Я., Геворгян М.М. за определение концентрации BDNF в крови; Степкину Е.О. за определение концентрации кортизола и α-амилазы в слюне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ***Даниленко К. В***. Клинико-биохимический анализ симптомов вегетативной дисфункции при сезонном аффективном расстройстве : автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук : 14.00.05 / К. В. Даниленко; Акад.мед.наук России, Сиб. отд-ние. Ин-т терапии. – Новосибирск, 1994. – 21 с.

2. ***Даниленко К .В***. Роль световых воздействий в регуляции суточной, месячной и годовой цикличности у человека : автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук: 03.00.13 / К. В. **Даниленко** ; [НИИ физиологии СО РАМН]. – Новосибирск, 2009. – 34 с.

3. ***Дедов И. И.*** Эндокринология : учебник / И. И. Дедов, В. Ф. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 412 с.

4. Депрессивные расстройства: гипотезы патогенеза и потенциальные биологические маркеры / [***С. А. Иванова***, И.С. Лосенков, Л. А. Левчук и др.] Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН – Новосибирск : Издательство СО РАН, 2018. – 196 с.

5. Светолечение зимней депрессии: науч.-попул. очерк о нетрадиционном методе лечения неизвестной болезни / ***А. А. Путилов,*** К. В. Даниленко, Н. В. Вольф и др; АМН СССР, Сиб.отд-ние, Ин-т физиологии. – Новосибирск, 1990. – 50 с.

6. ***Симуткин Г. Г***. Сезонные аффективные расстройства (клинико-конституциональные и хронобиологические аспекты) / Г. Г. Симуткин. Томск : Изд-во Том. ун-та, 2005. – 360 с.

7. A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine / ***K. Martiny***, E. Refsgaard, V. Lund, M. Lunde, L. Sørensen, B. Thougaard, L. Lindberg, P. Bech // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – V. 73. – P. 1234–1242.

8. A novel human opsin in the inner retina / ***I. Provencio***, I. R. Rodriguez, G. Jiang, W. P. Hayes, E. F. Moreira, M. D. Rollag // J. Neurosci. – 2000. – V. 20, No. 2. – P. 600-605.

9. Absence of detectable melatonin and preservation of cortisol and thyrotropin rhythms in tetraplegia / ***J. M. Zeitzer***, N. T. Ayas, S. A. Shea, R. Brown, C. A. Czeisler // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000– V. 85, No. 6. – P. 2189-2196

10. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor ***/ G. C. Brainard***, J. P. Hanifin, J. M. Greeson, B. Byrne, G. Glickman, E. Gerner, M. D. Rollag // J. Neurosci. – 2001. – V. 21, No. 16. – P. 6405-6412.

11. Acute alerting effects of light: a systematic literature review / ***J. L. Souman***, A.M. Tinga, S. F. Te Pas, R. van Ee, B. N. S. Vlaskamp // Behav. Brain. Res. – 2018. – V. 337. – P. 228–239.

12. Acute effects of bright light exposure on cortisol levels / ***C. M. Jung,*** S. B. Khalsa, F. A. Scheer, C. Cajochen, S. W. Lockley, C. A. Czeisler, K. P. Jr. Wright // J. Biol. Rhythms. – 2010. – V. 25, No. 3. – P. 208-216.

13. Acute effects of different light spectra on simulated night-shift work without circadian alignment / ***M. Canazei***, W. Pohl,H. R. Bliem, E. M. Weiss // Chronobiol. Int. – 2017. – V.34, No. 3. – P. 303–317.

14. Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study / ***G. L. Sahlem***, B. Kalivas, J. B. Fox, K. Lamb, A. Roper, E. N. Williams, N. R. Williams, J. E. Korte, Z. D. Zuschlag, S. El Sabbagh, C. Guille, K. S. Barth, T. W. Uhde, M. S. George, E. B. Short // J. Psychiatr. Res. – 2014. – V. 59. – P. 101–107.

15. Advanced circadian phase in mania and delayed circadian phase in mixed mania and depression returned to normal after treatment of bipolar disorder / ***J. H. Moon***, C. H. Cho,G. H. Son, D. Geum, S. Chung, H. Kim, S. G. Kang, Y. M. Park, H. K. Yoon, L. Kim, H. J. Jee, H. An, D. F. Kripke, H. J. Lee // EBioMedicine. – 2016. – V. 11. – P. 285-295.

16. ***Al-Karawi D***. Bright light therapy for nonseasonal depression: meta-analysis of clinical trials / D. Al-Karawi, L. Jubair // J. Affect. Disord. – 2016. – V. 198. – P. 64–71.

17. α-Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! / ***J. A. Bosch***, E. C. Veerman, E. J. de Geus, G. B. Proctor // Psychoneuroendocrinology. – 2011

18. ***Ando K.*** Light attenuation by the human eyelid / K. Ando, D. F. Kripke // Biol. Psychiatry. – 1996. – V. 39, No. 1. – P. 22-25.

19. Antidepressant effects of sleep deprivation in bright and dim light / ***T. A. Wehr***, N. E. Rosenthal, D. A. Sack, J. C. Gillin // Acta Psychiatr. Scand. – 1985. – V. 72. – P. 161–165.

20. Autonomic nervous function after evening bright light therapy: spectral analysis of heart rate variability / ***S. Sakakibara***, H. Honma, M. Koshaka, N. Fukuda, I. Kawai, R. Kobayashi, T. Koyama // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2000. – V. 54, No. 3. – P. 363–364.

21. ***Avery D***. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression / D. Avery, M. A. Bolte, M. Millet // Acta Psychiatr. Scand. – 1992. – V. 85, No. 6. – P. 430-434.

22. ***Avery D. H***. Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression / D. H. Avery, M. A. Bolte, R. Ries // J. Clin. Psychiatry. – 1998. – V. 59, No. 1. – P. 36–42.

23. ***Bech P***. Rating scales in depression: limitations and pitfalls / P. Bech // Dialogues Clin. Neurosci. – 2006. – V.8, No 2. – P. 207-215.

24. ***Beck-Friis J***. Rebound increase of nocturnal serum melatonin levels following evening suppression by bright light exposure in healthy men: relation to cortisol levels and morning exposure / J. Beck-Friis, G. Borg, L. Wetterberg // Annals of the New York Academy of Sciences. V. 453, No. 1. The Medical and Biological Effects of Light, – N-Y, Wiley, 1985. – P. 371–375.

25. ***Benarroch E. E***. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance / E. E. Benarroch // Neurology. – 2015. – V. 84, No. 16. – P. 1693-1704.

26. ***Benedetti F***. Sleep deprivation in mood disorders / F. Benedetti, C. Colombo // Neuropsychobilogy. – 2011. – V. 64. – P. 141–151.

27. ***Berson D. M***. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock / D. M. Berson, F. A. Dunn, M. Takao // Science. – 2002. – V. 295, No. 5557. – P. 1070-1073.

28. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation / ***H. Fujimura***, C. A. Altar, R. Chen, T. Nakamura, T. Nakahashi, J. Kambayashi, B. Sun, N. N. Tandon // Thrombosis and haemostasis. – 2002. – V. 87, No. 4 – P.728-734.

29. ***Brainard G. C.*** Photons, clocks, and consciousness / G. C. Brainard, J. P Hanifin // J. Biol. Rhythms. – 2005. – V. 20, No. 4. – P. 314-325.

30. Bright light exposure and pituitary hormone secretion / ***I. Kostoglou-Athanassiou,*** D. F. Treacher, M. J. Wheeler, M. L. Forsling // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1988. V. 48, No. 1. – P. 73-79.

31. Bright light therapy as augmentation of pharmacotherapy for treatment of depression: a systematic review and meta-analysis / ***T. M. Penders***, C. N. Stanciu, A. M. Schoemann, P. T. Ninan, R. Bloch, S. A. Saeed // Prim Care Companion CNS Disord. – 2016. – V. 18, No. 5.

32. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation /

A. Neumeister, R. Goessler, M. Lucht, T. Kapitany, C. Bamas, S. Kasper // Biol. Psychiatry. – 1996. – V. 39. – P. 16–21.

33. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders / ***G. Pail***, W. Huf, E. Pjrek, D. Winkler, M. Willeit, N. Praschak-Rieder, S. Kasper // Neuropsychobiology. – 2011. – V. 64, No. 3. – P. 152-162.

34. Bright light treatment, total sleep deprivation and pindolol as an augmentation strategy in therapy resistant bipolar depression: first results from the Zalsburg bipolar cohort / ***M. Muehlbacher***, E. Pichler, S. Weber, C. Egger // 24-th Annual Meeting of the Soc. Light Treatment Biol. Rhythms (Geneva, Switzerland, 24-24 July 2012). – Program and Abstract: V. 4. – P. 55.

35. Bright white light therapy in depression: A critical review of the evidence / ***B. Mårtensson***, A. Pettersson, L. Berglund, L. Ekselius // J. Affect. Disord. – 2015. – V. 182. – P. 1-7.

36. Brightening depression / ***A. Wirz-Justice***, M. Terman, D. A. Oren, F. K. Goodwin, D. D. Kripke, P. C. Whybrow, K. L. Wisner, J. C. Wu, R. W. Lam, M. Berger, K. V. Danilenko, S. Kasper, E. Smeraldi, K. Takahashi, C. Thompson, R. H. van den Hoofdakker // Science. – 2004. – V. 303. – P. 467-469

37. ***Brunoni A. R.*** A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression / A. R. Brunoni, M. Lopes, F. Fregni // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2008. – V. 11, No. 8. – P. 1169-1180.

38. Case report: neurochemical, physiological, and behavioral effects of bright light therapy on a cortically blind patient / ***J. S. Parker,*** R. K. Flory, D. E. Everhart, D. M. Denbow // Int. J. Neurosci. – 1996. – V. 88, No. 3-4. – P. 273-282.

39. Changes in norepinephrine output following light therapy for fall/winter seasonal depression / ***J. L. Anderson***, R. G. Vasile, J. J. Mooney, K. L. Bloomingdale, J. A. Samson, J. J. Schildkraut // Biol Psychiatry. – 1992. – V. 32, No. 8. – P. 700-704.

40. Chronotherapeutic treatments for depression in youth / ***S. Gest,*** M. Holtmann, S. Bogen, C. Schulz, B. Pniewski, T. Legenbauer // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2016. – V. 25. – P. 151–161.

41. ***Clow A***. The cortisol awakening response in context / A. Clow, F. Hucklebridge, L. Thorn // Int. Rev. Neurobiol. Science of Awakening. –London : Academic Press, 2010. – V.93. – P.153–175.

42. Combined sleep deprivation and light therapy: clinical treatment outcomes in patients with complex unipolar and bipolar depression / ***D. Sikkens***, R. F. Riemersma-Van der Lek, Y. Meesters, R. A. Schoevers, B. C. M. Haarman // J. Affect. Disord. – 2018. – V. 246. – P. 727–730.

43. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates / ***F. Benedetti***, B. Barbini, M. C. Fulgosi, C. Colombo, S. Dallaspezia, E. Smeraldi, A. Pontiggia // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – V. 66. – P.1535-1540.

44. Cortisol and α-amylase secretion patterns between and within depressed and non-depressed individuals / ***S. H. Booij***, E. H. Bos, M. E. Bouwmans, M. van Faassen, I. P. Kema, A. J. Oldehinkel, P de Jonge // PLoS One. – 2015. – V. 10, No. 7. – P. e0131002.

45. ***Danilenko K. V***. Bright light for weight loss: results of a controlled crossover trial / K. V. Danilenko, S. V. Mustafina, E. A. Pechyonkina // Obes Facts. – 2013. – V. 6, No. 1. – P. 28-38.

46. ***Danilenko K. V***. Effects of light treatment on psychic state and axillary temperature in relation to the phase of menstrual cycle / K. V. Danilenko, A. A. Putilov // Sixth International Conference of Chronopharmacology and Chronotherapevtics (Amelia Island, Florida 5–9 July 1994). – Program and Abstract book: V-4.

47. ***Danilenko K. V***. Immediate effect of blue-enhanced light on reproductive hormones in women / K. V. Danilenko, O. Y. Sergeeva // Neuro Endocrinol. Lett. – 2015. – V. 36, No. 1. – P. 84-90.

48. ***Danilenko K. V.*** The importance of full summer remission as a criterion for the diagnosis of seasonal affective disorder / K. V. Danilenko, A. A. Putilov // Psychopathology. –1996. – V. 29. – P. 230-235.

49. ***Danilenko K. V.*** Seasonal affective disorder / K. V. Danilenko, R. D. Levitan // Handb. Clin. Neurol. Neurobiology of Psychiatric Disorders. – Philadelphia, PA : Elsevier. – 2012. – 106. – P. 279-289.

50. ***Davis C***. Seasonality and seasonal affective disorder (SAD): an evolutionary viewpoint tied to energy conservation and reproductive cycles / C. Davis, R. D. Levitan // J. Affect. Disord. – 2005. – V.87, No. 1. – P. 3-10.

51. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention / ***M. Terman***, D. Schlager, S. Fairhurst, B. Perlman / Biol. Psychiatry. – 1989. – V. 25,No. 7. – P. 966-970.

52. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study / ***D. H. Avery,*** D. N. Eder, M. A. Bolte, C. J. Hellekson, D. L. Dunner, M. V. Vitiello, P. N. Prinz // Biol. Psychiatry. – 2001. – V. 50, No. 3. – P. 205-216.

53. Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression / ***D. H. Avery***, M. A. Bolte, J. K. Wolfson, A. L. Kazaras // Biol. Psychiatry. – 1994. – V. 36, No. 3. – P. 180–188.

54. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study / ***D. H. Avery***, M. A. Bolte, S. R. Dager, L. G. Wilson, M. Weyer, G. B. Cox, D. L. Dunner // Am. J. Psychiatry. – 1993. – V. 150, No. 1. – P. 113–117.

55. Daytime light exposure: effects on biomarkers, measures of alertness, and performance / ***L. Sahin,*** B. M. Wood, B. Plitnick, M. G. Figueiro // Behav. Brain. Res. – 2014. – V. 274. – P. 176–85.

56. Decreasing TSH levels in patients with Seasonal Affective Disorder (SAD) responding to 1 week of bright light therapy / ***K. Martiny,*** C. Simonsen, M. Lunde, L. Clemmensen, P. Bech // J. Affect Disord. – 2004. – V. 79, No 1-3. – P. 253-257.

57. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5 / American Psychiatric Association. 5th ed. – Washington, DC : American Psychiatric Press, 2013. – 991 p.

58. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-IV / American Psychiatric Association. 4th ed. –Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994. – 886 p.

59. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-III-R / American Psychiatric Association. 3rd ed., rev. – Washington, DC : American Psychiatric Association, 1987. – 567 p.

60. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder / ***K. M. Holma***, J. Haukka, K. Suominen, H. M. Valtonen, O. Mantere, T. K. Melartin, T. P. Sokero, M. A. Oquendo, E. T. Isometsä // Bipolar Disord. – 2014. – V. 16. – P. 652–661.

61. Dose-response relationship between light irradiance and suppression of plasma melatonin in human volunteers / ***G. C. Brainard***, A. J. Lewy, M. Menaker, R. H. Fredrickson, L. S. Miller, R. G. Weleber, V. Cassone, D. Hudson // Brain Res. – 1988. – V. 454, No. 1-2.– P. 212-218.

62. Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness / ***C. Cajochen***, J. M. Zeitzer, C. A. Czeisler, D. J. Dijk // Behav. Brain Res. – 2000. – V. 115, No. 1. – P. 75–83.

63. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients with nonseasonal major depressive disorder: a randomized clinical trial / ***R. W. Lam***, A. J. Levitt, R. D. Levitan, E. E. Michalak, A. H. Cheung, R. Morehouse, R. Ramasubbu, L. N. Yatham, E. M. Tam // JAMA Psychiatry. – 2016. – V. 73, No. 1. – P.56-63.

64. Efficacy of light therapy versus antidepressant drugs, and of the combination versus monotherapy, in major depressive episodes: A systematic review and meta-analysis / ***P. A. Geoffroy***, C. M. Schroder, E. Reynaud, P. Bourgin // Sleep. Med. Rev. – 2019. – V. 48. – P. 101213.

65. Effect of a 15 minute light pulse on nocturnal serum melatonin levels in human volunteers / ***L. J. Petterborg***, B. F. Kjellman, B. E. Thalén, L. Wetterberg // J. Pineal. Res. – 1991. – V. 10, No. 1. – P. 9-13.

66. Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night / ***H. J. Burgess***, T. Sletten, N. Savic, S. S. Gilbert, D. Dawson // J. Appl. Physiol. – 2001. – V. 91, No. 3. – P. 1214–1222.

67. Effect of bright light exposure on muscle sympathetic nerve activity in human / ***Y. Saito***, T. Shimizu, Y. Takahashi, K. Mishima, K. Takahashi, Y. Ogawa, S. Kogawa, Y. Hishikawa // Neurosci. Lett. – 1996. – V.219, No. 2. – P.135-137.

68. Effects of bright light on resting metabolic rate in patients with seasonal affective disorder and control subjects / ***P. A. Gaist***, E. Obarzanek, R. G. Skwerer, C. C. Duncan, P. M. Shultz, N. E. Rosenthal // Biol. Psychiatry. – 1990. – V. 28, No. 11. – P. 989-996.

69. Effects of light and sleep stages on heart rate variability in humans / ***M. Tsunoda,*** T. Endo, S. Hashimoto, S. Honma, K. I. Honma // Psychiatr. Clin. Neurosci. – 2001. – V. 55, No. 3. – P 285-286.

70. Effects of playing a computer game using a bright display on presleep physiological variables, sleep latency, slow wave sleep and REM sleep / ***S. Higuchi,*** Y. Motohashi, Y. Liu, A. Maeda // J. Sleep Res. – 2005. – V. 14, No. 3. – P. 267-273.

71. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland / ***S. Kasper***, T. A. Wehr, J. J. Bartko, P. A. Gaist, N. E. Rosenthal // Arch. Gen. Psychiatry. – 1989. – V. 46, No. 9. – P. 823–833.

72. Exposure to bright light modifies HRV responses to mental tasks during nocturnal sleep deprivation / ***M. Yokoi,*** K. Aoki, Y. Shimomura, K. Iwanaga, T. Katsuura // J. Physiol. Anthropol.– 2006. – V. 25, No. 2. – P. 153–161.

73. ***Figueiro M. G***. A train of blue light pulses delivered through closed eyelids suppresses melatonin and phase shifts the human circadian system / M. G. Figueiro, A. Bierman, M. S. Rea // Nat. Sci. Sleep. – 2013. – V. 5. – P. 133–141.

74. ***Figueiro M. G***. The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin / M. G. Figueiro, M. S. Rea // Int. J. Endocrinol. – 2010. – Article ID 829351, 9 p.

75. ***Gerendai I***. Supraspinal connections of the ovary: Structural and functional aspects / I. Gerendai, K. Kocsis, B. Halász // Microsc. Res. Tech. – 2002. – V. 59, No. 6. – P. 474-483.

76. ***Gillberg M.*** Relation between performance and subjective ratings of sleepiness during a night awake / M. Gillberg, G. Kecklund, T. Åkerstedt // Sleep. – 1994. – V. 17, No. 3. – P. 236-241.

77. Gradual versus rapid dawn simulation treatment of winter depression / ***D. H. Avery,*** M. A. Bolte, S. Cohen, M. S. Millet // J. Clin. Psychiatry. – 1992– V. 53, No. 10. – P. 359–363.

78. ***Hagan R. D***. Plasma volume changes with movement to supine and standing positions / R. D. Hagan, F. J. Diaz, S. M. Horvath // J. Appl. Physiol. – 1978. – V. 45, No. 3. – P. 414-417.

79. ***Hayes S. B***. Dawn simulation vs. bright light in SAD: treatment effects and subjective preference / S. B. Hayes, K. V. Danilenko // Chronobiol. Int. – 2006. – V. 23, No. 3. – P. 711-712.

80. High sensitivity of human melatonin, alertness, thermoregulation, and heart rate to short wavelength light / ***C. Cajochen,*** M. Munch, S. Kobialka, K. Krauchi, R. Steiner, P. Oelhafen, S. Orgul, A. Wirz-Justice // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – V. 90, No. 3. – P. 1311–1316.

81. Human retinal light sensitivity and melatonin rhythms following four days in near darkness / ***K. V. Danilenko***, I. l. Plisov, A. Wirz-Justice, M. Hébert // Chronobiol. Int. – 2009. – V. 26, No. 1. – P. 93-107.

82. ICD-10: International Statistical Classification of Deseases and Relative Health Problems. Tenth revision. V. 3. / World Health Organisation. – Geneva, 1993.

83. Illness severity and biomarkers in depression: Using a unidimensional rating scale to examine BDNF / ***M. A. Caldieraro***, E. A. Vares, L. H. Souza, L. Spanemberg, T. A. Guerra, B. Wollenhaupt-Aguiar, P. Ferrari, A. A. Nierenberg, M. P. Fleck // Compr. Psychiatry. – 2017. – V. 75. – P. 46-52.

84. Increased consumption of dairy foods and protein during diet- and exercise-induced weight loss promotes fat mass loss and lean mass gain in overweight and obese premenopausal women / ***A. R. Josse***, S. A. Atkinson, M. A. Tarnopolsky, S. M. Phillips // J. Nutr. – 2011. – V. 141, No. 9. – P. 1626–1634.

85. Influence of timed nutrient diet on depression and light sensitivity in seasonal affective disorder / ***K. V. Danilenko***, I. L. Plisov, M. Hébert, K. A. Kräuchi, A. Wirz-Justice // Chronobiol. Int. – 2008. – V. 25, No. 1. – P. 51-64.

86. Inhibition of heart rate variability during sleep in humans by 6700 K pre-sleep light exposure / ***K. Ishibashi***, S. Kitamura, T. Kozaki, A. Yasukouchi // J. Physiol. Anthropol. – 2007. – V. 26, No. 1. – P. 39–43.

87. Investigating the contribution of short wavelengths in the alerting effect of bright light / ***A. Sasseville***, J. S. Martin, J. Houle, M. Hébert // Physiol. Behav. – 2015. – V. 151. – P. 81–87.

88. ***Kasper S***. Treatment-Resistant Depression / S. Kasper, S. Montgomery. – Chichester: Wiley-Blackwell, 2013. – 228 p.

89. ***Kato S***. Review of placebo effect and re-evaluation of psychotherapy focusing on depressive disorders / S. Kato // Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica. – 2013. – V. 115, No 8. – P. 887-900.

90. ***Lam R.*** Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder / R. Lam, A. J. Levitt. Vancouver : Clinical and Academic Publishing, 1999. – 160 p.

91. ***LeGates T. A***. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect / T. A. LeGates, D. C. Fernandez, S. Hattar // Nat. Rev. Neurosci. – 2014. – V. 15, No. 7. – P. 443–454.

92. Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways / ***D. C. Fernandez***, P. M. Fogerson, L. Lazzerini Ospri, M. B. Thomsen, R. M. Layne, D. Severin, J. Zhan, J. H. Singer, A. Kirkwood, H. Zhao, D. M. Berson, S. Hattar // Cell. – 2018. – V. 175. – P. 71–84.e18.

93. Light-sensitive brain pathways and aging / ***V. Daneault***, M. Dumont, E. Massé, G. Vandewalle, J. Carrier // J. Physiol. Anthropol. – 2016. – V. 35: 9.

94. Light treatment in seasonal and nonseasonal depression / B. E. Thalén, B. F. Kjellman, L. Mørkrid, R. Wibom, L. Wetterberg // Acta Psychiatr. Scand. – 1995. – V. 91. – P. 352–360.

95. ***Lingjaerde O***. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study / O. Lingjaerde, A. R. Føreland, J. Dankertsen // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – V. 98, No. 1. – P. 73-80.

96. Maintained superiority of chronotherapeutics vs. exercise in a 20-week randomized follow-up trial in major depression / ***K. Martiny***, E. Refsgaard, V. Lund, M. Lunde, B. Thougaard, L. Lindberg, P. Bech // Acta Psychiatr Scand. – 2015. – V. 131. – P. 446–457.

97. ***Mania I.*** Bright .light therapy and rTMS; novel combination approach for the treatment of depression / I. Mania, J. Kaur // Brain Stimul. – 2019. – V. 12, No. 5. – P. 1338-1339.

98. ***McHill A***. W. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease / A. W. McHill, K. P. Jr. Wright // Obes. Rev. – 2017. – Suppl. 1. – P. 15-24.

99. ***Meesters Y***. The effects of low-intensity narrow-band blue-light treatment compared to bright white-light treatment in seasonal affective disorder / Y. Meesters, W. B. Duijzer, V. Hommes // J. Affect. Disord. – 2018. – V. 232. – P. 48–51.

100.Melanopsin-dependent nonvisual responses: evidence for photopigment bistability in vivo / ***L. S. Mure***, C. Rieux, S. Hattar, H. M. Cooper // J. Biol. Rhythms. – 2007. – V. 22, No. 5. – P. 411-424.

101.Melatonin, cortisol and prolactin response to acute nocturnal light exposure in healthy volunteers / ***I. M. McIntyre***, T. R. Norman, G. D. Burrows, S. M. Armstrong // Psychoneuroendocrinology. – 1992. – V. 17, No. 2-3. – P. 243–248.

102.Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression / ***C. Zhou***, J. Zhong, B. Zou, L. Fang, J. Chen, X. Deng, L. Zhang, X. Zhao, Z. Qu, Y. Lei, T. Lei // PLoS One. – 2017. – V. 12, No. 2. – P. e0172270.

103.Meta-analysis of the antidepressant effects of acute sleep deprivation / ***E. M. Boland***, H. Rao, D. F.Dinges, R.V. Smith, N. Goel, J. A. Detre, M. Basner, Y. I. Sheline, M. E. Thase, P. R. Gehrman // J. Clin. Psychiatry. – 2017. V. 78. – P. e1020–e1034.

104.Moderate exercise and bright light treatment in overweight and obese individuals / ***A. Dunai,*** M. Novak, S. A. Chung, L. Kayumov, A. Keszei, R. Levitan, C. M. Shapiro // Obesity (Silver Spring). – 2007. – V. 15, No. 7. – P. 1749–1757.

105.Mood and energy regulation in seasonal and non-seasonal depression before and after midday treatment with physical exercise or bright light / ***B. B. Pinchasov,*** A. M. Shurgaja, O. V. Grischin, A. A. Putilov // Psychiatry Res. – 2000. – V. 94, No. 1. – P. 29-42.

106.***Moscovici L.*** A multistage chronobiologic intervention for the treatment of depression: a pilot study / L. Moscovici, M. Kotler // J. Affect. Disord. – 2009. – V. 116. P. 201–207.

107.***Moseley M. J***. Light transmission through the human eyelid: in vivo measurement / M. J. Moseley, S. C. Bayliss, A. R. Fielder // Ophthalmic. Physiol. Opt. – 1988. – V. 8, No. 2. – P. 229-230.

108. Neurobiology of seasonal affective disorder and phototherapy / ***R. G. Skwerer***, F. M. Jacobsen, C. C. Duncan, K. A. Kelly, D. A. Sack, L. Tamarkin, P. A. Gaist, S. Kasper, N. E. Rosenthal // J. Biolog. Rhythms. – 1988. – V. 3, No. 2. – P. 135-154.

109.Non-pharmacological treatment of depressive disorders: a review of evidence-based treatment options./ ***J. Dirmaier***, M. Steinmann, T. Krattenmacher, B. Watzke,D. Barghaan, U. Koch, H. Schulz // Reviews on Recent Clinical Trials. – 2012. – V. 7, No. 2. – P. 141-149.

110.Non-visual biological effect of monochromatic light on human circadian rhythm of physiological and psychological parameters ***/ J. Huang***, M. An, Y. Shimomura, T. Katsuura // Proc. Int. Assoc. Soc. Design Res. – 2009. – P. 3887-3890.

111.***Norden M. J.*** A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression / M. J. Norden, D. H. Avery // Acta Psychiatr. Scand. – 1993. – V. 88, No. 1. – P. 67-71.

112.***Oldham M. A***. Bright light therapy for depression: A review of its effects on chronobiology and the autonomic nervous system /M. A. Oldham, D. A. Ciraulo // Chronobiol. Int. – 2014. – V. 31, No. 3. – P. 305–319.

113.Photostasis and beyond: where adaptation ends / ***C. E. Remé,*** R. Bush, F. Hafezi, A. Wenzel, C. Grimm // Photostasis and Related Phenomena / ed. T. P. Williams, A. B. Thistle. – New York: Plenum Press, 1998. – P. 199-206.

114.Phototherapy in subsyndromal seasonal affective disorder (S-SAD) and "diagnosed" controls / ***S. Kasper***, S. L. Rogers, A. L. Yancey, P. M. Schulz, R. G. Skwerer, N. E. Rosenthal // Pharmacopsychiatry. – 1988. – V. 21, No. 6. – P. 428-429.

115.***Pinkhasov B. B***. Bright light enhances the efficiency of physical activity in combination with a restrictive diet / B. B. Pinkhasov, V. G. Selyatitskaya, A. R. Karapetyan // Health. – 2014. – V. 6, No. 3. – P. 202-211.

116.***Pinchasov B. B***. Rate of oxygen consumption in seasonal and non-seasonal depression / B. B. Pinchasov, O. V. Grischin, A. A. Putilov // World J. Biol. Psychiatry. – 2002. – V. 3, No. 2. – P. 101–104.

117.Plasma brain-derived neurotrophic factor daily variations in men: correlation with cortisol circadian rhythm / ***S. Begliuomini***, E. Lenzi, F. Ninni, E. Casarosa, S. Merlini, N. Pluchino, V. Valentino, S. Luisi, M. Luisi, A. R. Genazzani // J. of Endocrinology. – 2008. – V. 197, No. 2. – P. 429-435.

118.Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014 / ***G. Y. Lim***, W. W. Tam, Y. Lu, C. S. Ho, M. W. Zhang, R. C. Ho // Sci Rep. – 2018. – V. 8, No. 1. – P. 2861.

119.Psychophysiological and behavioral effects of bright and dim light / ***P. Badia***, J. Culpepper, B. Myers, M. Boecker, J. Harsh // Sleep Res. – 1990. – V. 19. – P. 387.

120.Psychophysiological effects of coloured lighting in older adults / ***L. Laufer,*** E. Lang, L. Izso, E. Nemeth // Lighting Res. Technol. – 2009. – V. 41, No. 4. – P. 371–378.

121.***Putilov A. A***. Sympatho-adrenal and energy-regulating systems in winter depression / A. A. Putilov, K. V. Danilenko // Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine . – 1998. – V. 29, No. 4. – P. 367-386.

122.Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder / ***J. C. Wu***, J. R. Kelsoe, C. Schachat, B. G. Bunney, A. DeModena, S. Golshan, J. C. Gillin, S. G. Potkin, W. E. Bunney // Biol. Psychiatry. – 2009. – V. 66. – P. 298–301.

123.***Rastad C.*** Light room therapy effective in mild forms of seasonal affective disorder – a randomised controlled study / C. Rastad, J. Ulfberg, P. Lindberg // J. Affect. Disord. – 2008. – V. 108. – P. 291–296.

124.Reactivity of heart rate variability after exposure to colored lights in healthy adults with symptoms of anxiety and depression / ***C. Choi,*** K. Kim, C. Kim, et al. // Int. J. Psychophysiol. – 2011. – V. 79, No. 2. – P. 83–88.

125.Recent findings on the organization of central nervous system structures involved in the innervation of endocrine glands and other organs; observations obtained by the transneuronal viral double-labeling technique / ***I. Gerendai***, I. E. Tóth, Z. Boldogkői, B. Halász // Endocrine. – 2009. – V. 36, No. 2. – P. 179-88.

126.***Ross M. J.*** The impact of modulated, colored light on the autonomic nervous system / M. J. Ross, P. Guthrie, J. C. Dumont // Adv. Mind Body Med. – 2013. – V. 27, No. 4. – P. 7-16.

127.***Rüger M***. Effects of circadian disruption on the cardiometabolic system / M. Rüger, F. A. Scheer // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2009. – V. 10, No. 4. – P. 245–260.

128.***Schäfer A***. The effect of colored illumination on heart rate variability / A. Schäfer, K. W. Kratky // Forsch. Komplementärmed. – 2006. – V. 13, No. 3. – P. 167-173.

129.***Scheer F. A***. Light affects morning salivary cortisol in humans / F. A. Scheer, R. M. Buijs // J. Clinic. Endocrinol. Metabolism. – 1999. – V. 84, No. 9. – P. 3395-3398.

130.***Scheer F. A***. Light and diurnal cycle affect autonomic cardiac balance in human; possible role for the biological clock / F. A. Scheer, L. J. Van Doornen, R. M. Buijs // Autonom. Neurosci. – 2004. – V. 110, No. 1. – P. 44–48.

131.***Scheer F. A***. Light and diurnal cycle affect human heart rate: possible role for the circadian pacemaker / F. A. Scheer, L. J. Van Doornen, R. M. Buijs // J. Biologic. Rhythms. – 1999. V. 14, No. 3. – P.:202–212.

132.SCN outputs and the hypothalamic balance of life / ***A. Kalsbeek***, I. F. Palm, S. E. La Fleur, F. A. Scheer, S. Perreau-Lenz, M. Ruiter, F. Kreier, C. Cailotto, R. M. Buijs // J. Biol. Rhythms. – 2006. – V. 21, No. 6. – P. 458-469.

133. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy / ***N. E. Rosenthal***, D. A. Sack, J. C. Gillin, A. J. Lewy, F. K. Goodwin, Y. Davenport, P. S. Mueller, D. A. Newsome, T. A. Wehr // Arch. Gen. Psychiatry. – 1984. – V. 41, No. 1. – P. 72-80.

134.Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia / ***N. E. Rosenthal***, M. J. Genhart, D. A. Sack, R. G. Skwerer, T. A. Wehr // The Psychology of Bulimia / ed. J. E. Hudson, H. G. Jr. Pope. – Washington DC: American Psychiatric Press, 1987. –P. 205-228. (Опросник для оценки сезонного паттерна (SPAQ). Короткая, модифицированная версия. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://iimed.ru/assets/files/1/6%20SPAQ-rus%20short.pdf.).

135.Seasonal depression: the dual vulnerability hypothesis revisited / ***R. W. Lam***, E. M. Tam, L. N. Yatham, I-S. Shiah, A. P. Zis, / J. Affect. Disord. – 2001. – V. 63. – P. 123-132.

136.Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression / ***J. M. Zeitzer***, D. J. Dijk, R. E. Kronauer, E. N. Brown, C. A. Czeisler // J. Physiol. (Lond) – 2000.– V. 526, Pt. 3. – P. 695-702.

137.Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484) / ***M. L. Molendijk***, P. Spinhoven, M. Polak, B. A. Bus, B. W. Penninx, B. M. Elzinga // Mol. Psychiatry. – 2014. – V. 19, No. 7. – P. 791-800.

138.***Sher L***. The role of genetic factors in the etiology of seasonality and seasonal affective disorder: an evolutionary approach / Sher L // Med. Hypotheses. – 2000. – V. 54, No. 5. – P. 704-707.

139.Short exposure to light treatment improves depression scores in patients with seasonal affective disorder: A brief report / ***G. Virk***, G. Reeves, N. E. Rosentha, L. Sher, T. T. Postolache // Int. J. Disabil. Hum. Dev. – 2009. – V. 8, No. 3. – P. 283–286.

140.Short-wavelength sensitivity for the direct effects of light on alertness, vigilance, and the waking electroencephalogram in humans ***/ S. W. Lockley***, E. E. Evans, F. A. Scheer, G. C. Brainard, C. A. Czeisler, D. Aeschbach // Sleep. – 2006. – V. 29, No. 2. – P. 161-168.

141.Sleep deprivation in bright and dim light: antidepressant effects on major depressive disorder / ***W. van den Burg***, A. L. Bouhuys, R. H. van den Hoofdakker, D. G. Beersma // J. Affect. Disord. – 1990. – V.19. – P. 109–117.

142.Sleepiness, performance, and neuroendocrine function during sleep deprivation: effects of exposure to bright light or exercise / ***R. Leproult***, O. Van Reeth, M. M. Byrne, J. Sturis, E

143.***Smolders K. C***. A higher illuminance induces alertness even during office hours: findings on subjective measures, task performance and heart rate measures / K. C. Smolders, Y. A. de Kort, P. J. Cluitmans // Physiol. Behavior. – 2012. – V. 107, No. 1. – P. 7-16.

144.***Smolders K. C. H. J***. Bright light and mental fatigue: Effects on alertness, vitality, performance and physiological arousal / K. C. H. J. Smolders, Y. A. W. de Kort // J. environmental psychol. – 2014. – V. 39. – P. 77–91.

145.***Stoica E.*** Enulescu O (1988). Catecholamine response to light in migraine / E. Stoica, O. Enulescu // Cephalalgia. – 1988. – V. 8, No. 1. – P. 31-36.

146.Structured interview guide for the Hamilton depression rating scale – seasonal affective disorder version (SIGH-SAD) / ***J. B. W. Williams***, M. J. Link, N. E. Rosenthal, L. Amira, M Terman. – New York State Psychiatric Institute, New York, 1994.

147.Suppression of vagal cardiac modulation by blue light in healthy subjects / ***E. Yuda***, H. Ogasawara, Y. Yoshida, J. Hayano // J. Physiol. Anthropol. – 2016. – V. 35, No. 1. – Article 24.

148.***Terman M***. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder / M. Terman, J. S. Terman // Am. J. Psychiatry. – 2006. – V. 163, No. 12. – P. 2126-2133.

149. ***Terman M***. Experimental design and measures of success in the treatment of winter depression by bright light / M. Terman, J. S. Terman, B. Rafferty // Psychopharmacol. Bull. – 1990. – V. 26, No. 4. – P. 505-510.

150.***Terman M.*** Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects / M. Terman, J. S. Terman // CNS Spectr. – 2005. – V. 10, No. 8. – P. 647-663.

151.***Terman M.*** Reset your inner clock: the drug-free way to your best-ever sleep, mood and energy / M. Terman, I. MacMahan. New York : Penguin Group, 2013. – 353 p.

152.***Terman M***. Twilight therapeutics, winter depression, melatonin, and sleep / M. Terman, D. S. Schlager // Sleep and Biological Rhythms / ed. J. Montplaisir, R. Godbout. – New York: Oxford University Press, 1990. – P. 113–128.

153.The circadian basis of winter depression / ***A. J. Lewy***, B. J. Lefler, J. S. Emens, V. K. Bauer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – V. 103. – P. 7414-7419.

154.The duration of light treatment and therapy outcome in seasonal affective disorder / ***S. E. Knapen***, M. van de Werken, M. C. Gordijn, Y. Meesters // J. Affect. Disord. – 2014.–V. 166. – P. 343-346.

155.The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence / ***R. N. Golden***, B. N. Gaynes, R. D. Ekstrom, R. M. Hamer, F. M. Jacobsen, T. Suppes, K. L. Wisner, C. B. Nemeroff / Am. J. Psychiatry. – 2005. – V. 162, No. 4. –P. 656-662.

156.The impact of antidepressant treatment on brain-derived neurotrophic factor level: An evidence-based approach through systematic review and meta-analysis / ***V. Arumugam***, V. S. John, N. Augustine, T. Jacob, S. M. Joy, S. Sen, T. Sen // Indian J. Pharmacol.– 2017. – V. 49, No. 3. – P. 236-242.

157. The impact of morning light intensity and environmental temperature on body temperatures and alertness / ***M. Te Kulve***, L. J. M. Schlangen, L. Schellen, A. J. H. Frijns, W. D. van Marken Lichtenbelt // Physiol. Behavior.– 2017. – V. 175. – P. 72-81.

158.The influence of new colored light stimulation methods on heart rate variability, temperature, and wellbeing: results of a pilot study in humans / ***D. Litscher***, L. Wang, I. GaischekI, G. Litscher // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2013. – Article ID 674183, 7 p.

159.The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 / ***D. V. Sheehan***, Y. Lecrubier, K. H. Sheehan et. all // J. Clin. Psychiatry. – 1998. V. 59, Suppl. 20. – P 22–33(quiz 34–57).

160.Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology: comparison of daytime and nighttime exposure / ***M. Rüger***, M. C. Gordijn, D. G. Beersma, B. de Vries, S. Daan // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006.– V. 290, No. 5. – P. 1413-1420.

161.Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction / ***C. Colombo***, A. Lucca, F. Benedetti, B. Barbini, E. Campori, E. Smeraldi // Psychiatry Res. – 2000. –V. 95. – P. 43–53.

162.Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders / ***M. Echizenya***, H. Suda, M. Takeshima, Y. Inomata, T. Shimizu // J. Affect. Disord. – 2013. – V. 144. – P. 28–33.

163.Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels / ***R. Leproult***, E. F. Colecchia, M. L'Hermite-Baleriaux, E. Van Cauter // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – V. 86, No. 1. – P. 151-157.

164.Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier / ***W Pan***, W. A. Banks, M. B. Fasold, J. Bluth, A. J. Kastin //Neuropharmacology. – 1998. – .V. 37, №. 12. – .P. 1553-1561.

165.Vigilance levels during and after bright light exposure in the first half of the night / ***S. Lavoie***, J. Paquet, B. Selmaoui, M. Rufiange, M. Dumont // Chronobiol. Int. – 2003. – V. 20, No. 6. – P. 1019-1038.

166.Wake and light therapy for moderate-to-severe depression – a randomized controlled trial / ***M. Kragh***, K. Martiny, P. Videbech, D. N. Møller, C. S. Wihlborg, T. Lindhardt, E. R. Larsen // Acta Psychiatr. Scand. – 2017. – V. 136. – P. 559–570.

167.Weak relationships between suppression of melatonin and suppression of sleepiness/fatigue in response to light exposure / ***M. Rüger***, M. C. Gordijn, D. G. Beersma, B. de Vries, S. Daan // J. Sleep. Res. – 2005. – V. 14. – P. 221–227.

168. ***Weinheimer E. M.*** A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity / E. M. Weinheimer, L. P. Sands, W. W. Campbell // Nutr. Rev. – 2010. – V. 68, No. 7. – P. 375–388.

169. ***Williams J. B. W.*** Self-rating version for the Hamilton depression rating scale: seasonal affective disorder version (SIGH-SAD-SR) /J. B. W. Williams, M. J. Link, M Terman. – New York State Psychiatric Institute, New York, 1988 (Авторизованный перевод: http://www.iimed.ru/assets/files/1/9%20SIGH-SAD-SR%201998%20rus%20adopted.pdf).

170. ***Wirz-Justice A.*** Beginning to see the light / A. Wirz-Justice // Arch. Gen. Psychiatry. – 1998. – V. 55, No. 10. – P. 861-862.

171. **Wirz-Justice A.** Chronotherapeutics for affective disorders: a clinician's manual for light and wake therapy / A. Wirz-Justice, F. Benedetti, M. Terman. – 2-nd rev. ed. – Basel : Karger, 2013. – 124 p.

172. ***World Health Organization***. Depression. Fact sheet. – 2015. – No. 369.

173. ***Wurtman J.*** The trajectory from mood to obesity / J. Wurtman, R. Wurtman // Curr. Obes. Rep. – 2018. – V. 7, No. 1. – P. 1-5.

174. ***Yudkin P. L***. How to deal with regression to the mean in intervention studies / P. L. Yudkin, I. M. Stratton // The Lancet. – 1999. – V. 347, No. 8996. – P. 241-243.

Список публикаций по теме диссертации

1. A 6-day combined wake and light therapy trial for unipolar depression / K. V. Danilenko, M. Y. Lebedinskaia, E. V. Gadetskaia, A. A. Markov, ***I. A. Ivanova***, L. I. Aftanas // J. Affect Disord. – 2019. – V.259. – P. 335-361.

2. ***Иванова Я. А***. Эффективность модифицированного курса сочетанной депривации сна и светолечения при депрессивном расстройстве / К. В. Даниленко, Л. И. Афтанас // Мультидисциплинарные аспекты персонифицированного подхода к проблемам психического здоровья : сб. тезисов международной научно-практической конференции и пятого российско-хорватского психиатрического симпозиума (Москва, 27-28 сентября 2019 г.) / под общей ред. член-корр. РАН, проф. Б.Д. Цыганкова. – М., 2019. – Стр. 152 - 153.

3. ***Ivanova I. A***. Investigation of an immediate effect of bright light on oxygen consumption, heart rate, cortisol, and α-amylase in seasonal affective disorder subjects and healthy controls / I. A. Ivanova, K. V. Danilenko, L. I. Aftanas // Neuropsychobiology. – 2017. – V. 74, No. 4.– P. 219-225.

4. Немедленное действие яркого света на потребление кислорода в покое при сезонном аффективном расстройстве / ***Я. А. Иванова***, С. Н. Водяницкий, Д. Ю. Урюмцев, С. Г. Кривощеков, О. В. Гришин, К. В. Даниленко // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – Т. 36, № 3. – С. 89-93.

5. Danilenko K. V. Dawn simulation vs. bright light in seasonal affective disorder: treatment effects and subjective preference / K. V. Danilenko, ***I. A. Ivanova*** // J. Affect. Disord. – 2015. – V. 180. – P. 87-89.

6. Immediate influence of bright white vs. dim red light on metabolism in SAD and healthy controls: a crossover study / ***I. A. Ivanova***, V. V. Gultyaeva, D. Y. Uryumtsev, O. V. Grishin, S. G. Krivoshchekov, K. V. Danilenko // 27-th Annual Meeting Society for Light Treatment and Biological Rhythms (San Diego, California, USA, June 27-28, 2015). – Abst. 27, p. 23.

7. Danilenko K. V. Dawn simulation vs. bright light in SAD: treatment effects and subjective preference / K. V. Danilenko, ***I. A. Ivanova*** // 26-th Annual Meeting Society for Light Treatment and Biological Rhythms (Vienna, Austria, June 27-29, 2014). – Program and Abstracts. – 2014. – V. 26. – Abst. No. 26, p. 26.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Диагностические критерии депрессивного расстройства

Классификация DSM-5, 2013

Различают эпизоды расстройства настроения (большой депрессивный эпизод БДЭ, эпизод мании, гипомании, смешанный эпизод) и собственно нозологические формы расстройств настроения (например, большое депрессивное расстройство БДР, дистимия, биполярное расстройство I).

Расстройства настроения делятся на Депрессивные расстройства (или униполярную депрессию), Биполярные расстройства и два расстройства, основанные на этиологии: Расстройство настроения вследствие медицинского состояния и Обусловленные приемом наркотических веществ расстройства настроения.

"Большое" депрессивное расстройство

БДР может быть в виде единственного большого депрессивного эпизода (БДЭ) или рекуррентное. Критерии БДЭ:

А. Пять (или более) следующих симптомов наблюдаются вместе на протяжении 2 недель и представлют изменение по сравнению с исходным состоянием; по крайней мере один из этих симптомов либо (1) депрессивное настроение, либо (2) утрата интересов или чувства удовольствия.

Примечание: не включать симптомы, которые с очевидностью являются следствием другого медицинского состояния.

(1) **депрессивное настроение** большую часть дня, почти каждый день, на основании субъективных высказываний (например, ощущение подавленности или опустошенности) и/или наблюдений со стороны (например, плачевный вид). *Примечание:* У детей и подростков может быть раздражительность.

(2) значительное снижение интереса или **чувства удовольствия** во всех или почти во всех видах деятельности, большую часть дня, почти каждый день (как на основании самооценки, так и наблюдений со стороны).

(3) достоверное снижение **веса** без диеты или увеличение веса (например, на 5% и более в месяц), или уменьшение или повышение аппетита почти каждый день. *Примечание:* У детей принимается во внимание отсутствие ожидаемого набора веса.

(4) бес**сон**ница или гиперсомния почти каждый день.

(5) **психомоторное** возбуждение или заторможенность почти каждый день (наблюдаемое другими, не только субъективное ощущение суетливости или замедленности).

(6) утомляемость или **анергия** почти каждый день.

(7) ощущение безысходности или эксцессивного или неадекватного чувства **вины** (которое может быть делириозным) почти каждый день (не только самоуничижение или вина по поводу своего состояния).

(8) снижение способности думать или **концентрироваться** или нерешительность, почти каждый день (как на основании самооценки, так и наблюдений со стороны)

(9) повторяющиеся мысли о **смерти** (не просто страх смерти), повторяющиеся суицидальные мотивы без конкретного плана, или суицидальная попытка, или конкретный план покончить с собой

B. Симптомы вызывают клинически значимое страдание или ухудшение функционирования в социальной, профессиональной или других значимых сферах деятельности.

C. Эпизод не является следствием физиологических эффектов веществ или иных медицинских состояний.

Примечание: Критерии A-C составляют большой депрессивный эпизод.
Примечание: ответы на значительную потерю (например, тяжелая утрата, разорение, потери от стихийного бедствия, серьезная болезнь или инвалидность) могут включать в себя чувства интенсивной печали, размышления о потере, бессонницу, плохой аппетит и потерю веса, которые отмечены в Критерии A и которые могут напоминать депрессивный эпизод. Хотя такие симптомы могут быть понятны или признаны соответствующими потере, наличие большого депрессивного эпизода в дополнение к обычной реакции на значительную потерю должно быть тщательно проверено. Это решение неизбежно требует осуществления клинической оценки, основанной на истории личности и культурных норм для выражения скорби в контексте потери.

D. Возникновение большого депрессивного эпизода не укладывается лучшим образом в шизоаффективное расстройство, шизофрению, шизофреноформное расстройство, бредовое расстройство или иные уточненные и неуточненные расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства.

E. В анамнезе никогда не было эпизода мании или гипомании.

Примечание: данное исключение не применимо, если (гипо)маниакально-подобное состояние было вызвано приемом наркотических веществ или являлось следствием иных медицинских состояний

МКБ-10: F33 (рекуррентное), F32 (единственный эпизод). Синим – нет в МКБ-10

==========

Выделение по тяжести/течению:

легкой – средней – тяжелой степени
в частичной ремиссии – в полной ремиссии
неуточненной

==========

Спецификаторы:

с тревожным дистрессом
со смешанными чертами
с меланхолическими чертами
с атипичными чертами
с конгруэнтными настроению психотическими чертами
с неконгруэнтными настроению психотическими чертами
с кататонией
с перипартальным началом
с сезонным паттерном

С тревожным дистрессом: тревожный дистресс определяется как наличие по крайней мере двух симптомов на протяжении большинства дней БДР или дистимии:
1. Ощущение взволнованности или напряжения.
2. Ощущение необычного двигательного беспокойства.

3. Трудности концентрации из-за беспокойства.
4. Страх, что что-то ужасное может произойти.
5. Ощущение, что может произойти потеря контроля над собой.
Отметьте выраженность:
Легкая: 2 симптома
Средняя: 3 симптома.
Средняя-выраженная: 4 или 5 симптомов.
Выраженная: 4 или 5 симптомов с моторной ажитацией.

Со смешанными чертами:
A. По крайней мере три из следующих симптомов мании/гипомании наблюдаются почти каждый день на протяжении большинства дней БДР:
1. Повышенное, экспансивное настроение.
2. Завышенная самооценка или чувство грандиозности.
3. Бóльшая разговорчивость, чем обычно, или побудимость поддерживать разговор.
4. Скачки идей или субъективное ощущение, что мысли "скачут".
5. Увеличение энергии или целенаправленной деятельности (либо социальной, на работе или в школе, либо сексуальной) .
6. Увеличенное или чрезмерное вовлечение в деятельность, которая имеет высокий риск неблагоприятных последствий (например, вовлечение в неостанавливаемые кутежи, покупки, сексуальные отношения, или неоправданные бизнес-инвестиции).
7. Снижение потребности во сне (ощущение отдыха несмотря на сон короче обычного; следует отличать от бессонницы).
B. Смешанные симптомы заметны окружающим и представлют изменение по сравнению с обычным состоянием.
C. Для тех, чьи симптомы подпадают полностью под критерии мании или гипомании, диагноз должен звучать как биполярное I или биполярное II расстройство.
D. Смешанные симптомы не могут быть объяснены физиологическим эффектом веществ (например, наркотическими веществами, медикаментом или иным лечением).

С меланхолическими чертами:
A. Любое из нижеследующего наблюдается в течение наиболее выраженного периода текущего эпизода:
(1) потеря чувства удовольствия во всем, или почти во всем
(2) ареактивность к прежде приятным стимулам (не чувствует лучше - даже временно - когда происходит что-то хорошее)
B. Три (или более) из нижеследующего:
(1) особое качество депрессивного настроения, характеризующегося глубокой подавленностью, отчаянием и/или угрюмостью, либо опустошенностью.
(2) состояние депрессии хуже утром
(3) раннее утреннее пробуждение (по крайней мере за 2 часа до обычного времени пробуждения)
(4) отчетливое психомоторное возбуждение или заторможенность
(5) очевидная анорексия или потеря в весе
(6) избыточное или неадекватное чувство вины.

С атипичными чертами: данное заключение применимо, когда нижеследующие симптомы преобладают на протяжении большинства дней текущего или наиболее недавнего БДР или дистимии.
A. Реактивность настроения (то есть, улучшение настроения в ответ на текущие или возможные позитивные события).
B. Два (или более) из нижеследующего:

(1) Очевидное повышение веса или аппетита.
(2) Гиперсомния.
(3) "Свинцовый паралич" (то есть, ощущение тяжести, налитости свинцом в руках или ногах).
(4) Паттерн затяжного реагирования на непринятие и критику в межличностных отношениях (не только в течение эпизода), что приводит к нарушению социальной или профессиональной деятельности.
C. Пациент не отвечает критериям депрессии "с меланхолическими чертами" или "кататонией" в этом эпизоде.

С психотическими чертами: наблюдаются бред и/или галлюцинации.

С конгруэнтными настроению психотическими чертами: Содержание бредовых идей и/или галлюцинаций соответствует типичным депрессивным темам и неадекватностям: вины, заболевания, смерти, отрицания, или наказания.

с неконгруэнтными настроению психотическими чертами: Содержание бредовых идей и/или галлюцинаций не включает типичные депрессивные темы и неадекватности: вины, заболевания, смерти, отрицания, или наказания, или содержание является смесью конгруэнтных и неконгруэнтных психотических черт.

С кататонией: данное заключение применимо к эпизоду депрессии, если кататонические черты наблюдаются в течение большей части эпизода. См. критерии кататонии, ассоциированной с психическим расстройством.

С перипартальным началом: данное заключение может быть применимо к текущему или, если критерии на данный момент недостаточно отвечают БДР, к наиболее недавнему эпизоду БДР, если депрессивные симптомы начались во время беременности или в течение 4 недель после родов.

С сезонным паттерном: данное заключение применимо к рекуррентному БДР.

A. Имеется регулярная временна́я связь между началом больших депрессивных эпизодов и определенным временем года (например, регулярное наступление БДЭ осенью или зимой). *Примечание:* не включайте случаи, при которых очевидно влияние сезоно-обусловленных психосоциальных стрессоров (к примеру, регулярная потеря работы зимой).
B. Полная ремиссия (или переход от депрессии к мании или гипомании) также наступает в определенное время года (например, депрессия проходит весной).
C. За прошедшие два года, два больших депрессивных эпизода отмечались, которые демонстрируют сезонную связь, указанную в критериях A и B, и ни одного несезонного большого депрессивного эпизода случалось за этот же промежуток времени.
D. Сезонные большие депрессивные эпизоды (как описано выше) существенно превосходят по количеству несезонные большие депрессивные эпизоды, которые могли случаться за время жизни пациента.

==========

Персистирующее депрессивное расстройство (дистимия)

Расстройство представлено как ранее определенные в DSM-IV хроническое большое депрессивное расстройство и дистимическое расстройство консолидированно

A. Депрессивное настроение бóльшую часть дня, бóльшую часть дней, на основании как субъективной оценки, так и наблюдениями со стороны, по крайней мере в течение 2 лет.

Примечание: У детей и подростков может быть раздражительность, и продолжительность должна быть не менее года.

B. Присутствие во время депрессии двух или более симптомов из следующих:
   1. Плохой аппетит или переедание.
   2. Бессонница или гиперсомния.
   3. Сниженная энергичность или утомляемость.
   4. Низкая самооценка.
   5. Плохая концентрация или нерешительность.
   6. Ощущение безнадежности.

C. В течение 2-летнего периода (1 года у детей и подростков), у пациента не было отсутствия симптомов из групп A и B в течение более 2 месяцев в какое-либо время.

D. Критерии БДР могут постоянно присутствовать в течение 2 лет.

E. В анамнезе никогда не было маниакального или гипоманиакального эпизода, и никогда не было подпадание под критерии циклотимии.

F. Расстройство не укладывается лучшим образом в шизоаффективное расстройство, шизофрению, бредовое расстройство или иные уточненные и неуточненные расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства.

G. Симптомы не связаны с психологическими эффектами приема веществ (например, наркотическими веществами, медикаментами) или другими медицинскими состояниями (например, гипотиреозом).

H. Симптомы вызывают клинически значимое страдание или ухудшение функционирования в социальной, профессиональной или других значимых сферах деятельности.

Примечание: Поскольку из критериев большого депрессивного эпизода (БДЭ) четыре не включены в перечень симптомов персистирующего депрессивного расстройства (дистимии), очень ограниченное число индивидуумов будет иметь депрессивные симптомы, которые сохраняются более 2 лет, но не соответствуют критериям для персистирующего депрессивного расстройства. Если в какой-то момент во время текущего эпизода болезни состояние полностью отвечало критериям большого депрессивного эпизода, то этим пациентам следует поставить диагноз большого депрессивного расстройства. В противном случае, стоит выставить диагноз другого депрессивного расстройства или неуточненного депрессивного расстройства.

Спецификаторы:

с тревожным дистрессом
со смешанными чертами
с меланхолическими чертами
с атипичными чертами
с конгруэнтными настроению психотическими чертами
с неконгруэнтными настроению психотическими чертами
с перипартальным началом

Спецификация по тяжести/течению:

легкой – средней – тяжелой степени
в частичной ремиссии – в полной ремиссии

Спецификация по возрасту начала:

раннее начало – с возраста до 21 года
позднее начало – с возраста 21 года или старше

Спецификация по типу:

с собственно дистимическим синдромом – не достигает необходимого количества критериев БДЭ за прошедшие 2 года

с персистирующим большим депрессивным эпизодом (БДЭ) – отвечает критериям БДЭ в течение всего 2-летнего периода

с интермиттирующими большими депрессивными эпизодами (БДЭ), текущим эпизодом – отвечает критериям БДЭ в настоящее время, но были периоды по крайней мере в течение 8 недель по крайней мере за прошедшие 2 года, когда симптомы не достигали порога большого депрессивного эпизода

с интермиттирующими большими депрессивными эпизодами (БДЭ), без текущего эпизода – не достигает необходимого количества критериев БДЭ в настоящее время, но был по крайне мере один эпизод или несколько эпизодов БДЭ за прошедшие 2 года

МКБ-10: **34.1**

Перевод Даниленко К.В., 1994, 2001, 2016 гг.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Таблица 1. Терапевтические эффекты искусственного рассвета при зимней депрессии.

Исследование	Пациенты, дизайн, длительность	Искусственный рассвет	Оцениваемые переменные	Результат
1. Dawn and dusk simulation as a therapeutic intervention / ***M. Terman***, D. Schlager, S. Fairhurst, B. Perlman / Biol. Psychiatry. – 1989. – V. 25,No. 7. – P. 966-970. (первые 3 пациента); ***Terman M***. Twilight therapeutics, winter depression, melatonin, and sleep / M. Terman, D. S. Schlager // Sleep and Biological Rhythms / ed. J. Montplaisir, R. Godbout. – New York: Oxford University Press, 1990. – P. 113–128.	8 пациентов; открытый простой дизайн; 7-14 дней дома и в лаборатории	натуралистичный рассвет 0→1000 лк 3:05–4:53 или 0→2000 лк 4:45–5:30 + закат (опционально)	SIGH-SAD; мелатонин в плазме 2-3 ночи (рассвет–нерассвет, до-после терапии, у исследованных №1 и №2)	ремиссия – 6 пациентов, клинический ответ – 1, без улучшения – 1; подавление мелатонина (открыты ли глаза?), сдвиг фазы ритма на более раннее время; "приятное гипнотическое ощущение" при закате
2. ***Avery D***. Bright dawn simulation compared with bright morning light in the treatment of winter depression / D. Avery, M. A. Bolte, M. Millet // Acta Psychiatr. Scand. – 1992. – V. 85, No. 6. – P. 430-434.	7 пациентов; перекрестный дизайн	рассвет 0→1700 лк 4:00–6:00 и **яркий свет** 1700 лк 6:00–8:00; по 7 дней	HDRS	< (меньшее ↓ баллов при рассвете)
3. Gradual versus rapid dawn simulation treatment of winter depression / ***D. H. Avery,*** M. A. Bolte, S. Cohen, M. S. Millet // J. Clin. Psychiatry. – 1992– V. 53, No. 10. – P. 359–363.	9 пациентов; перекрестный дизайн	рассвет 0→275 лк 2.5 ч. и 10 мин. по 7 дней	HDRS	= (одинаковое ↓ баллов)
4. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study / ***D. H. Avery***, M. A. Bolte, S. R. Dager, L. G. Wilson, M. Weyer, G. B. Cox, D. L. Dunner // Am. J. Psychiatry. – 1993. – V. 150, No. 1. – P. 113–117.	13 и 9 пациентов; параллельный дизайн	рассвет 0→250 лк 2 ч. или 0→0.2 лк 0.5 ч. по 7 дней	SIGH-SAD	> (большее ↓ баллов при 2-часовом рассвете)
5. ***Norden M. J.*** A controlled study of dawn simulation in subsyndromal winter depression / M. J. Norden, D. H. Avery // Acta Psychiatr. Scand. – 1993. – V. 88, No. 1. – P. 67-71.	16 человек с с-САР; перекрестный дизайн	рассвет 0→100 лк: 45 мин и 4 сек; по 4 дня (вт–пт)	ВАШ-подобные шкалы ежедневно	↑ энергичности, настроения, интереса, сообразительности, качества сна, облегчение пробуждения

6. Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression / ***D. H. Avery***, M. A. Bolte, J. K. Wolfson, A. L. Kazaras // Biol. Psychiatry. – 1994. – V. 36, No. 3. – P. 180–188.	10 и 9 пациентов; параллельный дизайн	рассвет 0→250 лк или красный свет 0→2 лк 1.5 ч. по 7 дней	SIGH-SAD	> (большее ↓ баллов при рассвете с более ярким, белым светом)
7. ***Avery D. H***. Dawn simulation treatment of abstinent alcoholics with winter depression / D. H. Avery, M. A. Bolte, R. Ries // J. Clin. Psychiatry. – 1998. – V. 59, No. 1. – P. 36–42.	6 и 6 пациентов, у которых также алкоголизм; параллельный дизайн	рассвет 0→250 лк или красный свет 0→2 лк 1.5 ч. 4:30–6:00 по 7 дней	SIGH-SAD	> (большее ↓ баллов при рассвете с более ярким, белым светом)
8. ***Lingjaerde O***. Dawn simulation vs. lightbox treatment in winter depression: a comparative study / O. Lingjaerde, A. R. Føreland, J. Dankertsen // Acta Psychiatr. Scand. – 1998. – V. 98, No. 1. – P. 73-80.	61 пациент; параллельные группы (27, 34 чел.)	рассвет 0→100-300 лк 60 или 90 мин или **яркий свет** 1500-2500 лк 2 часа утром 2 недели	ВАШ, MADRS *	< (меньшее ↓ баллов при рассвете)
9. Dawn simulation and bright light in the treatment of SAD: a controlled study / ***D. H. Avery,*** D. N. Eder, M. A. Bolte, C. J. Hellekson, D. L. Dunner, M. V. Vitiello, P. N. Prinz // Biol. Psychiatry. – 2001. – V. 50, No. 3. – P. 205-216.	95 пациентов; параллельные группы (31, 31, 33 чел.)	рассвет 0→250 лк или красный свет 0→0.5 лк 4:30–6:00 или **яркий свет** 10000 лк 6:00–6:30 6 недель каждый	SIGH-SAD: балл, ремиссия, ответ	> (больше пациентов с ремиссией и ответом при рассвете 250 лк по сравнению с плацебо рассветом и ярким светом)
10. ***Terman M***. Controlled trial of naturalistic dawn simulation and negative air ionization for seasonal affective disorder / M. Terman, J. S. Terman // Am. J. Psychiatry. – 2006. – V. 163, No. 12. – P. 2126-2133.	99 пациентов: параллельные группы (21, 20, 19, 21, 18 чел.)	- натуралистич. рассвет 0→250 лк 3.5 ч. - стимул 250 лк 13 мин в конце сна - **яркий свет** 10000 лк 30 мин - отрицат. ионы, 10^{14} в сек, 93 мин - отрицат. ионы, 10^{11} в сек, 93 мин 3 недели		↓ баллов по SIGH-SAD, число пациентов с ответом и ремиссией не различались между группами 1–4, но были меньше в группе с низкой концентрацией ионов

ВАШ – визуально-аналоговая шкала; MADRS – шкала тяжести депрессии Монтгомери-Асберга (для заполнения пациентом)

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

№_____

Таблица 2. Свод исследований по хронотерапии депрессии: депривация сна + светолечение (+ сдвиг начала сна на более раннее время).

Исследование	Пациенты закончившие	Воздействие	Психометрия	Результаты
1. Antidepressant effects of sleep deprivation in bright and dim light / ***T. A. Wehr***, N. E. Rosenthal, D. A. Sack, J. C. Gillin // Acta Psychiatr. Scand. – 1985. – V. 72. – P. 161–165.	5 БДР (2 несезонных и 3 сезонных), без а/д	перекрестный дизайн: ПДС 1 ночь при <1 лк (тусклый свет) и ПДС 1 ночь при >3000 лк (комната СЛ) с интервалом 1 неделю	Модифицированная шкала Bunney-Hamburg для оценки депрессии и мании (медсестрами) и VAS настроения (пациентом), каждые 2 ч	Схожее учучшение на следующий день после ПДС; большее улучшение при ярком свете *во время* ПДС
2. Sleep deprivation in bright and dim light: antidepressant effects on major depressive disorder / ***W. van den Burg***, A. L. Bouhuys, R. H. van den Hoofdakker, D. G. Beersma // J. Affect. Disord. – 1990. – V.19. – P. 109–117.]	23 (21 БДР несезонных, 2 биполярных), 5 из них – без а/д	перекрестный дизайн: ПДС дважды в неделю при <60 лк и ПДС дважды в неделю с >2000 лк без интервала между неделями	BDI раз в неделю, шкала von Zerssen 3-5 раз в день	35% ответ (критерий – снижение баллов ≥6 по шкале von Zerssen) Схожие эффекты за неделю Больший немедленный эффект яркого света во время 1-й ночи ПДС
3. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation / ***A. Neumeister***, R. Goessler, M. Lucht, T. Kapitany, C. Bamas, S. Kasper // Biol. Psychiatry. – 1996. – V. 39. – P. 16–21.	20 БДР несезонных, тяжелой степени, с а/д; разделенных на 7 vs. 7 респондеров к ЧДС	ЧДС 1 ночь (с 1:30), затем 3000 лк 6 дней vs. ЧДС 1 ночь (с 1:30), затем 100 лк 6 дней	HDRS-17 с 5 исключенными пунктами, в дни 0, 1, 2,	70% ответ (у 14 из 20 пациентов снижение баллов на ≥40%) СЛ ярким светом продлевало ответ, неярким – нет У нереспондеров к ЧДС не было улучшения и от СЛ
4. Total sleep deprivation combined with lithium and light therapy in the treatment of bipolar depression: replication of main effects and interaction / ***C. Colombo***, A. Lucca, F. Benedetti, B. Barbini, E. Campori, E. Smeraldi // Psychiatry Res. – 2000. –V. 95. – P. 43–53.	35 vs. 33 vs. 40 биполярных (46 принимающих соли лития, 62 – без а/д)	ПДС 3 ночи за 6 дней + 80 лк комнатное освещение + СНС (19:00) vs. ПДС 3 ночи за 6 дней + 150 лк красный свет 30’ в 3:00 (и утром в другие дни) + СНС (19:00) vs. ПДС 3 ночи за 6 дней + 2500 лк 30' в 3:00 (и утром в другие дни) + СНС (19:00)	VAS настроения 3 раза в день	У пациентов без лития (литий влиял на результаты), эффект от белого света 2500 лк и красного света 150 лк превосходил эффект комнатного освещения 80 лк. % ответа в статье не указан.

5. Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: acute response and long-term remission rates / ***F. Benedetti***, B. Barbini, M. C. Fulgosi, C. Colombo, S. Dallaspezia, E. Smeraldi, A. Pontiggia // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – V. 66. – P.1535-1540.	60 биполярных I (34 без а/д): 27 резистентных vs. 33 нерезистентных	ПДС 3 ночи за 6 дней при 80 лк комнтаном освещении + 400 лк зеленый свет 30’ в 3:00 (и 30' между 8:00-9:00 в другие дни) + СНС (19:00)	VAS настроения 3 раза в день HDRS-21 с 4 исключенными пунктами, в дни 1 и 7	70% ответ у нерезистентных и 44% ответ у резистентных пациентов (≥50% снижение баллов по HDRS)
6. Rapid and sustained antidepressant response with sleep deprivation and chronotherapy in bipolar disorder / ***J. C. Wu***, J. R. Kelsoe, C. Schachat, B. G. Bunney, A. DeModena, S. Golshan, J. C. Gillin, S. G. Potkin, W. E. Bunney // Biol. Psychiatry. – 2009. – V. 66. – P. 298–301.	32 vs. 17 биполярных резистентных	ПДС 1 ночь, затем 3 дня СЛ (5000 лк 2 ч утром) + СНС (18:00-1:00, 20:00-3:00, 22:00-5:00) + принимаемый до этого антидепрессант vs. только антидепрессант	HDRS-24 с несколькими исключенными пунктами, ежедневно	Быстрее и больше ответ (начиная со 2-го дня СЛ и далее, включая 7 недель последующего наблюдения). % ответа в статье не указан.
7. ***Moscovici L.*** A multistage chronobiologic intervention for the treatment of depression: a pilot study / L. Moscovici, M. Kotler // J. Affect. Disord. – 2009. – V. 116. P. 201–207.	12 БДР средней-тяжелой степени, без а/д	ЧДС + СЛ с 2:30-03:00 до 06:30 (рассвет 0→400 лк 30', затем 400 лк зеленый свет 2-2.5 ч, затем 5000 лк белый свет 30', затем 10000 лк белый свет 30') + СНС (19:00) 4 ночи	HDRS-21 до/после 4 ночей (и через месяц) MADRS, SDS, VAS депрессии, тревожности и напряжения после каждой ночи и через месяц	У всех улучшение по всем шкалам. 83% ответ (≥50% снижение баллов по HDRS-21).
8. A 9-week randomized trial comparing a chronotherapeutic intervention (wake and light therapy) to exercise in major depressive disorder patients treated with duloxetine / ***K. Martiny***, E. Refsgaard, V. Lund, M. Lunde, L. Sørensen, B. Thougaard, L. Lindberg, P. Bech // J. Clin. Psychiatry. – 2012. – V. 73. – P. 1234–1242.	37 vs. 38 (биполярные принимающие нормотимики не менее 1 месяца и униполярные), коморбидность +	ПДС 3 ночи за 6 дней + СЛ 10000 лк 30’ в 4:00 и каждое утро + СНС (20:00) + дулоксетин (начатый за 1 неделю до этого) + текущий препарат (не а/д) плюс 7 недель без ПДС vs. физическая нагрузка ежедневно + дулоксетин (начатый за 1 неделю до этого) + текущий препарат (не а/д) 8 недель	HDRS-17 HDRS-6 Шкала меланхолии еженедельно	41% ответ (≥50% снижение баллов по HDRS-17) после 1-й недели Быстрее и больше ответ по всем шкалам Лучше состояние через 20 недель (Martiny et al., 2015)
9. Bright light treatment, total sleep deprivation and pindolol as an augmentation strategy in therapy resistant bipolar depression: first results from the Zalsburg bipolar cohort / ***M. Muehlbacher***, E. Pichler, S. Weber, C. Egger // 24-th Annual Meeting of the Soc.	20 биполярных I, резистентных	ПДС 1 ночь, затем СЛ (10000 лк 30’ утром) 5 дней + препарат (у 10 пациентов)	HDRS-17 до/после (и в последующие недели 1, 2, 4)	75% ответ (порог ответа не сообщен в статье)

Light Treatment Biol. Rhythms (Geneva, Switzerland, 24-24 July 2012). – Program and Abstract: V. 4. – P. 55.				
10. Total sleep deprivation followed by sleep phase advance and bright light therapy in drug-resistant mood disorders / ***M. Echizenya***, H. Suda, M. Takeshima, Y. Inomata, T. Shimizu // J. Affect. Disord. – 2013. – V. 144. – P. 28–33.	13 (10 БДР + 3 биполярных) резистентных	ПДС 1 ночь, затем СНС (17:00-24:00, 19:00-2:00, 21:00-4:00 h) 3 дня + СЛ (5000 лк 2 h after sleep) 5 дней + текущий препарат	HDRS-17 в дни -1, 6 HDRS-6, SDS, VAS настроения ежедневно 6 дней (VAS – 3 раза в день) Также в дни 13, 20 (HDRS-17, SDS, VAS)	62% ответ в день 6 (≥50% снижение баллов по HDRS-17). Улучшение по другим шкалам с дня 2-3, обычно сохраняющееся в течение последующих 2 недель наблюдения
11. Adjunctive triple chronotherapy (combined total sleep deprivation, sleep phase advance, and bright light therapy) rapidly improves mood and suicidality in suicidal depressed inpatients: an open label pilot study / ***G. L. Sahlem***, B. Kalivas, J. B. Fox, K. Lamb, A. Roper, E. N. Williams, N. R. Williams, J. E. Korte, Z. D. Zuschlag, S. El Sabbagh, C. Guille, K. S. Barth, T. W. Uhde, M. S. George, E. B. Short // J. Psychiatr. Res. – 2014. – V. 59. – P. 101–107.	10 БДР суицидальных	ПДС 1 ночь, затем СНС (18:00-1:00, 20:00-3:00, 22:00-5:00 h) 3 дня + СЛ (10000 лк 30' 7:30-8:00) все 4 дня	HDRS-17, CSSRS – оценка состояния за прошедшие 7 дней HDRS-6, CSSRS, IDS-SR, PHQ9, SSI – оценка состояния за прошедший день	60% ответ (≥50% снижение баллов по HDRS-17) (Ступенчатое) улучшение по всем шкалам
12. Chronotherapeutic treatments for depression in youth / ***S. Gest,*** M. Holtmann, S. Bogen, C. Schulz, B. Pniewski, T. Legenbauer // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2016. – V. 25. – P. 151–161.	25 vs. 37 молодых (13-18 лет) пациентов с депрессивныой симптоматикой (согласно BDI-II)	ПДС 1 ночь + СЛ (10'000 лк 45' между 8:00-10:00) 2 недели (начиная с первой же ночи, исключая выходные дни) vs. СЛ только	BDI-II, SDQ – исходно, через 2 недели и в период последющего наблюдения	Баллы уменьшились через 2 недели без разницы между двумя курсами воздействия. % ответа в статье не указан.
13. Wake and light therapy for moderate-to-severe depression – a randomized controlled trial / ***M. Kragh***, K. Martiny, P. Videbech, D. N. Møller, C. S. Wihlborg, T. Lindhardt, E. R. Larsen // Acta Psychiatr. Scand. – 2017. – V. 136. – P. 559–570.	32 (29 униполярных + 3 биполярных) vs. 32 (27 униполярных + 5 биполярных)	ПДС 3 ночи за 6 дней + СНС (19:00) 6 дней + СЛ (10’000 лк 30’ утром) до 9 недель + текущий а/д vs. стандартное а/д лечение	HDRS-17 (основная зависимая переменная) раз в неделю	Более быстрое снижение балла HDRS-17 после 1-й недели, схожий балл в недели 2–9. Больший ответ в неделю 1 – 9% vs. 0% (≥50% снижение баллов по HDRS-17).

14 Combined sleep deprivation and light therapy: clinical treatment outcomes in patients with complex unipolar and bipolar depression / ***D. Sikkens***, R. F. Riemersma-Van der Lek, Y. Meesters, R. A. Schoevers, B. C. M. Haarman // J. Affect. Disord. – 2018. – V. 246. – P. 727–730.	26 (16 БДР + 10 биполярных) принимающие а/д, многие – резистентные и с коморбидностью	ПДС 3 ночи за 6 дней + СЛ 10000 лк 30’ с 6:30 в рабочие дни (10 дней) + СНС (18:00) + принимавшийся а/д или соли лития = 2-недельный протокол лечения	IDS-C в недели 0, 1, 2 и 4	Балл уменьшился через неделю 1 и сохранялся в недели 2 и 4. 34.6% ответ (≥50% снижение по шкале IDS-C).

Примечание: БДР – пациенты с большим депрессивным расстройством, а/д - антидепрессанты, ПДС – полная депривация сна, ЧДС – частичная депривация сна, СЛ – светолечение, СНС – сдвиг начала сна, vs. – "по сравнению с". BDI – шкала депрессии Бека; HDRS – шкала депрессии Гамильтона, MADRS – шкала депрессии Монтгомери-Асберга, SDS – шкала самооценки депрессии Цунга; CSSRS – Колумбийская шкала выраженности суицидальности, IDS-SR – опросник депрессивных симптомов, версия для пациента, PHQ9 – 9-пунктный опросник здоровья пациента, SSI – шкала суицидальной идеации, SDQ – опросник напряжения и сложностей, CGI-I – шкала общего клинического впечатления, VAS – визуально-аналоговая шкала, IDS-C – опросник симптомов депрессии С. Все исследования проводились в стационарных условия, на параллельных группах пациентов (если не указан перекрестный дизайн (в первых двух исследованиях)) с использованием портативных светильников для светолечения (за исключением первого исследования).

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Таблица 6. Немедленное действие яркого света на вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Исследование	Исследованные; дизайн	Свет	Влияние на показатели ВСР*
1 Autonomic nervous function after evening bright light therapy: spectral analysis of heart rate variability / ***S. Sakakibara***, H. Honma, M. Koshaka, N. Fukuda, I. Kawai, R. Kobayashi, T. Koyama // Psychiatry Clin. Neurosci. – 2000. – V. 54, No. 3. – P. 363–364.	12 женщин; перекрестный дизайн	5000 лк или неяркий свет 60 мин вечером в разные дни 5-минутные измерения до и после	↑ LF при ярком свете
2. Effects of light and sleep stages on heart rate variability in humans / ***M. Tsunoda,*** T. Endo, S. Hashimoto, S. Honma, K. I. Honma // Psychiatr. Clin. Neurosci. – 2001. – V. 55, No. 3. – P 285-286.	10 человек	<0.01 → 100 → 2500 → 10000 лк 30 мин с 14:00	↑ LF/HF при 10000 лк
3. Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night / ***H. J. Burgess***, T. Sletten, N. Savic, S. S. Gilbert, D. Dawson // J. Appl. Physiol. – 2001. – V. 91, No. 3. – P. 1214–1222.	16 человек; перекрестный дизайн	обычный или яркий 3000 лк свет вечером 4 часа (в районе начала секреции мелатонина) в разные дни	= (нет различий)
4. ***Scheer F. A***. Light and diurnal cycle affect autonomic cardiac balance in human; possible role for the biological clock / F. A. Scheer, L. J. Van Doornen, R. M. Buijs // Autonom. Neurosci. – 2004. – V. 110, No. 1. – P. 44–48.	11 мужчин 10 мужчин	0 лк 20 мин → обычное освещение 10 мин 7 раз за сутки 0 лк 20 мин → 100 лк 10 мин → 800 лк 10 мин 5 раз за сутки	SDNN =
5 Exposure to bright light modifies HRV responses to mental tasks during nocturnal sleep deprivation / ***M. Yokoi,*** K. Aoki, Y. Shimomura, K. Iwanaga, T. Katsuura // J. Physiol. Anthropol.– 2006. – V. 25, No. 2. – P. 153–161.	8 мужчин; перекрестный дизайн	2800 лк или 120 лк 21:00–04:30 полулежа в два разных дня	= (нет различий)
6. ***Schäfer A***. The effect of colored illumination on heart rate variability / A. Schäfer, K. W. Kratky // Forsch. Komplementärmed. – 2006. – V. 13, No. 3. – P. 167-173.	12 человек; перекрестный дизайн	красный – зеленый – синий 700 лк по 10 мин в 1 день	данные не были проанализированы должным образом
7. Inhibition of heart rate variability during sleep in humans by 6700 K pre-sleep light exposure / ***K. Ishibashi***, S. Kitamura, T. Kozaki, A. Yasukouchi // J. Physiol. Anthropol. – 2007. – V. 26, No. 1. – P. 39–43.	7 мужчин; перекрестный дизайн	1000 лк: 3000 K или 5000 K или 6700 K** 19:30–02:00	HF, HR = ↓ fractal-free HF при 6700 K

8. Non-visual biological effect of monochromatic light on human circadian rhythm of physiological and psychological parameters / ***J. Huang***, M. An, Y. Shimomura, T. Katsuura // Proc. Int. Assoc. Soc. Design Res. – 2009. – P. 3887-3890.	12 мужчин; перекрестный дизайн	синий 458 нм – зеленый 550 nm по 30 мин днем и ночью	↑ HF/(HF+LF) синим светом днем
9 Psychophysiological effects of coloured lighting in older adults / ***L. Laufer,*** E. Lang, L. Izso, E. Nemeth // Lighting Res. Technol. – 2009. – V. 41, No. 4. – P. 371–378.	пожилые лица	синий или красный	↓ HF синим светом
10 Reactivity of heart rate variability after exposure to colored lights in healthy adults with symptoms of anxiety and depression / ***C. Choi,*** K. Kim, C. Kim, et al. // Int. J. Psychophysiol. – 2011. – V. 79, No. 2. – P. 83–88.	92 человека; перекрестный дизайн	красный 0.4 лк – синий 0.04 лк – белый 49.5 лк по 5 мин днем с межстимульным интервалом не менее 4 часов	= (нет дифференцированного эффекта света)
11. The influence of new colored light stimulation methods on heart rate variability, temperature, and wellbeing: results of a pilot study in humans / ***D. Litscher***, L. Wang, I. GaischekI, G. Litscher // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2013. – Article ID 674183, 7 p.	7 человек; перекрестный дизайн	синий – красный 140 лк по 10 мин в 1 день между 9:00–11:00	данные не были проанализированы должным образом
12. Suppression of vagal cardiac modulation by blue light in healthy subjects / ***E. Yuda***, H. Ogasawara, Y. Yoshida, J. Hayano // J. Physiol. Anthropol. – 2016. – V. 35, No. 1. – Article 24.	12 человек; перекрестный дизайн	красный – зеленый – синий (10 лк или менее) – темнота по 6 мин в 1 день	↓ HF при синем свете 0.2 $\mu mol/m^2/s$ (вагусная супрессия) LF/HF =
13 Acute effects of different light spectra on simulated night-shift work without circadian alignment / ***M. Canazei***, W. Pohl,H. R. Bliem, E. M. Weiss // Chronobiol. Int. – 2017. – V.34, No. 3. – P. 303–317.	31 человек; перекрестный дизайн	высокая (4667 К), средняя (3366 К) или низкая (2166 К) цветовая температура**; ночью 0:00–4:00	↑ RMSSD, ↑ HF, ↓LF/HF и HRV при низкой цветовой T°

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

СТРУКТУРИРОВАННОЕ ИНТЕРВЬЮ ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ДЕПРЕССИИ ПО ШКАЛЕ ГАМИЛЬТОНА

ИНСТРУКЦИИ

Первый вопрос в каждом пункте должен быть задан абсолютно так, как он написан. Зачастую на этот вопрос поступает достаточно информации о выраженности и частоте симптома, чтобы Вы могли оценить его адекватно. Последующие вопросы, тем не менее, приведены с целью, когда дальнейшее изучение или разъяснение симптомов необходимо. Уточняющие вопросы должны задаваться до тех пор, пока у Вас не будет достаточно информации для адекватной ее оценки. Вы можете задавать также собственные вопросы для сбора необходимых сведений. Если ответ на уточняющий вопрос уже известен, достаточно удостовериться в нем у пациента (например, "Вы сказали, что ..."), отметить балл и идти далее.

Окончательный балл по каждому пункту должен отражать баланс между выраженностью и частотой симптома.

Промежуток времени. Хотя вопросы интервью указывают, что оценки должны основываться на состоянии пациента за прошедшую неделю, некоторые исследователи, использующий данный опросник для отслеживания динамики, захотят оценивать состояние за предыдущие 2-3 дня. Если так, вопросы могут предваряться "За последние пару дней ...".

Ссылка на "обычное" или "нормальное" состояние. Несколько вопросов интервью аппелируют к обычному или нормальному состоянию пациента. В некоторых случаях, когда, например, у пациента Дистимия или Сезонное Аффективное Расстройство, ссылка должна быть на тот период, когда пациент в последний раз чувствовал себя хорошо (то есть, не в депрессии и не "на подъеме"), по крайней мере, несколько недель.

Вопрос о работоспособности и активности (Н7). Данный пункт измеряет ангедонию, или утрату интереса или удовольствия во время обычной деятельности и отдыха. Оцените состояние в диапазоне от нет утраты интереса или удовольствия до полной инертности и ангедонии, при которых пациент прекратил почти всякую деятельность ввиду депрессии.

Пункт о снижении веса (Н16). Данный пункт должен оцениваться положительно всякий раз, если у пациента масса тела ниже по сравнению с исходной (такой, какой она была до начала текущего эпизода депрессии), свидетельствуя о том, что вес все еще не стал возвращаться к норме. Как только пациент начал восстанавливать массу тела, данный пункт не может оцениваться положительно, даже если масса тела все еще ниже нормы, потому что пациент не теряет вес в настоящее время. Также, пункт не может быть оценен положительно, если масса тела снижается в сторону исходной после набора лишнего веса во время депрессии.

Пункт соматические симптомы - общие (Н13). Гамильтоновские утверждения напротив баллов 1 и 2 двусмысленны. Выберите "1", если симптом или симптомы наличествуют, но не с почти ежедневной частотой или заметной выраженностью. Если симптомы очень тягостны, донимают пациента, вызывают ухудшение или заметно мешают, отметьте "2".

Пункт суицидальности (Н3). Поставьте балл "1", если имеются неопределенные мысли о том, что жить не стоит. Если пациент ощущает, что лучше оказаться мертвым, или в действительности имеются желание смерти или мысли о смерти, "2" оправдано.

Опросник составлен из опросника SIGH-SAD, версия 8/2002,
из 29 пунктов которого оставлены только те пункты, которые соответствуют
17-пунктной шкале депрессии Гамильтона HDRS-17 (Даниленко К.В.)

СТРУКТУРИРОВАННОЕ ИНТЕРВЬЮ
ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ДЕПРЕССИИ ПО ШКАЛЕ ГАМИЛЬТОНА HDRS-17

ВВОДНАЯ: Мне бы хотелось задать Вам несколько вопросов, касающихся прошедших 3-4 дней, начиная с (ДЕНЬ НЕДЕЛИ)**. Как вы себя чувствовали в течение этого времени?**

H1 **Каково было Ваше настроение за прошедшую неделю** (по сравнению с тем, когда Вы чувствовали себя хорошо)?

Чувствовали ли Вы угнетенность или подавленность?

Печаль? Безнадежность? Беспомощность? Ненужность?

За последнюю неделю, как часто Вы чувствовали (ВЫБРАННЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ)? Каждый день? Целый день?

Плакали ли Вы хотя бы раз?

ПРИ БАЛЛЕ 1-4 СПРОСИТЕ: Как долго Вы себя чувствовали таким образом?

ДЕПРЕССИВНОЕ НАСТРОЕНИЕ (подавленность, безнадежность, беспомощность, ощущение ненужности)**:**

0 - отсутствует
1 - выявляется при расспросе
2 - сообщается спонтанно вербально
3 - выражается невербально: мимикой, позой, голосом, плаксивостью
4 - депрессивное настроение присутствует практически все время, что спонтанно выражается вербально и невербально

H2 **Винили ли Вы себя в чем-то за прошедшую неделю, считали, что сделали что-то неправильно, или разочаровали других?** ЕСЛИ ДА: О чем именно думали?

Чувствовали ли вину за то, что сделали, или, наоборот, не сделали? По поводу того, что было давно?

Была ли мысль, что Вы навлекли на себя (ЭТУ ДЕПРЕССИЮ) каким-то образом?

Чувствуете ли Вы, что Ваше депрессивное состояние - это наказание?

ЧУВСТВО ВИНЫ:

0- отсутствует
1 - самоуничижение, ощущает, что разочаровывает других
2 - мысли виновности или постоянные размышления о прошлых ошибках или согрешениях
3 - настоящее заболевание расценивается как наказание; обманчивые идеи виновности
4 - слышит обвиняющие или осуждающие голоса и/или сообщает об угрожающих зрительных галлюцинациях

H3 **За прошедшую неделю: были ли у Вас мысли о том, что жить не стоит?**
ЕСЛИ ДА: Считаете ли Вы, что лучше умереть? Возникали ли у Вас мысли о причинении вреда себе или самоубийстве?

ЕСЛИ ДА: О чем эти мысли? Вы что-нибудь сделали в действительности, чтобы навредить себе?

СУИЦИДАЛЬНОСТЬ:

0 - отсутствует
1 - ощущает, что жить не стоит
2 - желание умереть или мысли о возможности собственной смерти
3 - суицидальные намерения или побуждения
4 - самоповреждение или попытка суицида

H4 **Сейчас я собираюсь спросить Вас о том, как Вы спали в течение прошедшей недели.**
Были ли у Вас проблемы с засыпанием в начале ночи? (После укладывания в постель, сколько у Вас уходило времени на то, чтобы заснуть?)
Сколько ночей за прошедшую неделю Вы долго не могли заснуть?

БЕССОННИЦА ВЕЧЕРНЯЯ:

0 - засыпает без труда
1 - жалуется, что иногда засыпает с трудом, т.е. более получаса
2 - жалуется, что с трудом засыпает каждую ночь

H5 **За прошедшую неделю: просыпались ли Вы посреди ночи?** ЕСЛИ ДА: Вы вставали с постели? Что делали? (Только затем, чтобы сходить в туалет?)
Когда Вы возвращались в постель, Вы быстро засыпали?
Был ли Ваш сон беспокойным в отдельные ночи?

БЕССОННИЦА В СЕРЕДИНЕ НОЧИ:

0 - отсутствует
1 - жалуется на беспокойный сон в течение ночи
2 - пробуждение среди ночи; любой подъем с постели (исключая физиологические потребности)

H6 **За прошедшую неделю: в какое время Вы окончательно просыпались по утрам?**
(Время пробуждения: _____ час.)

ЕСЛИ РАНО: Вы просыпались по звонку будильника или самостоятельно? В какое время Вы просыпаетесь обычно (когда чувствуете себя хорошо)?

БЕССОННИЦА УТРЕННЯЯ:

0 - отсутствует
1 - просыпается слишком рано утром, но засыпает вновь
2 - не может заснуть снова, особенно, если вставал с постели

H7 **ЕСЛИ ПАЦИЕНТ АМБУЛАТОРНЫЙ:**
Работали ли Вы на прошедшей неделе (дома или вне дома)**?**
ЕСЛИ НЕТ: Почему?

ЕСЛИ ДА: Были ли Вы способны выполнять работу в обычном объеме (по сравнению с тем, когда Вы чувствовали себя хорошо)?

Что Вы делали во внерабочее время за прошедшую неделю?
Было ли Вам интересно (ЧЕМ ЗАНИМАЛСЯ) или Вам приходилось заставлять себя?

Вы перестали делать что-либо из обычных для Вас дел? ЕСЛИ ДА: Почему?

Есть ли у Вас желание что-либо делать в ближайшие дни?

РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АКТИВНОСТЬ:

0 - не нарушены
1 - мысли и ощущение неспособности, чувство усталости или слабости по отношению к работе, любимому делу или иной деятельности
2 - утрата интереса к работе, увлечениям или иной деятельности, выраженная непосредственно в жалобах пациента, либо опосредованно, через апатичность и нерешительность (чувствует, что должен подталкивать себя к той или иной деятельности)
3 - реальное уменьшение времени активной деятельности или снижение продуктивности.
В стационаре: пациент отводит менее 3 часов в день на различную деятельность (трудотерапия или хобби), исключая обязанности по палате.
4 - прекратил деятельность вследствие выраженности депрессии.
В стационаре: деятельность отсутствует, за исключением рутинных обязанностей по палате, или не справляется даже с ними без посторонней помощи.

H8 **ОЦЕНКА - НА ОСНОВАНИИ НАБЛЮДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПРОСА.**

(ПРИ ТЕЛЕФОННОМ ОПРОСЕ: Есть ли ощущение, что Ваша речь или движения замедленны? Замечают ли это окружающие?)

ЗАТОРМОЖЕННОСТЬ (замедленность мышления и речи; нарушенная способность концентрироваться; сниженная моторная активность):

0 - нормальная скорость мышления и речи
1 - некоторая заторможенность во время опроса
2 - очевидная заторможенность во время опроса
3 - опрос проходит с трудом
4 - ступор

H9 **ОЦЕНКА - НА ОСНОВАНИИ НАБЛЮДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПРОСА.**

(ПРИ ТЕЛЕФОННОМ ОПРОСЕ: Во время нашего разговора Вы совсем не делаете лишних движений, или Вам сложно сидеть спокойно?
Например, Вы перебираете руками, теребите волосы или постукиваете ногой? Окружающие замечают, что Вы беспокойны?

АЖИТАЦИЯ:

0 - нет
1 - нервозность
2 - перебирает руками, теребит волосы и т.п.
3 - подвижен, неусидчив
4 - заламывает руки, обкусывает ногти, дергает волосы, покусывает губы

H10 Были ли Вы особенно напряжены или раздражительны за прошедшую неделю?
ЕСЛИ ДА: Больше, чем когда Вы не угнетены и не подавлены?

Чаще ли проявляли несогласие или нетерпение по отношение к другим?

Тревожились ли по мелочам, которые обычно Вас не беспокоили? ЕСЛИ ДА: По поводу каких, например?

ТРЕВОГА ПСИХИЧЕСКАЯ:

0 - нет
1 - субъективное ощущение напряжения и раздражительности
2 - беспокойство по мелочам
3 - тревога, отражающаяся на лице или в речи
4 - страх, очевидный и без расспроса

H11 За прошедшую неделю: отмечались ли у Вас какие-либо из следующих симптомов, которые иногда сопутствуют тревоге? Я зачитаю Вам список медленно, а Вы остановите меня, если данный симптом у Вас есть:
(ОБВЕДИТЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ СПРАВА).

У Вас эти жалобы отмечаются только тогда, когда Вы в депрессии?
ЕСЛИ ДА: В какой степени они Вас беспокоили за прошедшую неделю? (Насколько они выражены? Как долго или как часто они Вам досаждали?)

Имеется ли у Вас какое-либо физическое заболевание или принимаете ли какое-либо лекарство, которое может вызвать данные симптомы? (ЕСЛИ ДА, ВПИШИТЕ ФИЗИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ИЛИ ЛЕКАРСТВО, НО ОЦЕНИТЕ СИМПТОМЫ В ЛЮБОМ СЛУЧАЕ:

ТРЕВОГА СОМАТИЧЕСКАЯ (физиологические проявления тревоги, такие как:
Желудочно-кишечные - сухость во рту, ощущение тяжести, вздутие, жидкий стул,
спазмы в животе, отрыжка;
Сердечно-сосудистые - сердцебиение,
головные боли;
Со стороны дыхательной системы - одышка,
вздохи;
Частые позывы к мочеиспусканию;
Потливость)**:**

0 - отсутствует
1 - легкая
2 - умеренная
3 - выраженная
4 - настолько выраженная, что затрудняет повседневное функционирование

H12 Каким был Ваш аппетит за прошедшую неделю?
(По сравнению с Вашим обычным аппетитом?)

Заставляли ли Вы себя есть?
Приходилось ли другим людям принуждать Вас есть?
(Пропускали ли Вы прием пищи?)

Были ли у Вас проблемы с желудком или кишечником?
(Нужно ли Вам было принимать какие-либо средства в связи с этим?)

СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ - ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ:

0 - нет
1 - потеря аппетита, но ест без понуждения
2 - ест с трудом, по принуждению; просит или нуждается в слабительных или других желудочных средствах

H13 Насколько энергичны Вы были за прошедшую неделю?

ЕСЛИ МАЛОЭНЕРГИЧНЫ: Вы чувствовали себя уставшим? (Сколько времени? Насколько выраженно?)

В течение недели болело ли у Вас что-либо?
(Например, боли в спине, головная боль или боли в мышцах?)
Ощущали ли тяжесть в конечностях, спине или голове?

СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ - ОБЩИЕ:

0 - нет
1 - тяжесть в конечностях, спине или голове. Головная боль, мышечные боли, боли в спине. Упадок сил и утомляемость.
2 - любой симптом из вышеупомянутых в выраженной степени

H14 **Какова была степень Вашего полового интереса за прошедшую неделю по сравнению с <u>вашей</u> нормой?** (Имеется ввиду не сексуальная активность, а Ваш интерес - как много Вы думали об этом).

Изменилось ли что-либо в степени Вашего сексуального влечения (по сравнению с тем, когда Вы были вне депрессии)?

Много ли Вас занимали мысли "об этом"? ЕСЛИ НЕТ: Является ли это необычным для Вас по сравнению с тем, когда Вы чувствовали себя хорошо? (Немного меньше или значительно меньше?)

СИМПТОМЫ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ (такие как утрата либидо, нарушения менструального цикла):

0 - отсутствуют
1 - легкие
2 - выраженные

H15 **За прошедшую неделю: как много Вас занимали мысли о Вашем физическом самочувствии или о том, как Ваш организм работает (по сравнению с тем, насколько обычно Вас занимают эти мысли)?** (Беспокоились ли Вы много о том, что физически больны или начинаете заболевать?
Вы действительно были озабочены этим?)

Вы много жалуетесь на свое физическое самочувствие? Замечали ли Вы, что обращались за помощью по поводу того, с чем сами могли бы справиться? ЕСЛИ ДА: По поводу чего, например? Как часто такое случалось?

ИПОХОНДРИЯ:

0 - нет
1 - поглощенность собой (телесно)
2 - озабоченность здоровьем
3 - частые жалобы, обращения за помощью и т.п.
4 - ипохондрический бред

H16 **Похудели ли Вы с того момента, когда начали ощущать подавленность или пониженное настроение?**

ЕСЛИ ДА: Потеряли ли Вы в весе за прошедшую неделю? (Связана ли эта потеря в весе с ощущением подавленности?) На сколько Вы похудели?

ЕСЛИ НЕ УВЕРЕНЫ: Вам не кажется, что одежда стала сидеть на Вас свободней?

ПОТЕРЯ В ВЕСЕ (оцените пункт А или В):

А. На основании расспроса:
0 - нет потери в весе
1 - вероятная потеря в весе вследствие настоящей депрессии
2 - явная (со слов пациента) потеря в весе вследствие депрессии
3 - не оценено (см. пункт В)

В. На основании взвешивания:
0 - потеря менее 0.5 кг за неделю
1 - более 0.5 кг за неделю
2 - более 1 кг за неделю
3 - не оценено (см. пункт А)

ПРИМЕЧАНИЕ: ПО-ВОЗМОЖНОСТИ ИЗБЕГАЙТЕ ОТМЕЧАТЬ ОТВЕТ "3".

H17 **ОЦЕНКА - НА ОСНОВАНИИ НАБЛЮДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПРОСА.**

КРИТИЧНОСТЬ ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ:

0 - осознает, что в депрессии и болен ИЛИ что нет депрессии в настоящее время
1 - осознает болезненность состояния, но связывает это с плохим питанием, переутомлением, вирусной инфекцией, потребностью в отдыхе и т.п.
2 - категорически отрицает, что болен

Бланк подсчета подсчета баллов по шкале депрессии Гамильтона HDRS-17

Протокол : _____ Визит: _____

Фамилия: _____ Номер: _____ Дата: _____

Опрашивающий: _____

Оцениваемый промежуток времени (дней) _____

	Комментарии
H1 Настроение ___	
H2 Вина ___	
H3 Суицидальность ___	
H4 Бессонница веч ___	
H5 Бессонница сред ___	
H6 Бессонница утр ___	
H7 Инертность ___	
H8 Заторможенность ___	
H9 Ажитация ___	
H10 Тревога псих ___	
H11 Тревога сомат ___	
H12 Потеря аппетита ___	
H13 Тяжесть/боли ___	
H14 Либидо ___	
H15 Ипохондрия ___	
H16 Потеря веса ___	
H17 Критика ___	
Сумма: HDRS-17 ____	

Интерпретация результата:

0-7 = норма
8-13 = депрессия легкой степени
14-18 = средней
19-22 = тяжелой
≥ 23 = очень тяжелой степени

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Информированное согласие к исследованию №1

СОГЛАШЕНИЕ МЕЖДУ ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ И ИССЛЕДУЕМЫМ

I. Краткая информация об исследовании "SAD dawn-BL"

К исследованию "Сравнительная эффективность рассветного устройства и светильника яркого света в коррекции зимней депрессии" приглашаются лица с зимней депрессией. Исследование выполняется врачами НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН Даниленко Константином Васильевичем (моб. 913-749-5663) и Ивановой Яной Анатольевной (тел. р.218-85-95, моб. 913-922-3325). Пациенты используют каждый светильник в течение недели (с перерывом между курсами не менее 3 недель) на протяжении одной или двух зим с целью оценить их лечебные свойства. Светильники предоставлены фирмой-производителем Lumie (Англия). Выполнение исследования разрешено Этическим комитетом НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН. Соглашение строится на безвозмездной основе.

Исследуемый применяет дома каждый из светильников в течение 7 дней. Для женщин дни применения выбираются с учетом фазы менструального цикла (первая половина).

Рассветное устройство используется за 15-30 минут до сна (имитация заката) и в последние 30 минут сна (имитация рассвета). После пробуждения (со звонком будильника или раньше) устройство располагается в 30 см от глаз для дополнительной экспозиции в течение 10-15 минут.

Светильник яркого света используется вскоре после пробуждения (в пределах 10 минут), перед ним надо сидеть на небольшом расстоянии (от экрана до глаз) в течение 30-45 минут. При этом можно завтракать, краситься, читать, смотреть телевизор, ненадолго отходить.

В качестве обратной связи пациент дважды заполняет Опросник для оценки уровня депрессии - накануне (днем или вечером) и в последний день недельного курса светолечения (также днем или вечером). Также каждое утро пациент заполняет выданный на руки Дневник сна и светолечения.

Побочные действия от светильников яркого света хорошо известны: дискомфорт для глаз, головная боль, возбуждение, – которые встречаются редко, слабовыраженной степени и быстро проходят при отодвигании светильника на более дальнее расстояние или уменьшении времени экспозиции. Побочных действий от рассветных устройств не зафиксировано.

II. Информированное согласие

Я, нижеподписавший(ая)ся (фамилия, имя) . . . . . ., согласен(на) принять участие в исследовании "SAD dawn-BL" в качестве исследуемого.

Я получил(а) подробные разъяснения от врача о характере, цели и продолжительности исследования. Мне была предоставлена возможность задавать ему вопросы, затрагивающие все аспекты данного исследования, внимательно ознакомиться с описанием исследования и светильниками.

Мне известно, что в любое время я могу прекратить участие в исследовании по собственному желанию, о чем сообщу незамедлительно исследователю. Мне также известно, что мое исследование может быть прекращено по решению врача-исследователя, если это, по его мнению, в наибольшей степени отвечает моим интересам. Для разъяснения своих прав я также могу обратиться в Этический комитет НИИ терапии СО РАМН по тел. 335-98-01.

По окончании каждой части исследования я обязуюсь вернуть врачу-исследователю в исправности выданный мне светильник, а также заполненный дневник.

Я согласен(на) с тем, что не буду стремиться ограничивать использование результатов исследования. В свою очередь, мне известно, что информация обо мне никогда не будет разглашена, а полученные в ходе исследования данные останутся конфиденциальными.

Дата, подпись врача-исследователя Дата, подпись исследуемого

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Информированное согласие к исследованию №2

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

I. Краткая информация об исследовании "Разработка немедикаментозной технологии краткосрочной терапии депрессий с помощью парциальной депривации сна и яркого света"

Исследование проводится в клинике Института физиологии и фундаментальной медицины (НИИФФМ; Новосибирск, Тимакова, 4) на базе психотерапевтического отделения (конт. тел. 373-02-31). Научные руководители - академик РАН Афтанас Любомир Иванович, д.м.н. Даниленко Константин Васильевич.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированного воздействия частичной депривации сна и яркого утреннего света в лечении несезонной депрессии. Планируется получить ответы на следующие вопросы:

- какова эффективность повторяющейся частичной депривации сна;
- насколько велик вклад светововоздействия – разного по спектру и поляризации света – в достижение улучшения во время депривации сна.

Выполнение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИФФМ.

Исследование планируется выполнить в период с октября 2016 года по март 2017 года, с возможностью пролонгации на аналогичный период 2016-17 гг. Планируется участие 40 человек с депрессией в возрасте от 18 лет, как принимающих регулярно (не менее 3 недель) постоянную дозу антидепрессантов, так и без них, в удовлетворительном состоянии соматического здоровья.

Курс лечения составляет 6 дней и включает три ночи (через день) частичной депривации сна - лишения сна во второй половине ночи. Через 4 часа после отхода ко сну пациент будится и переходит в комнату для световоздействия на 4 часа, где находится под наблюдением дежурного медперсонала для предотвращения сна; пациент может разговаривать с находящимися в комнате, играть в настольные игры, читать, пить некрепкий кофе и т.п. свет в комнате меняется каждый час от обычной яркости до очень яркого в последний час; светолечение ярким светом в течение часа проводится ежедневно в течение 6 дней. В течение всех 6 дней дневной сон не допускается; начало ночного сна после первой ночи депривации сдвигается на 2 часа раньше – к концу курса воздействия сон должен сдвинуться на 1-2 часа раньше. Базисная медикаментозная терапия (если была) остается без изменения. Снотворные средства не используются.

Сочетание депривации сна и светолечения используется в нескольких зарубежных клиниках, опубликовано более 10 исследований. Акцент данного исследования – оценить влияние света разных характеристик. На одних пациентах во время светолечения будут надеты оранжевые очки (оценка важности спектра света), на других – очки, поляризующие свет (оценка важности поляризации света, которая не осознается человеком)), на третьих – очков не будет (группа сравнения). Пациент случайным образом распределяется в ту или иную группу (вероятность = 1:1:1). Соответствующие очки должны быть надеты во время всего пребывания в световой комнате. Серьезных нежелательных явлений от светолечения и депривации сна не зарегистрировано.

Обследования. Обследование в рамках проводимого исследования включает:

- опрос специалиста по шкале выраженности депрессии – до и после курса лечения;
- заполнение Протокола, включающего короткие шкалы на оценку состояния, – каждый день утром, днем и вечером;
- актиметрия – ношение на запястье монитора активности и освещения для оценки сна/бодрствования – в течение всего периода госпитализации;
- заполнение опросников, характеризующих состояние и личностные особенности;

- нейрофизиологическое обследование – исследование биоэлектрических сигналов мозга (ЭЭГ-шлем на голове) в ответ на звуковые и зрительные стимулы /задачи – по 3 часа в два раздельных дня до и после курса лечения;
- магнитно-резонансная томография головного мозга – до и после курса лечения;
- взятие 5-9 мл венозной крови на анализ, включая нейротрофический фактор мозга, анализ активности цитокинов и генетический анализ; результаты будут готовы после завершения исследования всеми пациентами;
- ответы врачу на вопросы об ожидании от лечения и нежелательных явлениях.

Длительность госпитализации составляет 2-3 дня обследования с момента поступления + 6 дней лечения + 2 дня обследования перед выпиской = 10-11 дней.

В силу плотного графика обследования и/или вхождения в противоречие с планом разработки изучаемого метода, исключены следующие услуги из списка положенных по данному заболеванию:

- прием врача-психотерапевта первичный;
- осмотр врача-физиотерапевта;
- ЭКГ и ее интерптретация;
- внутривенные и внутримышечные введения;
- психотерапевтические и физиотерапевтические виды лечения.

Тем не менее, дополнительное обследование возможно по показаниям – для исключения возможной патологии. Также, если пациент выбыл по какой-то причине из исследования, и ему не стало лучше, ему будут предложены другие методы лечения, которые не могли быть оказаны на период исследования.

Весь объем медицинских услуг в рамках данной госпитализации, включая само пребывание в клинике и питание, предоставляется пациенту бесплатно; услуги вне данного объема могут оказываться по согласованию с врачом, и оплачиваются пациентом согласно прайс-листа Клиники.

II. Информированное согласие

Я, (ФИО) . . . . . ,
даю добровольное согласие на участие в данном исследовании в качестве исследуемого. Мной получены от врача-исследователя Клиники подробные разъяснения о характере, цели и продолжительности исследования. Мне была предоставлена возможность задавать врачу-исследователю все интересующие меня вопросы об исследовании, получить исчерпывающие ответы, внимательно ознакомиться с протоколом исследования и экспериментальным оснащением.

Мне известно, что в любое время, без объяснения причин, я могу прекратить участие в исследовании по собственному желанию без каких-либо потерь положенных мне выгод и изменения отношения ко мне со стороны персонала Клиники. Мне также известно, что мое исследование может быть прекращено по решению врача-исследователя, если это, по его мнению, в наибольшей степени отвечает моим интересам, с обязательным объяснением причины.

Мне известно, что результаты моего исследования будут сохраняться анонимными – доступ к ним открыт только уполномоченным на то лицам. Я соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности. Для разъяснения своих прав и в случае возникновения жалоб, касающихся исследования, я могу обращаться в Комитет по биомедицинской этике НИИФФМ (т. 335-98-01).

Мной получен подписанный обеими сторонами экземпляр данного Информированного согласия.

Дата, ФИО и подпись врача-исследователя Дата, подпись исследуемого

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Информированное согласие к исследованию №3

СОГЛАШЕНИЕ МЕЖДУ ИССЛЕДОВАТЕЛЕМ И ИССЛЕДУЕМЫМ

I. Краткая информация об исследовании "SAD-metab"

К исследованию "Немедленное действие яркого света на метаболизм" приглашаются как сезонозависимые, так и сезоно*не*зависимые женщины в возрасте 18-65 лет. Ответственный исполнитель - врач НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН Иванова Яна Анатольевна (конт.т. 913-922-3325, эл.почта argo1465@ngs.ru). Выполнение исследования разрешено Комитетом по биомедицинской этике НИИ ФФМ СО РАМН.

Исследование рассчитано на выполнение в январе-марте 2014 г. в НИИ ФФМ (Тимакова, 4). Для каждой исследуемой обследование выполняется в два разных дня с интервалом 1-6 дней, каждый раз в течение полутора часов. Исследуемая прибывает в институт в согласованное утреннее время, вскоре после обычного для себя времени пробуждения. Завтрак дома должен быть легким, одинаковым оба раза; крепкий чай и кофе исключены. В случае послерассветного времени в пути исследуемая пользуется солнцезащитными очками (рекомендованными исследователем - собственными или выданными исследователем). Исследуемая не пользуется губной помадой и не должна иметь маникюр на пальце левой руки (лучше безымянном) в день обследования. С собой иметь домашние тапочки или бахилы.

В течение полутарочасового обследования исследуемая находится в положении сидя откинувшись в удобном кресле, не вставая, в расслабленном состоянии. Первые 15 минут исследуемая адаптируется, заполняет опросник. Затем трижды по 10-12 минут выполняется комплекс обследований, включающий измерение частоты сердечных сокращений (датчик надет на палец руки), оксиспирографию (дыхание в маску в течение 5 минут для измерения количества потребляемого кислорода), сбор 2 мл слюны (для определения концентрации в ней гормона кортизола) и заполнение однопунктных шкал настроения, энергичности и сонливости.

Этот комплекс обследований проводится до, в конце и после 30-минутного воздействия ярким светом, действующим через глаза. Используется светильник фирмы Lumie (www.lumie.com), который содержит обычные U-образные люминесцентные лампы 24 Вт. Светильник располагается на расстоянии 30 см от лица; смотреть на экран необязательно, важно, чтобы оба глаза были доступны свету. В один раз для световоздействия используется белый свет, в другой раз – красный. В остальном две сессии не должны между собой различаться.

Возможные побочные действия от светильников яркого света минимальны: дискомфорт для глаз, головная боль, возбуждение, – которые встречаются редко, слабовыраженной степени и быстро проходят при отодвигании светильника на более дальнее расстояние или уменьшении времени экспозиции.

Каждому исследуемому, завершившему исследование полностью с соблюдением всех требований протокола, выплачивается вознаграждение в размере 2000 руб.

II. Информированное согласие

Я, нижеподписавшаяся (фамилия, инициалы) . . . . . , согласна принять участие в исследовании "**SAD-metab**" в качестве исследуемой.

Я получила подробные разъяснения от врача о характере, цели и продолжительности исследования. Мне известно, что в любое время я могу прекратить участие в нем по собственному желанию, о чем сообщу незамедлительно исследователю. Для разъяснения

своих прав я также могу обратиться в Комитет по биомедицинской этике НИИ ФФМ СО РАМН по тел. 335-98-01.

Я согласна с тем, что не буду стремиться ограничивать использование результатов исследования. В свою очередь, мне известно, что информация обо мне никогда не будет разглашена, а полученные в ходе исследования данные останутся конфиденциальными.

Дата, подпись врача-исследователя Дата, подпись исследуемого

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

ОПРОСНИК ДЕПРЕССИИ SIGH-SAD-SR

(1992, адаптирован к версии 1998)

Пожалуйста, выберите один ответ из каждого пункта, который наиболее точно отражает Ваше состояние **за последние 2-3 дня**. Прежде, чем осуществить выбор, прочтите все варианты ответа. Пожалуйста, не пишите на опроснике, отвечайте **в дневнике**, указывая номер выбранного ответа напротив номера вопроса. Помните: **"обычно"** означает то, что характерно для Вашего хорошего, нормального состояния

В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 2-3 ДНЕЙ …

1.
0 - я нисколько *не* чувствую себя угнетенным или подавленным
1 - я чувствую себя *немного* подавленным или угнетенным
2 - я ощущаю себя *весьма* подавленным или угнетенным
3 - я ощущаю себя и выгляжу *очень* подавленным (или другие говорят мне так)
4 - я не могу думать ни о чем, кроме того, насколько плохо или подавленно я себя чувствую

2.
0 - у меня нет чувства неудачника, или что разочаровываю других, или чувства вины по поводу сделанного
1 - я чувствую себя неудачником или что разочаровываю других
2 - я чувствую себя очень виноватым, или много размышляю о плохих поступках или ошибках, которые совершил
3 - я уверен, что моя депрессия - это наказание за что-то плохое, что я совершил
4 - я слышу голоса, обвиняющие меня в плохом, или вижу образы, которые пугают меня, и о которых окружающие говорят, что в действительности их нет

3.
0 - у меня нет мыслей о том, чтобы умереть или навредить себе, или о самоубийстве, или о том, что жить не стоит
1 - бывают мысли, что жить не стоит, или что лучше оказаться умершим
2 - приходят мысли о собственной смерти, или желание умереть
3 - я думаю о том, как покончить с собой, либо делаю что-то, чтобы причинить себе боль
4 - я пытался покончить с собой

4.
0 - я не испытываю трудности засыпания по вечерам
1 - несколько вечеров мне требовалось более получаса, чтобы заснуть
2 - я мучительно засыпаю каждую ночь

5.
0 - я не просыпаюсь в середине ночи; а если и встаю в туалет, то быстро засыпаю вновь
1 - мой сон беспокойный в течение ночи
2 - я просыпаюсь среди ночи и подолгу не могу уснуть, или встаю среди ночи (не только для того, чтобы сходить в туалет)

6.
0 - утром сплю подолгу или просыпаюсь в предполагаемое время
1 - мой сон прерывается под утро, но я засыпаю вновь
2 - я просыпаюсь раньше предполагаемого времени и не могу вновь уснуть, особенно если вставал с постели

7.
0 - я занимаюсь делами и заинтересован тем, что делаю
1 - я не настолько заинтересован в делах, как это обычно было
2 - я определенно менее заинтересован в делах, по сравнению с тем, как это обычно было, и я должен себя подталкивать, чтобы сделать их
3 - я мало что делаю, потому что я чувствую себя так плохо
4 - я прекратил делать почти все - я просто сижу или сплю большую часть дня

8.
0 - скорость моего мышления и речи обычная
1 - мои речь и движения *слегка* замедленны, или мои мысли текут чуть медленнее, что затрудняет концентрацию
2 - мои движения, мысли и речь *немного* замедленны по сравнению с нормой, и окружающие отмечают это
3 - мои движения *значительно* медленнее, или мои мысли и речь настолько замедленны, что со мной трудно разговаривать
4 - мои движения *крайне* замедленны, или мои мысли и речь так замедленны, что едва могу думать и говорить

9.
0 - я не суетлив и не непоседлив
1 - я немного суетлив или иногда перебираю руками, тереблю волосы и т.п.
2 - я очень суетлив или часто перебираю руками, тереблю волосы и т.п.
3 - мне сложно сидеть спокойно, и мне нужно почти все время двигаться
4 - я не могу усидеть на месте или заламываю руки, обкусываю ногти, дергаю волосы, или покусываю губы - почти все время

10.
0 - я не чувствую себя особо напряженным или раздражительным, или чрезмерно беспокоящимся
1 - я чувствую себя немного напряженным или раздражительным
2 - я беспокоюсь по мелочам, из-за которых обычно не тревожусь, или я чрезмерно напряжен или раздражителен
3 - окружающие отмечают, что я выгляжу напряженным, встревоженным или испуганным, или что мой голос выдает это
4 - я чувствую напряжение, тревогу или страх все время

11. Выделите симптомы, которые <u>действительно беспокоят</u> Вас в течение последних 2-3 дней и которые, на Ваш вгляд, могут быть связаны с депрессией:

сухость во рту - а	вздутие живота - г	потливость - и
отрыжка - б	жидкий стул - е	учащенное дыхание - к
спазмы в животе - в	головная боль - ж	вздохи - л
ощущение тяжести в животе- д	сердцебиение - з	частые позывы к мочеиспусканию - м

Если Вы отметили какие-либо из вычеперечисленных симптомов, ответьте, пожалуйста, на следующее:
1 - в целом, эти симптомы беспокоят меня *незначительно*
2 - в целом, эти симптомы беспокоят меня *умеренно*
3 - в целом, эти симптомы беспокоят меня *значительно*
4 - в целом, эти симптомы крайне затрудняют мою жизнедеятельность

12.
0 - мой аппетит нормальный для меня или повышенный
1 - у меня хуже аппетит, но ем я без понуждения
2 - у меня настолько плохой аппетит, что я не ем, пока не заставляют

13.
0 - я не испытываю тяжести или боли в конечностях, спине или голове
1 - я чувствую тяжесть (боль) в конечностях, спине или голове *некоторую* часть времени
2 - я чувствую тяжесть (боль) в конечностях, спине или голове *большую* часть времени

14. (Этот вопрос о Вашем половом интересе, а не сексуальной активности)
0 - мой половой интерес *такой же*, как до депрессии, или даже выше моей нормы
1 - мой половой интерес *несколько* ниже, чем это было до депрессии
2 - мой половой интерес *намного* ниже, чем это было до депрессии

15.
0 - я не размышляю много о своем физическом здоровье
1 - я обеспокоен тем, что болен или заболеваю
2 - я провожу большую часть времени в беспокойстве о своем физическом здоровье
3 - я часто жалуюсь на то, как чувствую себя физически, или много прошу о помощи по этому поводу
4 - я убежден, что у меня есть какая-то болезнь, даже если врачи и говорят мне, что ее у меня нет

16. (Выберите "0", если похудели вследствие диеты, или после предыдущего набора веса во время депрессии):
0 - я не считаю, что худею со времени депрессии, а если и потерял в весе, то набираю его вновь
1 - я, вероятно, потерял немного в весе (и он никак не восстанавливается), потому что мне не хочется есть
2 - я определенно потерял в весе (и он никак не восстанавливается), потому что мне не хочется есть

17.
0а - хотя ранее я был в депрессии, за прошедшие дни я чувствую себя определенно лучше
0б - у меня началась депрессия, или я продолжаю чувствовать себя подавленным в течение последних дней
Если ни 0а, ни 0б неверно, выберите "1" или "2" из нижеследующего:
1 - я не чувствую себя очень хорошо, но это не из-за депрессии - скорее, я ел что-то не то, или переутомился, или подхватил вирусную инфекцию, или просто нуждаюсь в отдыхе
2 - депрессия - не моя проблема, ни сейчас, ни ранее

18.
0 - в целом, проблемы, о которых спрашивается в данном опроснике, беспокоят меня одинаково и утром, и вечером
1 - я чувствую себя *только чуть* хуже утром (**или** вечером) /отметьте "У" или "В"/
2 - я чувствую себя *намного* хуже утром (**или** вечером) /отметьте "У" или "В"/

19.
0 - у меня нет ощущения, что окружающее нереально, или что я грежу
1 - у меня бывает легкое ощущение нереальности
2 - у меня бывает отчетливое ощущение нереальности, или что я во сне
3 - у меня ощущение нереальности изрядное количество времени
4 - меня так беспокоит ощущение нереальности, что это затрудняет мою жизнедеятельность

20.
0 - я не думаю о том, что кто-то старается доставить мне неприятности или навредить
1 - я подозрителен к людям
2 - я отмечаю некоторые моменты, которые, возможно, означают, что кто-то старается мне навредить
3 - я убежден, что кто-то старается "достать" меня или причинить мне вред

21.
0 - у меня нет такого, что я должен делать снова и снова, как-то: проверять несколько раз подряд, закрыты ли двери, или раз за разом мыть руки. Меня не беспокоят мысли, которые крутятся в моей голове снова и снова, но не несут никакого смысла мне
1 - меня тянет проверять кое-что по многу раз - чаще, чем это необходимо. Или мне *слегка* надоедают мысли, которые крутятся в моей голове, но не несут никакого смысла мне
2 - я трачу чрезмерное количество времени, проверяя кое-что по многу раз. Или мне *очень* надоедают мысли, которые крутятся в моей голове, но не несут никакого смысла мне

22.
0 - я не чувствую, что утомляюсь больше обычного
1 - я чувствую себя слегка более утомляемым, чем обычно
2 - я чувствую себя усталым более, чем обычно, по крайней мере несколько часов в день
3 - я чувствую усталость большую часть времени на протяжении большинства дней
4 - я чувствую непреодолимую усталость все время

23.
0 - я проявляю интерес к общению в той же степени, как обычно
1 - я по-прежнему общаюсь с другими, но менее заинтересован в этом
2 - я меньше общаюсь в ситуациях, когда общение необязательно
3 - я меньше общаюсь на работе или дома (т.е. когда общение небходимо)
4 - я стал почти замкнутым

24. В следующем пункте "спад" означает временное снижение настроения или активности, которое проходит (хотя бы частично) позднее в течение дня, до наступления сна
0 - у меня *нет* регулярного спада настроения или активности днем или вечером
1 - обычно этот спад *незначительный*
2 - обычно этот спад *умеренный*
3 - обычно этот спад *выраженный*

25. (Помните: "обычно" – это Ваша норма сна, включая дневной сон, когда Вы чувствуете себя хорошо)
0 - я сплю не дольше, чем обычно для своего нормального состояния
1 - я сплю по крайней мере на *час* дольше, чем обычно
2 - я сплю по крайней мере на *два* часа дольше, чем обычно
3 - я сплю по крайней мере на *три* часа дольше, чем обычно
4 - я сплю по крайней мере на *четыре* часа дольше, чем обычно

26.
0 - я не набрал вес за прошедшую неделю, а если и набрал, то мой вес все-равно не выше обычного
1 - я, вероятно, прибавил в весе (1 или более кг) за прошедшую неделю, и мой вес сейчас больше обычного
2 - я опреленно прибавил в весе (1 или более кг) за прошедшую неделю, и мой вес сейчас больше обычного

27. (Эти вопросы о Вашем аппетите, а не о том, сколько Вы едите)
0 - у меня мой обычный аппетит или даже пониженный
1 - мне хочется есть *чуть* больше обычного
2 - мне хочется есть *немного* больше обычного
3 - мне хочется есть *намного* больше обычного

28. (Эти вопросы о том, сколько Вы едите)
0 - я не ем больше обычного
1 - я ем *чуть* больше обычного
2 - я ем *немного* больше обычного
3 - я ем *намного* больше обычного

29. (К сведению: к крахмалистым продуктам относятся крупы, картофель, макаронные и хлебобулочные изделия)
0 - я не хочу и не съедаю сладостей или крахмалистых продуктов больше, чем обычно
1 - я хочу или съедаю сладостей или крахмалистых продуктов *немного* больше обычного
2 - я хочу или съедаю сладостей или крахмалистых продуктов *намного* больше обычного
3 - у меня совсем непреодолимая тяга к сладостям или крахмалистым продуктам

ПРИЛОЖЕНИЕ 10

Шкалы настроения, энергичности и сонливости

Оцените своё самочувствие за последние 10-15 минут:

Настроение:	**Энергичность:**	**Бодрость / сонливость:**
повышенное	**высокая**	
10 ◯	10 ◯	
◯	◯	**9** = очень бодр
◯	◯	**8**
◯	◯	**7** = бодр - обычный уровень
◯	◯	**6**
5 ◯	5 ◯	**5** = ни бодр, ни сонлив, **средний уровень**
◯	◯	**4**
◯	◯	**3** = сонлив, но нет труда поддерживать бодрствование
◯	◯	**2**
◯	◯	**1** = очень сонлив, трудно поддерживать бодрствование, случается дрёма
0 ◯	0 ◯	
пониженное	**низкая**	

ПРИЛОЖЕНИЕ 11

Дневник (для светолечения ярким светом) /в исследовании №1/

"**SAD dawn-BL"**

ДНЕВНИК BL Arabica

Фам.И.О., возраст:

Дата (наутро)	Отход ко сну (вчера)	Время окончат. пробужд.	Кол-во сна ночью	Выспа-лись? (1-5)	Время нахождения у светильника	Всего (мин.)	Расстоя-ние до свет-ка	Сон днем (с – до)
26.11.12	23:25	7:30	7ч. 40'	3	7:45 - 8:50	45'	30 см	—

Ожидание от светолечения **Ответы на опросник депрессии SIGH-SAD-SR**

Выберите ответ во время 1-го сеанса: Дата _____ Мне кажется, что мое состояние в результате использования светильника яркого света: 1 - не изменится (или ухудшится) 2 - немного улучшится 3 - улучшится примерно вполовину 4 - заметно улучшится 5 - улучшится на все 100% ---------- **Даты** начала месячных за прошедший год:	Накануне курса Дата _____ 1 - 16 - 2 - 17 - 3 - 18 - 4 - 19 - 5 - 20 - 6 - 21 - 7 - 22 - 8 - 23 - 9 - 24 - 10 - 25 - 11 - 26 - 12 - 27 - 13 - 28 - 14 - 29 - 15 -	По окончании Дата _____ 1 - 16 - 2 - 17 - 3 - 18 - 4 - 19 - 5 - 20 - 6 - 21 - 7 - 22 - 8 - 23 - 9 - 24 - 10 - 25 - 11 - 26 - 12 - 27 - 13 - 28 - 14 - 29 - 15 -

Комментарии:

Были ли у Вас проблемы в связи с использованием светильника?