

А. М. Скрипніков, П. В. Кидонь*

**РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ
ТА ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**
Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна**Резюме**

Актуальність. Депресії є одним з найпоширеніших захворювань у всьому світі. Незважаючи на безперервний потік наукових досліджень, присвячених проблемам афективних розладів, і появу нових антидепресантів, депресія залишається серйозною проблемою. Серед гіпотез виникнення депресивних розладів провідне місце займають гіпотези, пов'язані з порушенням функції нейротрансмітерів, і хронобіологічні концепції (наявність змінених циркадіанних ритмів, які реалізуються за допомогою мелатоніну). Останні лягли в основу мелатонінової теорії депресій, основоположником якої став А. Lewy.

Мета – провести огляд літературних джерел, які висвітлюють проблему ролі мелатоніну в патогенезі та терапії депресивних розладів.

Матеріали та методи. Було проаналізовано публікації з баз даних Pubmed, Web of Science, Google Scholar за ключовими словами – депресія, мелатонін, біоритмологія, агомелатин, десинхроноз.

Результати. Згідно з хронобіологічною концепцією депресії, єдиною причиною депресивних розладів є фазова неузгодженість різних циркадних ритмів між собою через слабкість у роботі структур, що ними керують. Порушення центральної моноамінергічної передачі, зокрема, здатне в першу чергу негативно відобразитися на функції провідного ритмоорганізуючого апарату – супрахіазматичних ядер гіпоталамуса (СХЯ), що призводить до прискорення «ходу» біологічного годинника і формування внутрішнього десинхронозу. На користь хронобіологічної природи депресій свідчать 3 основних факти: виражена циклічність у клінічній картині більшості депресивних розладів і наявність інсомнії; можливість ефективного впливу на перебіг депресії хронобіологічними методами (депривація сну, світлотерапія, терапія «темрявою»); наявність у багатьох класів антидепресантів активності щодо циркадних ритмів. Огляд літературних джерел показав, що порушення секреції мелатоніну є характерною особливістю пацієнтів з депресивними розладами. Але спрямованість цього порушення може бути різною: як в сторону зменшення, так і в сторону збільшення. Цей факт обумовлений наявністю біохімічно різних підгруп депресії. Антидепресивний ефект мелатоніну на сьогоднішній день є досить суперечливим. Ефект іншого мелатонінергічного антидепресанта, агомелатину, може бути обумовлений як впливом на мелатонінові рецептори, так і антагоністичними властивостями щодо серотонінових 5-HT_{2C}-рецепторів.

Висновки. Кожний клінічний випадок депресії є унікальним і потребує ретельної оцінки для визначення якості терапевтичної відповіді на антидепресанти. У зв'язку з цим постає питання про розробку диференційованого підходу до терапії різних депресивних розладів, зокрема – попередньої лабораторної оцінки пінеальної функції.

Ключові слова: депресія, мелатонін, агомелатин, біологічні ритми, десинхроноз.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А. Н. Скрипников, П. В. Кидонь*

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Резюме

Актуальность. Депрессии являются одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Несмотря на непрекращающийся поток научных исследований, посвященных проблемам аффективных расстройств, и появление новых антидепрессантов, депрессия остается серьезной проблемой. Среди гипотез возникновения депрессивных расстройств ведущее место занимают гипотезы, связанные с нарушением функции нейротрансмиттеров, и хронобиологические концепции (наличие измененных циркадианных ритмов, которые реализуются с помощью мелатонина). Последние легли в основу мелатониновой теории депрессий, основоположником которой стал А. Lewy.

Цель – провести обзор литературных источников, которые освещают проблему роли мелатонина в патогенезе и терапии депрессивных расстройств.

Материалы и методы. Были проанализированы публикации из баз данных Pubmed, Web of Science, Google Scholar по ключевым словам – депрессия, мелатонин, биоритмология, агомелатин, десинхроноз.

Результаты. Согласно хронобиологической концепции депрессии, единственной причиной депрессивных расстройств является фазовая несогласованность различных циркадных ритмов между собой из-за слабости в работе управляющих ими структур. Нарушения центральной моноаминергической передачи, в частности, способны в первую очередь негативно отражаться на функции ведущего ритмоорганізующего аппарата – супрахіазматических ядер гіпоталамуса, что ведет к ускорению «хода» биологических часов и формированию внутреннего десинхроноза. В пользу хронобиологической природы депрессий свидетельствуют 3 основных факта: выраженная цикличность в клинической картине большинства депрессивных расстройств и наличие инсомнии; возможность эффективного воздействия на течение депрессии хронобиологическими методами (депривация сна, светотерапия, терапия «тьмой»); существование у многих классов антидепрессантов активности относительно циркадных ритмов. Обзор литературных источников показал, что нарушения секреции мелатонина является характерной особенностью пациентов с депрессивными расстройствами. Но направленность этого нарушения может быть разной: как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Данный факт обусловлен наличием биохимически различных подгрупп депрессии. Антидепрессивный эффект мелатонина на сегодняшний день является достаточно противоречивым. Эффект другого мелатонінергічного антидепресанта, агомелатина, может быть обусловлен как влиянием на мелатонінові рецептори, так і антагоністическими свойствами в отношении серотонінових 5-HT_{2C}-рецепторів.

Выводы. Каждый клинический случай депрессии является уникальным и требует тщательной оценки для определения качества терапевтического ответа на антидепрессанты. В связи с этим встает вопрос о разработке дифференцированного подхода к терапии различных депрессивных расстройств, в частности – предварительной лабораторной оценки пинальной функции.

Ключевые слова: депрессия, мелатонин, агомелатин, биологические ритмы, десинхроноз.

THE ROLE OF MELATONIN IN THE PATHOGENESIS
AND THERAPY OF DEPRESSIVE DISORDERS (LITERATURE REVIEW)

A. M. Skrypnikov, P. V. Kydon*

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Abstract

Background. Depression is one of the most common diseases worldwide. Despite the ongoing flow of research on affective disorders and the emergence of new antidepressants, depression remains a serious problem. Among the hypotheses of the occurrence of depressive disorders hypothesis associated with dysfunction of neurotransmitters and chronobiology concept (altered circadian rhythms that are implemented with the help of melatonin) occupy a leading place. The latter formed the basis of the melatonin theory of depression, the founder of which was A. Lewy.

Objective – of this work was to review the literary sources that highlights the role of melatonin in the pathogenesis and therapy of depressive disorders.

Materials and methods. Was analyzed publications from databases of Pubmed, Web of Science, Google Scholar with keywords – depression, melatonin, biorhythmology, agomelatine, desynchronization.

Results. According to the chronobiological concept of depression, the only cause of depressive disorders is the phase inconsistency of different circadian rhythms among themselves due to weakness in the work of their governing structures. In particular disorders of the central monoaminergic transmission is capable first and foremost negatively affect the role of lead retooling apparatus – suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, which leads to an acceleration of «progress» biological clocks and the formation of internal desynchronization. Benefit chronobiological nature of the depressions suggest 3 basic facts: pronounced cyclicality in the clinical picture of the majority of depressive disorders and the availability of insomnia; the possibility of effective influence on the course of depression chronobiological methods (sleep deprivation, light therapy, therapy with «darkness»); the existence of many classes of antidepressants activity relative to circadian rhythms. A review of literature sources has shown that disorders of melatonin secretion is a characteristic feature of patients with depressive disorders. But the focus of this disturbance may be different: both downward and upward. This fact is due to the presence of biochemically different subgroups of depression. Antidepressant effect of melatonin today is quite controversial. The effect of another melatonergic antidepressant, agomelatine, may be due to both the effect on melatonin receptors and antagonistic properties against serotonin 5-HT_{2C} receptors.

Conclusions. Each clinical case of depression is unique and requires careful evaluation to determine the quality of the therapeutic response to antidepressants. In this regard, there is a question of developing a differentiated approach to the treatment of various depressive disorders, in particular – a preliminary laboratory assessment of pineal function.

Keywords: depression, melatonin, agomelatine, biological rhythms, desynchronization.

For citation: Skrypnikov A. M., Kydon P. V. The role of melatonin in the pathogenesis and therapy of depressive disorders (literature review). *Arkhiv Psykhiatrii*. 2019, 25(3): 147–154. (In Ukr.). DOI: 10.37822/2410-7484.2019.25.3.147-154

* Corresponding Author (Автор, відповідальний за листування): pavlokydon@gmail.com

Received / Поступила: 29.08.2019

Accepted / Прийнята до друку: 19.09.2019

Актуальність. Депресії є одним з найпоширеніших захворювань у всьому світі. Більшість сучасних вчених та клініцистів одностайні в думці про збільшення абсолютної кількості хворих на депресії в популяції за останні роки [1]. Незважаючи на безперервний потік наукових досліджень, присвячених проблемам афективних розладів, і появу нових антидепресантів, депресія залишається серйозною проблемою. На сьогодні існує декілька гіпотез виникнення депресивних розладів. Серед них провідне місце займають гіпотези, пов'язані з порушенням функції нейротрансмітерів і хронобіологічні концепції (наявність змінених циркадних ритмів, які реалізуються за допомогою мелатоніну) [2, 3]. Останні лягли в основу мелатонінової теорії депресій, основоположником якої став А. Льюї (1979) [4].

Вивчення ролі мелатоніну в патогенезі депресивних розладів спричинило активну дослідницьку роботу щодо впливу на його обмін та рецептори при лікуванні даної патології. У 2000-х роках на фармакологічному ринку з'явився перший препарат, який належав до класу антидепресантів і впливав на мелатонінові рецептори – агомелатин. У науковій літературі почали публікуватися численні роботи щодо ефективності агомелатину при терапії депресії, у тому числі й тяжкої та терапевтично резистентної [3, 5, 6].

Водночас багато клініцистів повідомляли, що мелатонін та препарати, які діяли через мелатонінові рецептори, або не впливали на депресивну симптоматику, або їх вплив був вельми незначним. Моделі депресії на тваринах показали, що лікуванням агомелатином не вдалося нормалізувати експресію гена-годинника, який на клітинному рівні керує «молекулярним годинником». Це говорить про те, що антидепресантні дії агомелатину в основному не залежать від циркадної синхронізації ритму і, у зв'язку з цим, не

перевершують традиційні антидепресанти, протестовані в моделі на щурах [7]. Таким чином, на сьогодні не існує єдиної думки та моделі щодо ролі мелатоніну в патогенезі та терапії депресивних розладів.

Мета – зробити огляд літературних джерел, які висвітлюють дану проблему.

Матеріали та методи дослідження

За допомогою інформаційно-аналітичного методу було проаналізовано публікації з баз даних Pubmed, Web of Science, Google Scholar за ключовими словами – депресія, мелатонін, біоритмологія, агомелатин, десинхроноз.

Результати та їх обговорення

Синтез, секреція та біохімічні властивості мелатоніну

Мелатонін у 1958 р. відкрив професор дерматології з Єльського університету Аарон Лернер, який займався вивченням вітиліго. Він звернув увагу на публікацію К. Маккорда та Ф. Аллена (1917), які виявили, що застосування екстракту шишкоподібних залоз корів призводило до освітлення покриву пуголовків шляхом стискання темних епідермальних меланофор. На початку 1950-х рр. групи Лернера вдалося виділити з коров'ячих епіфізів екстракт, який освітлює шкіру жаб. Згодом команді вдалося виділити і визначити структуру основної речовини – це виявився N-ацетил-5-метокситриптамін, який був названий мелатоніном [8, 9].

Виробляється мелатонін у нервовій системі пінеалоцитами, клітинами епіфіза (шишкоподібної залози), від якого він надходить у гіпоталамус і здійснює ритмічну регуляцію роботи внутрішніх органів. У наступні роки було встановлено, що, крім шишкоподібної залози, існують екстрапінеальні джерела синтезу мелатоніну, до яких

належать ентерохромафінні клітини шлунково-кишкового тракту (ЕС-клітини), клітини повітроносних шляхів, легень, коркового шару нирок, надниркових залоз, підпечінкової капсули, парагангліїв, яєчників, ендометрія, передміхурової залози, плаценти, жовчного міхура, апендикса і внутрішнього вуха. Крім того, виявлений синтез мелатоніну і в неендокринних клітинах: опастистих, лімфоцитах, тромбоцитах, еозинофільних лейкоцитах, в тимусі, підшлунковій залозі, сітківці ока, ендотеліальних клітинах [8, 10].

Основні етапи біосинтезу мелатоніну і тимчасова динаміка його утворення сьогодні добре вивчені. Епіфіз продукує близько 80 % мелатоніну, що циркулює в крові; він не накопичується в епіфізі, а відразу шляхом пасивної дифузії надходить з пінеалоцитів до кровотоку. Його джерелом служить триптофан, який надходить у пінеалоцити із судинного русла та через 5-окситриптофан перетворюється на серотонін. Лімітуючим фактором у синтезі гормону є активність ферменту арилалкіламін-N-ацетилтрансферази (NAT), який контролює утворення попередника – N-ацетилсеротоніну, який надалі за участю гідроксиіндол-О-метилтрансферази перетворюється безпосередньо на мелатонін [10, 11]. Схематично це зображено на рисунку 1.

Принципово важливим є факт циркадіанної (добової) періодичності вироблення в пінеалоцитах біологічно активних сполук. Синтез мелатоніну ефективно відбувається лише з настанням темряви і знижується в світлу фазу доби. При підвищенні температури рівень мелатоніну зменшується. На продукцію гормону впливає також електромагнітне поле Землі [12]. Максимальний рівень мелатоніну в крові спостерігається між 24 год ночі і 5 год ранку. Достатньо короткого світлового імпульсу силою 0,1–1 lux, щоб пригнітити цей процес. У людини світловий цикл сприймається сітківкою ока. Потім нервовий сигнал ретиногіпоталамічним трактом надходить у супрахіазматичні ядра гіпоталамуса, а далі в верхній шийний ганглії [13]. З верхнього шийного ганглія інформація про освітленість надходить в епіфіз: вона опосередковується норадреналіном, який виділяється нервовими закінченнями безпосередньо в паренхіму (пінеалоцити) епіфіза, що, в кінцевому підсумку, приводить до запуску синтезу мелатоніну [14]. Денний ритм продукції мелатоніну залежить від активності

NAT у сітківці, яка, в свою чергу, залежить від іонів кальцію, дофаміну і гамма-аміномасляної кислоти [8, 10]. Мелатонін не накопичується, тому важливе щоденне його вироблення в достатній кількості. Для синтезу мелатоніну організму необхідні оптимальна кількість триптофану, вуглеводів, вітаміну B₆ і кальцію. Вироблення мелатоніну в кишечнику можна стимулювати. Голодування раз на тиждень, заняття спортом тощо сприяють синтезу мелатоніну [8].

Крім добового, існує і сезонний ритм мелатоніну. Пізньої осені і взимку, в зв'язку зі зменшенням освітленості, рівень гормону в організмі підвищується. Навесні і влітку, навпаки, концентрація мелатоніну в організмі знижується. Однак при цьому зберігається добовий ритм утворення мелатоніну. Ці зміни обумовлені флуктуацією ферментативної активності ключових ферментів синтезу мелатоніну – N-ацетилтрансферази і гідроксиіндол-О-метилтрансферази, що перетворює епіфіз на своєрідний біологічний годинник, що має пряме відношення до регуляції циркадних і циркануальних ритмів в організмі. Концентрація мелатоніну в плазмі істотно змінюється залежно від віку. Циркадіанний ритм синтезу мелатоніну з'являється відразу після народження плода і у доношених немовлят встановлюється до 9–12 тижнів життя, на 2–3 тижні пізніше – у недоношених дітей [10].

Найвища пікова нічна концентрація мелатоніну (близько 325 пг/мл або 1400 пмоль/л) спостерігається у віці 1–3 роки, після чого вона поступово знижується. У молодих людей середня кількість мелатоніну вдень і пік в середині ночі становить 10 і 60 пг/мл (40 і 240 пмоль/л) відповідно. Максимальна продукція цього гормону припадає на вік від 10 до 40 років. Після цього відбувається зниження продукції мелатоніну, зменшується амплітуда добового ритму його секреції епіфізом [10].

Мелатоніновою патерн у кожної людини на подив стабільний від ночі до ночі, тоді як патерни різних людей однієї статі і віку настільки різні, що є підстави говорити про індивідуальний патерн, що характеризує особистість. Раніше вважали, що зниження вмісту мелатоніну при старінні викликано кальцифікацією епіфіза. Однак дослідження з використанням електронної мікроскопії показали розвиток

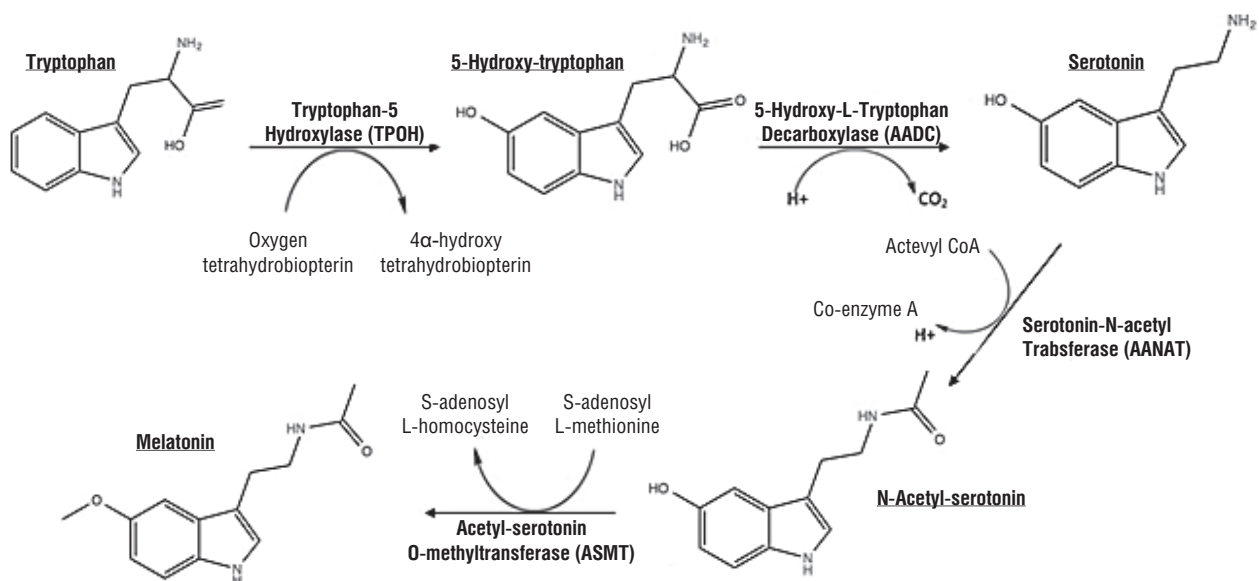


Рис. 1. Схема біосинтезу мелатоніну

в епіфізі при старінні морфофункціональних змін, які свідчать про зниження його активності внаслідок зменшення адренергічної іннервації та кількості β_1 -адренергічних рецепторів на поверхні пінеалцитів [10].

Транспортною формою для мелатоніну є сироватковий альбумін. Висока щільність ділянок, що зв'язують мелатонін, була виявлена на молекулі гемоглобіну, що може свідчити про роль гемоглобіну як переносника мелатоніну в кровотоці до організм-мішеней. Висока ліпофільність цього гормону забезпечує його швидке проникнення через мембрани клітин в інші біологічні середовища [10].

Мелатонін опосередковує свої ефекти в результаті впливу на власні рецептори, розташовані як на мембрані клітин, так і на ядрі. Мембранні рецептори представлені двома типами: MTNR1A (MT_1) та MTNR1B (MT_2). Ці рецептори належать до родини рецепторів, пов'язаних з G-білками, і діють через Gai-білок, знижуючи рівень цАМФ [8]. Тканини, в яких знайдені й повністю охарактеризовані MT_1 -і/або MT_2 -рецептори – сітківка, супрахіазматичне ядро, pars tuberalis, хребтові та периферійні артерії, нирки, підшлункова залоза, кора надниркових залоз, сім'яники, імунні клітини, шлунково-кишковий тракт [15]. Нещодавно відкриті ядерні рецептори мелатоніну належать до підродини RZR/ROR-ретиноїдних рецепторів, через які, як припускають, опосередковуються імуностимулюючі і протипухлинні ефекти мелатоніну [8]. Члени підродини зв'язуються з ДНК у формі мономерів і «впізнають» гормоночутливі елементи (RORE). Результатом такої взаємодії є зміна рівня експресії генів специфічних факторів транскрипції і ефекторних білків. Важливо зазначити, що ядерні рецептори виявлені в трьох органах ссавців, що визначають добові ритми організму: в супрахіазматичному ядрі, сітківці ока й епіфізі [10].

Мелатонін має короткий період напіврозпаду (близько 30 хвилин) і швидко усувається з кровотоку. Він надходить у печінку, де гідроксильється і кон'югується з сірчаною (на 70–80 %) або глюкуроною (5 %) кислотами та у вигляді сульфатів і глюкуронідів виводиться з сечею. Основний метаболіт мелатоніну в сечі – 6-гідроксимелатонін-сульфат, за концентрацією якого можна судити про продукцію мелатоніну епіфізом [10]. У мозку невелика кількість мелатоніну може перетворюватися на речовини з мелатоніноподібною активністю по відношенню до контролю біологічних ритмів. Мелатонін, що синтезується в сітківці, інактивується іншим шляхом, відмінним від утилізації епіфізарного мелатоніну. Тому мелатонін, який синтезується і метаболізується в сітківці, не впливає на характеристику рівня мелатоніну циркулюючої крові, що визначається за продуктами екскреції [15].

Фізіологічні дії мелатоніну

Мелатонін має надзвичайно широкий спектр фізіологічних функцій [10]. Основними його фізіологічними функціями на рівні організму є регуляція діяльності нервової, ендокринної, серцево-судинної, імунної систем, травного тракту, контроль за періодичністю сну, адаптацією при зміні часових поясів, сезонною ритмікою, уповільнення процесів старіння, модифікація лактаційної

функції, антиоцицептивна активність шляхом впливу на центральні ланки больової чутливості головного мозку. На клітинному рівні показані виражений антиоксидантний, антимуагенний, антиапоптозичний, нейропротекторний, протиішемічний ефекти [8, 16].

Біоритмологічна функція забезпечується безпосереднім впливом мелатоніну і модулюючим впливом на секрецію інших гормонів і біологічно активних речовин, концентрація яких змінюється залежно від часу доби. Мелатонін опосередковує всі найважливіші функції епіфіза, пов'язані з контролем діяльності периферійних ендокринних залоз і центральної нервової системи. Тісний гуморальний зв'язок епіфіза як нейроендокринного органа з гіпоталамусом здійснюється, мабуть, головним чином через спинномозкову речовину III шлуночка мозку. Введення специфічних компонентів епіфіза, а саме мелатоніну, в III шлуночок приводить до швидкого його проникнення в гіпоталамус [13]. У нормі функціональна активність епіфіза знаходиться в протифазі з діяльністю гіпофіза: мелатонін гальмує синтез гонадотропіну, соматотропіну, кортикотропіну та тиреотропіну. Таке чергування діяльності цих двох нейроендокринних утворень мозку забезпечує циркадіанне ритмічне функціонування не тільки залоз внутрішньої секреції, а й організму в цілому. У сезонних перебудовах організму основну роль грають пов'язані з фотоперіодизмом зміни продукції мелатоніну [8, 10].

Мелатонін підтримує цикл «сон – неспання», добові зміни локомоторної активності і температури тіла. Циркадіанні ритми температури у людини характеризуються максимальними показниками вдень і мінімальними вночі й асоційовані з особливостями біоелектричної активності мозку. У людини циркадіанний ритм секреції мелатоніну епіфізом тісно синхронізований з типовими годинами сну. Мелатонін може модифікувати рівень моноамінових нейротрансмітерів у мозку, ініціюючи каскад реакцій, які при досягненні кульмінації активують механізми сну. При старінні активність епіфіза знижується, тому кількість мелатоніну зменшується, сон стає поверхневим і неспокійним, можливе безсоння [8, 10].

Механізм антиоксидантної дії мелатоніну пов'язаний перш за все з його здатністю зв'язувати токсичні гідроксильні радикали, що утворюються при переокисленні ліпідів. Поряд з прямим антиоксидантним ефектом гормон діє як вторинний антиоксидант. Крім цього, гормон має здатність безпосередньо зв'язувати іони металів зі змінною валентністю (залізо, мідь, манган). Антиоксидантні ефекти мелатоніну не пов'язані з його впливом на рецептори клітинних мембран, а обумовлені проникненням гормону в клітини і його взаємодією практично з усіма субклітинними структурами, включаючи ядро. Тому мелатонін може впливати на вільнорадикальні процеси в будь-якій клітині людського організму [10].

Мелатонін бере участь у регуляції функції тимуса та щитоподібної залози, підвищує активність Т-клітин та фагоцитів. За умови ослабленої функції тимуса екзогенне введення мелатоніну відновлює масу тимуса, покращує активність клітин, що посилює диференціювання Т-лімфоцитів і відновлює чутливість шкіри до алергенів. Шляхом збільшення

продукції цитокінів, які виробляються Т-хелперами, мелатонін підсилює імунну відповідь. Мелатонін пригнічує клітинну проліферацію, посилюючи експресію молекул адгезії, модулюючи імунну відповідь і здійснюючи прямий цитотоксичний вплив на пухлинні клітини [8, 10].

Мелатонін грає істотну роль у нормалізації післястресових станів організму, яка обумовлена його впливом на нейромедіаторні системи, впливом на синхронізацію циркадіанної ритміки. Впливаючи одночасно на нейроендокринну та імунну системи, мелатонін оптимізує гомеостаз і здійснює захист від стресу. У механізмі протистресової активності мелатоніну істотну роль грає зменшення активності тону симпатичної нервової системи і активності гіпофізарно-наднирковозалозі системи, зниження рівня кортикостероїдів та стимуляція виділення ендорфінів [10].

Роль мелатоніну в патогенезі та терапії депресивних розладів

Клінічна картина депресивних розладів зачіпає всі аспекти діяльності організму людини, в тому числі добових, сезонних та інших біологічних ритмів організму [17, 18]. Зазначений десинхроноз та поява дезадаптації обумовлені порушенням ритму продукції мелатоніну в організмі [12].

Згідно з хронобіологічною концепцією депресії, єдиною причиною депресивних розладів є фазова неузгодженість різних циркадіанних ритмів між собою, не в останню чергу через слабкість у роботі структур, що ними керують. Порушення центральної моноамінергічної передачі, зокрема, здатне в першу чергу негативно відобразитися на функції провідного ритмоорганізуючого апарату – супрахіазматичних ядер гіпоталамуса, що призводить до прискорення «ходу» біологічного годинника і формування внутрішнього десинхронозу [19].

Одним із джерел такого роду динамічної хронопатології може бути недостатність контролю за діяльністю ядер з боку епіфіза. В умовах психічної норми за допомогою закладених у них мелатонінових рецепторів гормон стримує активність ритмоводія, забезпечує більшу синхронність коливальних процесів в організмі і тому – запобігання десинхронозу. З таких позицій зрозуміло, що гормональна недостатність повинна призводити до зворотних наслідків із розвитком психічного захворювання. Хронопатологічному дефекту, який лежить в основі депресивності, крім «несправності» нормальних взаємин епіфіза та супрахіазматичних ядер, очевидно, сприяє мелатоніновий дефіцит за рахунок зрушень у роботі інших мозкових утворень, які, беручи участь у регуляції процесів вищої нервової діяльності та емоційно-мотиваційної поведінки, одночасно залучені до організації біологічних ритмів. Це положення підтверджує вивчення внеску епіфізарного гормону в ритмогенну діяльність смугастого тіла (стріатума) і старої кори (гіпокампа). У походженні депресії важливою обставиною є також можливість ослаблення обмежувального контролю

епіфіза за діяльністю гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи [19].

На користь хронобіологічної природи депресій свідчать три основні факти: виражена циклічність у клінічній картині більшості депресивних розладів і наявність інсомнії; можливість ефективного впливу на перебіг депресії хронобіологічними методами (депривація сну, світлотерапія, терапія «темрявою»); існування у багатьох класів антидепресантів активності щодо циркадіанних ритмів [18, 20]. Більшість антидепресантів навіть у традиційних схемах застосування чинять виражені хронотропні ефекти, зокрема, на добові коливання вмісту норадреналіну та інших нейротрансмітерів, збільшення латентної фази REM-сну, зменшення загальної тривалості цієї стадії сну. Припускають, що ця дія антидепресантів пов'язана з активацією пінеалоцитів, опосередкована прямим впливом на їх β -адренорецептори [20]. Є дослідження, які демонструють, що тривале лікування класичними антидепресантами змінює в головному мозку співвідношення MT_1 / MT_2 -рецепторів. Існують дані, які показують, що флувоксамін збільшує секрецію мелатоніну. А ось флуоксетин, навпаки, знижує концентрацію мелатоніну в крові, що пов'язують з блокадою зворотного захоплення серотоніну під впливом цього антидепресанту. З іншого боку, флувоксамін підвищує концентрацію мелатоніну в крові в зв'язку з тим, що мелатонін метаболізується за участю ізоферменту цитохрому CYP450A2, який і блокує флувоксамін. З іншого боку, дослідниками було показано, що вальпроєва кислота – потужний нормотимік, анксиолітик і антиманік – має здатність підвищувати кількість і чутливість MT_1 / MT_2 -мелатонінових рецепторів, і це може бути одним з механізмів її нормотимічної, антиманіакальної й анксиолітичної активності. Є дані, що електросудомна терапія (ЕСТ), яка використовується в лікуванні пацієнтів з депресією, достовірно підвищує концентрацію мелатоніну в крові, що може бути одним із механізмів терапевтичного ефекту ЕСТ і пояснювати швидку, нерідко з перших днів, нормалізацію депресивної симптоматики, купірування інсомнії та вегетативних порушень в ході курсу ЕСТ [21].

Слід зазначити, що положення хронобіологічної гіпотези не суперечать прийнятій раніше і неодноразово підтвердженій моноаміновій гіпотезі, а доповнюють її, оскільки їх об'єднує походження всіх нейромедіаторів з триптофану [18].

Було встановлено, що у пацієнтів з депресією відзначається зниження вмісту мелатоніну в плазмі крові в нічні години з відповідним зниженням екскреції його метаболітів. Вважають, що низький рівень мелатоніну у пацієнтів з депресією, будучи ознакою зменшення рівнів норадреналіну і серотоніну в головному мозку, може бути використаний як маркер балансу цих нейромедіаторів на рівні головного мозку [18]. Виділяють два біохімічних типи депресії: перший – із низьким рівнем дофаміну, другий – із низьким рівнем дофаміну та серотоніну [17].

У той же час дослідження показали, що порушення продукції мелатоніну при депресії є складними

і представляють собою не тільки дефіцит мелатоніну. За результатами значного числа робіт констатовано підвищення рівня мелатоніну. Наприклад, R. Rubin і співавт. виявили, що як у чоловіків, так і у жінок з діагнозом «великий депресивний розлад» нічна секреція мелатоніну була значно вищою, порівняно зі здоровими. При цьому прямого зв'язку між рівнями мелатоніну і вираженістю депресії автори не виявили. В іншому дослідженні, виконаному A. Wirz-Justice і співавт., було встановлено, що у пацієнтів з депресією підвищений як денний, так і нічний вміст мелатоніну. В даному аспекті великий інтерес становить робота A. Szymanska і співавт., в якій визначено ступінь зв'язку між вираженістю депресивної симптоматики і рівнем мелатоніну в крові. Вони обстежили дві групи пацієнтів – з помірною депресією (20–29 балів за шкалою депресії Гамільтона) і з тяжкою депресією (30–40 балів). Виявилося, що в групі з тяжкою депресією вміст денного мелатоніну був значно вищим, ніж у групі з помірною симптоматикою. Що стосується нічної секреції мелатоніну, то вона була підвищеною в обох групах, порівняно зі здоровими. Лікування кломіпраміном протягом 8 тижнів привело до істотного зниження середнього рівня мелатоніну у пацієнтів обох груп, хоча навіть при повній ремісії цей рівень залишався вищим, порівняно з таким у здорових. R. Rubin і співавт. у своєму дослідженні відзначали тенденцію до затримки піку секреції мелатоніну у пацієнтів з депресією (максимальна концентрація мелатоніну припадала на час від 3 до 5 год ночі, тоді як у здорових обстежених пік концентрації мелатоніну припадав приблизно на 2 год ночі). Отримані результати вельми суперечливі, однак, на думку ряду авторів, можуть бути пояснені існуванням біохімічно різних підгруп депресії [18].

Інші дослідники припускають, що в загальній популяції пацієнтів з депресивними розладами існує підгрупа пацієнтів з генералізованими порушеннями функціонування системи ендокринної регуляції, центральною ланкою яких є дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Порушення функції епіфіза в цьому випадку є вторинними [18].

Комбінація антидепресивного та хронобіотичного (з поліпшенням якості сну) ефектів залишається актуальним завданням на всіх етапах терапії депресії [2]. Цей факт обумовлює науковий інтерес до використання мелатоніну при лікуванні вказаної патології. Повідомляється, що антидепресивна активність мелатоніну виявляється при окремих функціональних депресивних станах, що пояснюють здатністю інгібувати MAO [22]. Покращення мозкової діяльності під його впливом пов'язують із декількома механізмами: антиоксидантною дією, ослабленням глутаматної нейротоксичності, активацією фактора росту нейронів та обмеженням апоптозу нервових клітин [13]. Є експериментальні дані про те, що мелатонін підвищує рівень гамма-аміномасляної кислоти, основного гальмуючого нейротрансмітера в ЦНС, а також серотоніну в середньому мозку і гіпоталамусі, зниження яких має значення при розвитку тривожних і депресивних станів [8].

Цікавим аспектом даного питання є ефективність нефармакологічних методів лікування депресії, а саме депривації сну та світлотерапії, які впливають на обмін мелатоніну. Оскільки навіть незначний вплив світла пригнічує виділення мелатоніну, ці методи також повинні викликати зниження рівня цього гормону. Повна або часткова депривація сну, можливо, є єдиною, за винятком кетаміну, антидепресивною інтервенцією, помітний сприятливий ефект якої проявляється в той же день, полегшуючи депресію приблизно у 60 % пацієнтів. Відповідь на депривацію сну особливо виражена у пацієнтів зі стійкими щоденними перепадами настрою. Слід зазначити, що терапія яскравим світлом стабілізує антидепресивний ефект часткової депривації сну. Що стосується ефективності світлотерапії, то в клінічних рекомендаціях британського інституту NICE за підсумками огляду великої кількості досліджень констатується, що дослідження значно варіюють за методологією. У всіх дослідженнях розрізнялися параметри інтенсивності і тривалості впливу світла, часу дня, способу застосування світла і груп порівняння. Звідси можна зробити висновок, що, незважаючи на очевидну більшу ефективність яскравого світла в порівнянні з контрольною групою на листі очікування неясно, чи виходить цей ефект за межі плацебо [23].

У результаті дослідження мелатонінергічних антидепресантів виявлено, що основні фармакологічні ефекти агомелатину визначаються тим, що препарат є насамперед лігандом мелатонінових рецепторів з властивістю агоніста до MT_1 / MT_2 -рецепторів (в першу чергу в СХЯ). Фармакологічні властивості агомелатину обумовлені також антагонізмом препарату з серотонінергічними $5-HT_{2C}$ -рецепторами, при цьому він посилює вивільнення дофаміну і норадреналіну, особливо в ділянці префронтальної кори мозку, і не впливає на концентрацію позаклітинного серотоніну [2]. Вплив на $5-HT_{2C}$ -рецептори є дуже важливою ланкою в антидепресивному ефекті агомелатину. Відомо, що $5-HT_{2C}$ -рецептори трапляються в лобній долі головного мозку, гіпокампі, базальних гангліях та інших структурах, пов'язаних з афективним, моторним і когнітивним дефіцитом. Багато антидепресантів, такі як міансерин, міртазапін та амітриптилін, діють як антагоністи $5-HT_{2C}$ -рецепторів. На відміну від $5-HT_{2A}$ і $5-HT_{2B}$ рецепторів, активація $5-HT_{2C}$ -рецепторів чинить тонічний інгібувальний вплив на дофамінергічні та адренергічні шляхи, активність яких пригнічена при депресії. Крім того, вважають, що $5-HT_{2C}$ -рецептори залучені до формування тривожної симптоматики при депресивних розладах. Це забезпечує анксиолітичний ефект агомелатину [18]. Одночасно агомелатин діє на ряд показників інсомнії, зокрема усуває ключові порушення, що визначають послідовність структурних елементів циклу сон-неспанання: відновлює стадії і цикли сну та денну активність з самого ранку [2]. У той же час, критичне дослідження ефективності таких втручань при великому депресивному розладі свідчить про те, що циркадна зміна може бути необхідною, але недостатньою для антидепресивного ефекту [24].

Висновки

Огляд літературних джерел показав, що порушення секреції мелатоніну є характерною особливістю пацієнтів з депресивними розладами. Але спрямованість цього порушення може бути різною: як в сторону зменшення, так і в сторону збільшення. Цей факт обумовлений наявністю біохімічно різних підгруп депресії. Антидепресивний ефект мелатоніну на сьогоднішній день є досить суперечливим. Ефект іншого мелатонінергічного антидепресанта, агомелатину, може бути обумовлений як впливом на мелатонінові рецептори, так і антагоністичними властивостями щодо серотонінових 5-HT_{2C}-рецепторів. У зв'язку з цим знову постає питання про розробку диференційного підходу до терапії різних депресивних розладів, зокрема – попередньої лабораторної оцінки пінеальної функції.

Список використаної літератури

- Скрипніков А. М., Герасименко Л. О., Гринь К. В. Віковий патоморфоз рекурентних депресивних розладів. *Світ медицини та біології*. 2016. № 4. С. 64–66.
- Котова О. В. Роль мелатоніну в ліченні депресії. *Неврологія, нейропсихіатрія, психосоматика*. 2011. Т. 3, № 2. С. 85–88. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-153.
- Гринь К. В. Клінічні та біоритмологічні особливості депресивних розладів у чоловіків та жінок. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2010. Т. 10, № 3. С. 146–149.
- Lewy A. J., Wehr T. A., Gold P. W. Plasma melatonin in manic depressive-illness. *Catecholamines*. 1979. P. 1173–1175. DOI: 10.1016/B978-1-4832-8363-0.50359-1.
- Маларов С. А. Тяжелая депрессия и трудные для лечения больные депрессией в стационаре: новые возможности терапии. *НейроNEWS*. 2011. № 7. С. 34–38.
- Бурчинский С. Г. Агомелатин – антидепрессант нового поколения: клиническая эффективность и преимущества. *Український вісник психоневрології*. 2006. Т. 14, вип. 4 (49). С. 81–84.
- Højgaard K., Christiansen S. L., Bouzinova E. V., Wiborg O. Disturbances of diurnal phase markers, behavior, and clock genes in a rat model of depression; modulatory effects of agomelatine treatment. *Psychopharmacology*. 2018. Vol. 235, issue 3. P. 627–640. DOI: 10.1007/s00213-017-4781-8.
- Нестерова М. В. Мелатонин – адаптоген с мультимодальными возможностями. *Медицинский совет*. 2015. № 18. С. 50–53. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-18-50-53.
- Касумян А. Б., Полуэктов М. Г. К 60-летию открытия мелатонина. Перевод оригинальной статьи А. Лернера. *Эффективная фармакоотерапия. Неврология спецвыпуск «Сон и его расстройства – 6»*. 2018. № 35. С. 86–87.
- Каладзе Н. Н., Соболева Е. М., Скоромная Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Здоровье ребенка*. 2010. № 2. С. 156–166.
- Черних В. П. Фармацевтична енциклопедія. Київ: МОПІОН, 2010. 1632 с.
- Дорогой А. П. Мелатонин – основной гормон передней доли эпифиза (шишковидной залози). Биологичне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці. *Український кардіологічний журнал*. 2006. № 2. С. 99–105.
- Коршняк В. О. Роль мелатоніну в нейроендокринній регуляції нервової системи у хворих із наслідками закритих черепно-мозкових травм (огляд літератури). *Міжнародний неврологічний журнал*. 2016. № 4. С. 108–113.
- Melatonin and minocycline for combinatorial therapy to improve functional and histopathological deficits following traumatic brain injury / M. L. Kelso, N. W. Scheff, S. N. Scheff [et al.] // *Neurosci Lett*. 2011. Vol. 488, issue 1. P. 60–64. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.11.003.
- Мелатонин: теория и практика / А. Ю. Беспятых и др. Москва: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. 99 с.
- Комаров О. М., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. Москва: Триада-Х, 2000. 488 с.
- Сидоренко А. Г. Роль нейромедиаторных систем у розвитку депресії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 1. С. 45–49.
- Васильев А. Н., Кокін І. В., Комарова М. О. Уровень мелатонина и депрессивные расстройства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014. № 3. С. 24–28.

- Арушанян Э. Б. Изучение психотропной активности гормона эпифиза мелатонина – оригинальное направление наших исследований. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007. Т. 70, № 6. С. 55–60. DOI: 10.30906/0869-2092-2007-70-6-55-60.
- Стрельник С. Н., Романов Д. В. Хронобиологический подход к терапии депрессивных расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 2008. № 6. С. 84–88.
- Быков Ю. В., Беккер Р. А., Григорьев М. Э. Перспективы применения мелатонина при депрессивных расстройствах (обзор литературы). *Consilium medicum*. 2013. № 9. С. 90–95.
- Пішак В. П., Кривчанська М. І., Пішак О. В. Погляд на ефекти мелатоніну. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 5 (91). С. 118–120.
- Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 3: Острое и продолжительное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год / М. Бауэр, А. Пфенниг, Э. Северус [и др.] // *Современная терапия психических расстройств*. 2016. № 2. С. 27–40.
- Norman T. R. Agomelatine, melatonin and depressive disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013. Vol. 22, issue 4. P. 407–410. DOI: 10.1517/13543784.2013.779668.

References

- Skrypnikov, A. M., Herasymenko, L. O., & Gryn', K. V. (2016). Vikoviy patomorfoz rekurentnyh depresyivnyh rozladiv [Age-related pathomorphosis of recurrent depressive disorders]. *Svit medycyny ta biologiyi*, 4, 64–66. (In Ukrainian).
- Kotova, O. V. (2011). Rol' melatonina v lechenii depressii [Role of melatonin in the treatment of depression]. *Nevrologiya, Neuropsikhiatriya, Psichosomatika*, 3(2), 85–88. (In Russian). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-153>
- Gryn', K. V. (2010). Klinichni ta biorytmologichni osoblyvosti depresyivnyh rozladiv u cholovikiv ta zhinkov [Clinical and biorhythmic features of depressive disorders in men and women]. *Actual Problems of the Modern Medicine*, 10(3), 146–149. (In Ukrainian).
- Lewy, A. J., Wehr, T. A., & Gold, P. W. (1979). Plasma melatonin in manic depressive-illness. *Catecholamines*, 1173–1175. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-8363-0.50359-1>
- Malyarov, S. A. (2011). Tyazhelaya depressiya i trudnye dlya lecheniya bol'nye depressiei v stacionare: novye vozmozhnosti terapii [Severe depression and difficult to treat patients with depression in the hospital: new treatment options]. *Neuronews*, 7, 34–38. (In Russian).
- Burchinsky, S. G. (2006). Agomelatyn – antidepressant novogo pokoleniya: klinicheskaya effektivnost' i preimushchestva [Agomelatine – antidepressant of new generation: clinical efficacy and benefits]. *Ukrains'kyi visnyk psykhonevrologii*, 14(4), 81–84. (In Russian).
- Højgaard, K., Christiansen, S. L., Bouzinova, E. V., & Wiborg, O. (2018). Disturbances of diurnal phase markers, behavior, and clock genes in a rat model of depression; modulatory effects of agomelatine treatment. *Psychopharmacology*, 235(3), 627–640. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4781-8>
- Nesterova, M. V. (2015). Melatonin – adaptogen s mul'timodal'nymi vozmozhnostyami [Melatonin is an adaptogen with multimodal action]. *Medical Council*, 18, 50–53. (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-18-50-53>
- Kasumyan, A. B., & Poluektov, M. G. (2018) K 60-letiyu otkrytiya melatonina. Perevod original'noi stat'i A. Lerner [To the 60th anniversary of the discovery of melatonin. Translation of the original article by A. Lerner]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya spetsvypusk «Son i ego rasstroistva – 6»*. 2018. № 35, 86–87. (In Russian).
- Kaladze, N. N., Soboleva, Ye. M., & Skoromnaya, N. N. (2010). Itogi i perspektivy izucheniya fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh effektivov melatonina [Results and perspectives of study of physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin]. *Child's health*, 2, 156–166. (In Russian).
- Chernykh, V. P. (2010). *Farmatsevtichna entsyklopediia* [Pharmaceutical encyclopedia]. Kyiv: MORION, 1632 p. (In Ukrainian).
- Dorogoy, A. P. (2006). Melatonin – osnovnyi hormon perednoi doli epifizu (shyshkovidnoi zalozy). Biologichne i klinichne znachennia hormonu v kardiologichnii praktkyti [Melatonin – main hormone of anterior lobe of the epiphysis (pineal glandular). Its biological and clinical significance in cardiological practice]. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 2, 99–105. (In Russian).
- Korshniak, V. O. (2016). [The role of melatonin in neuroendocrine regulation of the nervous system in patients with consequences of closed craniocerebral injuries (literature review)]. *International Neurological Journal*, 4, 108–113. (In Ukrainian).
- Kelso, M. L., Scheff, N. W., Scheff, S. N., & Pauly, J. R. (2011). Melatonin and minocycline for combinatorial therapy to improve functional and histopathological deficits following traumatic brain injury. *Neurosci Lett*, 488(1), 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.003>
- Bespyatykh, A. Yu., Brodskii, V. Ya., Burlakova, O. V., Golichenkov, V. A., Voznesenskaya, L. A., Kolesnikov, D. B., ... Rapoport, S. I. (2009). *Melatonin: teoriya i praktika* [Melatonin: theory and practice]. Moscow: ID «МЕДПРАКТИКА-М», 99 p. (In Russian).
- Komarov, O. M., & Rapoport, S. I. (2000). *Khronobiologiya i khronomeditsina* [Chronobiology and Chronomedicine]. Moscow: Triada-Kh, 488 p. (In Russian).
- Sydorenko, A. G. (2012). Rol' neiromediatornykh sistem u rozvytku depressii [A Role Of Neuromediator Systems In The Development Of Depression]. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 1, 45–49. (In Ukrainian).
- Vasiliev, A. N., Kokin, I. V., & Komarova, M. O. (2014). Uroven' melatonina i depresyivnye rasstroistva [Melatonin Levels and Depressive Disorders]. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 3, 24–28. (In Russian).

19. Arushanyan, E. B. (2007). Izuchenie psikhotropnoi aktivnosti gormona epifiza melatonina – original'noe napravlenie nashikh issledovaniy [Studying the psychotropic activity of pineal hormone melatonin: original direction of our investigations]. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 70(6), 55–60. (In Russian). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2007-70-6-55-60>
20. Strelnik, S. N., & Romanov, D. V. (2008). Khronobiologicheskii podkhod k terapii depressivnykh rasstroistv [Chronobiological approach to the treatment of depressive disorders]. *Russian Psychiatric Journal*, 6, 84–88. (In Russian).
21. Bykov, Yu. V., Bekker, R. A., & Grigor'ev, M. E. (2013). Perspektivy primeneniya melatonina pri depressivnykh rasstroistvakh (obzor literatury) [Prospects for the use of melatonin in depressive disorders (literature review)]. *Consilium medicum*, 9, 90–95. (In Russian).
22. Pishak, V. P., Kryvchanska, M. I., & Pishak, O. V. (2016). Pohliad na efekty melatoninu [A look at the melatonin effects]. *Modern Gastroenterology*, 5, 118–120. (In Ukrainian).
23. Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., & Möller, H. J. (2016). Klinicheskie rekomendatsii Vsemirnoi federatsii obshchestv biologicheskoi psikiatrii (VFOB) po biologicheskoi terapii unipolyarnykh depressivnykh rasstroistv. Chast' 3: Ostroe i prodolzhennoe lechenie unipolyarnykh depressivnykh rasstroistv po sostoyaniyu na 2013 god [Clinical recommendations of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) on the biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 3: Acute and continued treatment for unipolar depressive disorders as of 2013]. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*, 2, 27–40. (In Russian).
24. Norman, T. R. (2013). Agomelatine, melatonin and depressive disorder. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(4), 407–410. <https://doi.org/10.1517/13543784.2013.779668>

Відомості про авторів:

СКРИПНИКОВ Андрій Миколайович, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна; e-mail: professorsan1963@gmail.com
ID ORCID: 0000-0002-1562-9421

КИДОНЬ Павло Володимирович, канд. мед. наук, асистент кафедри психіатрії, наркології та медичної психології, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна; e-mail: pavlokydon@gmail.com
ID ORCID: 0000-0001-8711-8228

Сведения об авторах:

СКРИПНИКОВ Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина; e-mail: professorsan1963@gmail.com
ID ORCID: 0000-0002-1562-9421

КИДОНЬ Павел Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина; e-mail: pavlokydon@gmail.com
ID ORCID: 0000-0001-8711-8228

About the Authors:

SKRYPNIKOV Andrii Mykolaiovych, Doctor of medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine; e-mail: professorsan1963@gmail.com
ID ORCID: 0000-0002-1562-9421

KYDON Pavlo Volodymyrovych, MD, PhD, assistant of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine; e-mail: pavlokydon@gmail.com
ID ORCID: 0000-0001-8711-8228