

© ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2017
УДК 616:58-08:615.357

Для корреспонденции

Арушанян Эдуард Бениаминович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Ставропольского государственного медицинского университета
Адрес: Россия, Ставрополь, улица Мира, 310
Телефон: +7 (8652) 353429
E-mail: eduard.arush@mail.ru

Э.Б. Арушанян

Хронофармакология препаратов лития*

Научный обзор

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

В научном обзоре представлены современные данные о фармакодинамике лития, используемого для лечения биполярного аффективного расстройства. Отмечено, что важную роль играет фактор времени. Хроотропные свойства лития могут влиять на функцию супрахиазматических ядер гипоталамуса, а также на процессы ингибирования киназы гликогенсинтазы-3 и мобилизацию эпифизарного гормона мелатонина.

Ключевые слова: литий, биполярное аффективное расстройство, мелатонин

E.B. Arushanian

Chronopharmacology of Lithium Preparations

Review

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

As shown by modern literature data, the time factor plays an important role in the pharmacodynamics of lithium used for the treatment of bipolar affective disorder. Its chronotropic properties may depend on the effect on the function of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus, as well as inhibition of glycogen synthase-3 kinase and the mobilization of the epiphyseal hormone melatonin.

Keywords: lithium, bipolar affective disorder, melatonin

На протяжении длительного времени (начиная с 1983 г.) сотрудники кафедры фармакологии Ставропольского медицинского университета занимались разработкой единой научной программы, посвященной экспериментальному изучению различных аспектов хронобиологии и хронофармакологии головного мозга. Был выполнен целый комплекс оригинальных исследований, направленных на выяснение вклада фактора времени в действие основных групп психотропных средств (нейролептиков, антидепрессантов, анксиолитиков) [1]. При этом за рамками наших интересов неоправданно оказалась группа антиманиакальных препаратов, представленных преимущественно соединениями лития (ЛТ). Настоящая обзорная работа – попытка исправить прошлое упущение, опираясь на результаты современных исследований.

Главной мишенью, на которую направлено действие ЛТ, прежде всего его бикарбоната, служит маниакально-депрессивный психоз, или, по современной терминологии, – биполярное аффективное расстройство (БАР). Вместе с шизофренией и монополярной (большой) депрессией БАР принадлежит к разряду наиболее тяжелых поражений психики. Их относительно эффективное лекарственное лечение не всегда удовлетворяет клиницистов, в том числе по причине все еще недостаточной изученности патогенетических механизмов указанных заболеваний.

В последние годы в этом направлении предприняты некоторые успешные шаги, позволяющие рассчитывать на дальнейший прогресс в области психофармакотерапии, в частности БАР. В настоящее время признается, что хотя патогенетические механизмы БАР все еще окончательно не расшиф-

* Перепечатка с разрешения автора по источнику: Арушанян Э.Б. Хронофармакология препаратов лития // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12, № 2. С. 240–244.

рованы, но современные достижения в этой области дают право на определенный оптимизм. Можно считать установленной не только ведущую роль генетической предрасположенности к заболеванию, но и существование целого комплекса привходящих факторов (нарушений обмена биогенных аминов, эндокринных и других метаболических сдвигов, дополняемых в последнее время сведениями о роли окислительного стресса). Среди них особо выделяется значение хронопатологического дефекта в генезе БАР и вклад временного фактора в специфическую активность ЛТ. Последнее обстоятельство, на первый взгляд, представляется достаточно очевидным, поскольку основным показателем для назначения ЛТ служат хронобиологические проявления в клинической картине заболевания в виде периодической смены разнонаправленных психических нарушений. На наш взгляд, это является ключевой патогенетической проблемой. В самом деле: за счет каких хронобиологических механизмов у лиц, страдающих БАР, происходит смена одной формы нарушений психики (маниакальности или депрессивности) на прямо противоположное состояние? Хотя для ограничения каждой из таких фаз в отдельности есть средства специфической фармакотерапии – соответственно нейролептики или антидепрессанты, однако ни те, ни другие при изолированном использовании не в состоянии предупредить цикличность процесса. Такая способность присуща лишь ЛТ, и одну из причин этого следует искать, вероятно, в особенностях их хронофармакологии, связанных с влиянием на механизмы управления колебательными процессами в организме. И главной чертой хронофармакологии ЛТ, несомненно, служит способность ограничивать нарушения суточного периодизма, прежде всего в деятельности головного мозга.

Доказательства в пользу того, что суточная дизритмия составляет важный элемент клинической картины БАР, представлены уже давно. Наиболее типичным симптомом является дезорганизация цикла сон–бодрствование, когда удлиняется латентность ночного сна, укорачивается его длительность, страдает фазная структура с аккомпанирующими этому эндокринными и соматическими нарушениями. Указанные явления объективно подтверждаются актиграфически, полисомнографически, при оценке хронотипа человека, колебаний температуры тела и эндокринного статуса (флюктуации плазменного уровня кортизола и мелатонина). Существенно подчеркнуть, что такие сдвиги не только ассоциируются с определенными фазами болезни, но сохраняются у пациентов и в периоды хорошего настроения [2–4].

Описанные дизритмии не являются парафеноменом, а составляют важный патогенетический фактор болезни, поскольку ограничиваются при использовании ЛТ в виде улучшения различных проявлений инсомнии (с нормализацией латентности,

длительности и качества ночного сна). Дополнительным аргументом служат лечебные возможности при БАР различных немедикаментозных вмешательств, имеющих хронобиологическую природу (депривация парадоксальной фазы ночного сна, светолечение, восстановление эндокринных ритмов кортизола и мелатонина, а также некоторые другие хронобиологические вмешательства в динамику суточного периодизма) [5, 6]. И основную причину хронобиологической активности ЛТ надо, по всей вероятности, в первую очередь искать в их способности вмешиваться в функцию механизмов управления суточными колебаниями физиологических процессов.

Периодическая смена различных физиологических состояний, в нормальных условиях принимающая форму биологических ритмов, определяется, как теперь хорошо известно, деятельностью центрального ритмзадающего механизма. В головном мозге сложно организованных животных он представлен так называемыми супрахиазматическими ядрами (СХЯ) гипоталамуса, одна из основных функций которых сводится к более четкому формированию всех биологических процессов в суточном (циркадианном) режиме.

Вопрос о месте СХЯ в организации циркадианных функций и действии психотропных средств у человека и млекопитающих животных изучен достаточно подробно [7]. Из накопленного фактического материала в приложении к обсуждаемой проблеме можно сделать несколько обобщающих выводов.

Во-первых, одиночные нейроны ведущего пейсмекера *in vivo* и *in vitro* демонстрируют автономную ритмическую активность, усиливающуюся с началом светового дня. *Во-вторых*, эта ритмика синхронизирована во времени с ритмикой отдельных мозговых структур и периферических органов, что определяет временную динамику отдельных физиологических актов в целом. *В-третьих*, СХЯ могут служить точкой приложения действия разных классов психотропных средств. *В-четвертых*, наконец, принципиально важно, что циркадианные сигналы клеток ведущего ритмоводителя синхронизируют во времени работу любых клеточных элементов за их пределами благодаря включению так называемых генных часов. Между тем и функция самих СХЯ, и генные механизмы, с помощью которых они оперируют, оказываются вовлечены в действие ЛТ.

В настоящее время доказано, что молекулярный механизм генерации циркадианных временных сигналов складывается из транскрипционных и трансляционных позитивно-негативных петель обратной связи. Базовая модель строится на понимании работы ауторегуляторных петель обратной связи, когда белки, продуцируемые определенными

ми часовыми генами, негативно контролируют их собственную транскрипцию.

Как показали первые прямые определения хронотропных свойств ЛТ, внесение его препаратов непосредственно в среду, где культивировали изолированные СХЯ крыс, способствовало отчетливому учащению ритмики отдельных нейронов. Под влиянием фармакологического вмешательства отмечалось также удлинение свободно текущих колебаний ритма клеток с выраженным циркадианным периодизмом [8]. Как было установлено позднее при изучении генетического материала от больных БАР и поведенческих сдвигов у мышей, на которых моделировали заболевание, патологии сопутствовало усиление экспрессии первого идентифицированного на тот момент часового гена в СХЯ [9].

Позднее в СХЯ и за их пределами выделено значительное число часовых генов с различными функциональными особенностями. Они были показаны в структурах мозга, связанных с процессами памяти, обучения, рассудочной деятельностью, подобных гиппокампу, ядрам перегородки, фронтальной области коры. И все эти структуры и сопряженные с ними часовые гены так или иначе реагируют на ЛТ.

Как свидетельствует анализ большого числа клинических и экспериментальных работ, ЛТ оказывает прямое влияние на функцию молекулярных часов, одновременно задерживая фазу ритма сон–бодрствование, снижая амплитуду и укорачивая длительность свободнотекущих ритмов подвижности и плазменных эндокринных сдвигов. При этом хроническое применение ЛТ стабилизирует ритмы свободнотекущей активности у целого ряда часовых генов (NR1D1, Per2, CRY1 и др.). Экспрессия циркадианных генов (их уже описано 17 в лимфоцитах больных БАР) под влиянием ЛТ осуществляется с разной амплитудой и кинетикой. В его способности устранять дисфункцию молекулярных часов и стабилизировать циркадианную ритмику у больных БАР некоторые исследователи сегодня видят одну из главных причин терапевтического эффекта. Установлена также существенная для последующего обсуждения способность ЛТ влиять на ретино-гипоталамический контроль секреторной активности эпифиза, меняя светочувствительность сетчатки глаза и выработку мелатонина [10–12].

Наряду с СХЯ и часовыми генами ЛТ еще одним путем вмешивается во временную организацию деятельности мозга и психические процессы. В последние годы большой интерес вызывает его способность ингибировать киназу гликогенсинтазы-3 (КГС-3) и функциональные возможности данного фермента в целом.

Первоначально идентифицированная в качестве регулятора обмена гликогена КГС-3 оказалась ши-

роко востребована в контроле над самыми разными физиологическими процессами, в том числе в центральной нервной системе. Доказана способность различных изоформ фермента, помимо регуляции энергетического баланса, контролировать пролиферацию и дифференцировку нейронов, внутринейрональный транспорт, стимуляцию роста аксонов и целый ряд других жизненно важных процессов.

Вместе с тем, как показано в условиях эксперимента, вмешательство в сигналинг КГС-3 ведет к поведенческим нарушениям. У животных увеличивается тревожность, возрастает частота самовведения кокаина, прямые внутримозговые инъекции КГС в эмоциогенные структуры головного мозга крыс вызывают отчетливые психоэмоциональные нарушения. В то же время подавление экспрессии КГС-3 ослабляет развитие поведенческой сенситизации в ответ на введение животным дофаминомиметика амфетамина [13, 14].

Принципиально важно, что КГС-3 оказывается способна регулировать циркадианный ритм, контролируя амплитуду молекулярных часов в пределах СХЯ. Разные изоформы киназы, внесенные в культуру срезов ядер, обнаруживая определенный ритм фосфорилирования, модулируют собственный ритм экспрессии белка некоторых часовых генов. Параметры такого рода генетической ритмики меняются также и при добавлении в среду ингибиторов КГС [15].

Вместе с тем ритмогенные свойства КГС, по-видимому, определенным образом сопряжены с патогенетическими механизмами БАР. Это подтверждает изучение маниакальных состояний в эксперименте. Так, при их моделировании в опытах на грызунах с помощью оубаина или амфетамина поведенческие нарушения в виде усиления спонтанной подвижности и появления неадекватных действий совпадают с повышенной экспрессией КГС и возникающей митохондриальной дисфункцией в структурах мозга, связанных с познавательной деятельностью и ее временной организацией (гиппокамп, стриатум, префронтальная кора). Если хронический стресс грубо нарушал спонтанную и ритмическую активность мышей, то это совпадало с усилением фосфорилирования КГС-3 и одновременным ограничением экспрессии отдельных часовых генов в составе СХЯ [16, 17].

Судя по достаточно убедительным экспериментальным данным, ЛТ является прямым ингибитором КГС-3, устраняя зависимую от нее циркадианную диэритмию, а также нормализуя целый ряд связанных с ферментом внутриклеточных процессов, характеризующих нейрональную пластичность. Одновременно оптимизируется функция основных нейромедиаторных систем головного мозга (норадренергической, серотонинергической и др.). К аналогичному резуль-

тату ведет также применение избирательного ингибитора КГС кенпауллона [18, 19].

Хронобиологический дефект, обусловленный прямым либо опосредованным изменением функции СХЯ, как и клеточные эффекты КГС-3, кроме того, сопряжены с активацией процессов окислительного стресса в виде усиления перекисного окисления липидов нейрональных мембран, накопления малонового диальдегида и подавления антиоксидантных ферментов. Указанные сдвиги являются также неизменным аккомпанементом БАР. ЛТ и другие вещества с психостабилизирующими свойствами, подобные вальпроату, обладают отчетливым антиоксидантным действием. Оно удачно дополняет их хронотропный и антиКГС-эффекты, во многом определяя лечебные возможности не только при биполярных расстройствах, но также в случае лечения шизофрении и монодепрессии [20–22].

Помимо перечисленных моментов определен вклад в происхождение хронотропных свойств ЛТ могла бы вносить мозговая железа эпифиз с ее основным гормоном мелатонином. На эту мысль наводят пока немногочисленные прямые указания на возможность такого взаимодействия, а также весьма обширная информация о биологических свойствах и фармакологических возможностях самого мелатонина.

В настоящее время хорошо известно, что гормон синтезируется в специфических клеточных элементах железы пинеалоцитах из триптофана. Синтез зависит от внешней освещенности: прекращается на свету и наиболее интенсивно протекает в темное время суток. Поступающий в мозговую ткань гормон через специфические мелатониновые рецепторы вмешивается в работу разных структур головного мозга, а попав в сосудистое русло, широко разносится по всем органам и тканям, в качестве естественного адаптогена модулируя функцию любых клеточных элементов. Эффекты центрального (эпифизарного) мелатонина дополняются его аналогом, вырабатываемым на периферии клетками разных тканей [23].

Для обсуждаемой проблемы особый интерес представляет участие эпифиза посредством мелатонина в регуляции суточных колебаний любых физиологических функций. Это осуществляется за счет тесных связей зрительной системы (сетчатки глаз) с эпифизом и СХЯ, которые в совокупности формируют единый хронобиологический блок, играющий центральную роль в организации циркадианных биоритмов [24]. Отсюда имеются все основания ожидать вовлечение указанных механизмов и, в частности, мелатонина как в происхождение хронотропных свойств ЛТ, так и в генез БАР. Пока еще малочисленные факты все же дают основания для такого подхода.

Исходя из результатов опытов на крысах с хроническим введением ЛТ, еще J. Seggie и соавт. [25] предположили, что психостабилизатор может вмешиваться в судьбу мелатонина на всех этапах ретино-гипоталамо-эпифизарного пути. Показано также, что низкие дозы препарата мелатонина в сочетании с ЛТ повышают эффективность терапии, позволяя преодолеть устойчивость к нему у больных БАР, длительно получавших ЛТ, и более успешно бороться с проявлениями БАР у женщин в послеродовом периоде. Нельзя игнорировать и тот факт, что в крови пациентов, страдающих БАР, по сравнению с контролем обнаруживается пониженная активность N-ацетил-Ометилтрансферазы – ключевого фермента для биосинтеза мелатонина [26–28].

Вместе с тем у самого мелатонина показаны вполне прогнозируемые собственные антиманиакальные свойства. Так, подобно ЛТ, он нормализует у животных поведенческие нарушения, вызываемые оубаином или амфетамином, а также ограничивает стереотипную активность, провоцируемую дофаминомиметиком апоморфином [29, 30]. Целесообразность назначения мелатонина в практике терапии БАР подтверждают также недавно опубликованные обнадеживающие сведения о лечебных возможностях агомелатина [31, 32]. Этот получивший применение в качестве антидепрессивного средства агонист мелатонина в отличие от самого гормона действует одновременно как на специфические мелатониновые рецепторы, так и на определенный подтип серотониновых рецепторов.

Использование мелатонина изолированно либо в сочетании с солями ЛТ для лечения БАР вполне оправданно по нескольким объективным причинам. Прежде всего, имеют значения уже описанные хронотропные свойства гормона, благодаря которым он признается в качестве надежного естественного хронобиотика. В силу этого наряду с более четкой организацией суточного периода он контролирует цикл сон–бодрствование и способен ослаблять проявления инсомнии, сопутствующие БАР. Немаловажно также, что мелатонин обладает широким спектром психотропной активности, включая противотревожное и антидепрессивное действия [33]. Наконец, он является одним из самых эффективных естественных антиоксидантов, превосходя по этому критерию витаминные препараты А и С. За счет комплексного антиоксидантного эффекта эпифизарный гормон среди прочего может ограничивать проявления оксидативного стресса, сопутствующие БАР [26, 34, 35].

Заключение

Биполярные аффективные расстройства относятся к тяжелым психическим заболеваниям, имеющим фазическую природу. Это позволяет прогнозировать наличие хронотропных свойств у основного лечебного средства, используемого для терапии БАР,

– препаратов лития. Как показывает представленный анализ литературного материала, их специфическое действие может складываться из прямого вмешательства в функцию генных часов основного ритморганизующего механизма головного мозга – супрахиазматических ядер гипоталамуса, а также часовых генов за их пределами.

Хронотропная активность ЛТ при БАР дополняется ингибированием киназы гликогенсинтазы-3 с ослаблением провоцируемых ею дизритмии и ме-

таболических сдвигов. Кроме того, есть основания предполагать вовлечение в терапевтический эффект ЛТ эпифизарного гормона мелатонина в силу наличия у него ритмстабилизирующих, психотропных и антиоксидантных свойств. Таким образом, соли ЛТ прямо или опосредованно (через мобилизацию мелатонина) способны ограничивать циркадианную дизритмию, что может служить важным слагаемым их лечебного действия при БАР.

Литература

1. Арушанян Э.Б. Главная мишень – хронопсихофармакология (к 20-летию научного поиска сотрудников кафедры фармакологии) // Мед. вестн. Сев. Кавказа. 2007. Т. 6. С. 3–16.
2. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75. P. 323–331.
3. Milhiet V., Boudebessé C., Bellivier F. et al. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders // Front. Biosci. 2014. Vol. 6. P. 120–137.
4. Murray G. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder // G. Murray, A. Harvey // Bipol. Disord. 2010. Vol. 12. P. 459–472.
5. Abreu T., Braganca M. The bipolarity of light and dark: A review on bipolar disorder and circadian cycles // J. Affect. Disord. 2015. Vol. 185. P. 219–229.
6. Geoffroy P.A., Samalin L., Lorca P.M. et al. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorders // J. Affect. Disord. 2016. Vol. 204. P. 32–39.
7. Арушанян Э.Б. Место центральных аппаратов управления биологическими ритмами в генезе психопатологии и действии психотропных средств // Хронопатология и хрономедицина. М.: Мединформ. агентство, 2012. С. 122–140.
8. Abe M., Herzog E.D., Block G.S. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons // Neuroreport. 2000. Vol. 11. P. 3261–3264.
9. McClung C. A. Role of the clock gene in bipolar disorder // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 2007. Vol. 72. P. 637–644.
10. Bellivier F., P. A. Geoffroy, B. Etan Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder // Expert. Opin. Ther. Targets. 2015. Vol. 19. P. 747–763.
11. Geoffroy P.A., Curis E., Courtin C. et al. Lithium response in bipolar disorders and core clock genes expression // World J. Biol. Psychiatry. 2017. Vol. 16. P. 1–34.
12. Moreira J., Geoffroy P.A. Lithium and bipolar disorder: impacts from molecular to behavioral circadian rhythms // Chronobiol. Int. 2016. Vol. 33. P. 351–373.
13. Маркова Н.А., Шевцова Е.Ф. Стресс-вызванная депрессия как фактор риска развития болезни Альцгеймера: роль киназы гликогенсинтазы-3 // Патогенез. 2013. Т. 11. С. 4–8.
14. Crofton E.J., Nenov M.N., Zhang Y. et al. Glycogen synthase kinase 3 beta alters anxiety-, depression-, and addiction-related behaviors and neuronal activity in the nucleus accumbens shell // Neuropharmacology. 2017. Vol. 117. P. 49–60.
15. Besing R.C., Paul J.R., Habitz L.M. et al. Circadian rhythmicity of active GSK-3 isoforms modulates molecular clock gene rhythms in the suprachiasmatic nucleus // J. Biol. Rhythms. 2015. Vol. 30. P. 155–160.
16. Kinoshita C., Miyazaki K., Ishida N. Chronic stress affects PERIOD 2 expression through glycogen synthase kinase-3 phosphorylation in the central clock // Neuroreport. 2012. Vol. 23. P. 98–102.
17. Valvassori S. S., Dal-Pint G. C., Resende W. R. et al. Lithium and valproate act on the GSK-3 β signaling pathway to reverse manic-like behavior in an animal model of mania induced by ouabain. Neuropharmacology. 2017 May 1;117:447-459. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.015. Epub 2016 Oct 24.
18. Iwahana E., Akiyama M., Miyakawa K. et al. Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 expression in the mouse suprachiasmatic nuclei // Eur. J. Neurosci. 2004. Vol. 19. P. 2281–2287.
19. Kaladchibachi S.A., Doble B., Anthopoulos N. et al. Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium // J. Circadian Rhythms. 2007. Vol. 5. P. 3–10.
20. Jope R.S., Roh M.S. Glycogen synthase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions // Curr. Drug Targets. 2006. Vol. 7. P. 1421–1434.
21. Luca A., Calandria C., Luca M. GSK3 signalling and redox status in bipolar disorder: evidence from lithium efficacy // Oxid. Med. Cell Longev. 2016. Vol. 30. P. 547–550.
22. Valvassori S. S., Rezin G. T., Ferreira C. L. et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. J. Psychiatry Res. 2010;44(14):903–909.
23. Арушанян Э.Б. Уникальный мелатонин. Ставрополь, 2007. 360 с.
24. Арушанян Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система управления суточными колебаниями поведения // Журн. высш. нервн. деят. 1996. Т. 46. С. 16–22.
25. Seggie J., Westiuk E.S., Grotta L. Lithium and circadian patterns of metabolism in the retina, hypothalamus, pineal and serum // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 1987. Vol. 11. P. 325–334.
26. Anderson G., Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in depression: treatment implications // Curr. Pharm. Des. 2014. Vol. 20. P. 3812–3847.
27. Etan B., Dumaine A., Bellivier F. et al. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder // Hum. Mol. Genet. 2012. Vol. 21. P. 4030–4037.
28. Nierenberg A. A. Low-dose bupropion, melatonin and low-dose bupropion added to mood stabilizers for severe treatment-resistant bipolar depression // Psychother. Psychosom. 2009. Vol. 78. P. 391–393.
29. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Роль эпифиза в патогенезе депрессии // Журн. высш. нервн. деят. 1991. Т. 41. С. 822–827.
30. Souza L. G., Wilhelm E. A., Bortolotto C.F. The protective effect of melatonin against brain oxidative stress and hyperlocomotion in a rat model of mania induced by ouabain // Behav. Brain Res. 2014. Vol. 1, № 271. P. 316–324. doi: 10.1016/j.bbr.2014.06.030. Epub 2014 Jun 21.
31. Fomaro M., McCarthy M.J., DeBerardis D. et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study // Neuropsychiatry Dis. Treat. 2013. Vol. 9. P. 243–251.
32. Geoffroy P.A., Etan B., Franchi J.A. et al. Melatonin and melatonin agonist as adjunctive treatment in bipolar disorders // Curr. Pharm. Des. 2015. Vol. 21. P. 3352–3358.
33. Арушанян Э.Б. Мелатонин – универсальный стабилизатор психической деятельности // Журн. высш. нервн. деят. 2011. Т. 61. С. 645–659.
34. Арушанян Э.Б. Ограничение окислительного стресса как основная причина универсальных защитных свойств мелатонина // Экспер. и клин. фармакол. 2012. Т. 75. С. 44–49.
35. Reiter R.J., Calvo J.R., Karbownik K.H. et al. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2000. Vol. 917. P. 376–386.

References

- Arushanian EB. Glavnaia mishen - khronopsikhofarmakologiya (k 20-letiiu nauchnogo poiska sotrudnikov kafedry farmakologii). *Meditcinskii vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical news of the North Caucasus]. 2007;6:3–16. Russian.
- Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):323–31.
- Milhiet V, Boudebessé C, Bellivier F, et al. Circadian abnormalities as markers of susceptibility in bipolar disorders. *Front. Biosci*. 2014;6:120–37.
- Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipol Disord*. 2010;12(5):459–72. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00843.x.
- Abreu T, Braganca M. The bipolarity of light and dark: A review on bipolar disorder and circadian cycles. *J Affect Disord*. 2015;185:219–29.
- Geoffroy PA, Samalin L, Lorca P, et al. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2016;204:32–39.
- Arushanian EB. Mestotcentralnykh apparatov upravleniia biologicheskimi ritmami v geneze psikhopatologii i deistvii psikhotropnykh sredstv. *Hronopatologia i hronomedicina*. In: *Khronopatologia i khronomedicina*. Moscow; 2012: p. 122–40. Russian.
- Abe M, Herzog ED, Block GS. Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons. *Neuroreport*. 2000;11:3261–4.
- McClung CA. Role of the clock gene in bipolar disorder. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:637–44. doi: 10.1101/sqb.2007.72.031.
- Bellivier F, Geoffroy PA, Etan B. Sleep- and circadian rhythm-associated pathways as therapeutic targets in bipolar disorder. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(6):747–63.
- Geoffroy PA, Curis E, Courtin C, et al. Lithium response in bipolar disorders and core clock genes expression. *World J Biol Psychiatry*. 2017;16:1–31. doi: 10.1080/15622975.2017.1282174
- Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2016;33(33):351–73. doi: 10.3109/07420528.2016.1151026.
- Markova NA, Shvezova EF. [Stress-induced depression as a risk factor for Alzheimer's disease: the role of glycogen synthase kinase-3]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2013;11(4):4–8. Russian.
- Crofton EJ, Nenov MN, Zhang Y. Glycogen synthase kinase 3 beta alters anxiety-, depression-, and addiction-related behaviors and neuronal activity in the nucleus accumbens shell. *Neuropharmacology*. 2017;117:49–60.
- Besing RC, Paul JR, Habitz M, et al. Circadian rhythmicity of active GSK3 isoforms modulates molecular clock gene rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *J Biol Rhythms*. 2015;30(2):155–60.
- Kinoshita C, Miyazaki K, Ishida N. Chronic stress affects PERIOD 2 expression through glycogen synthase kinase-3 phosphorylation in the central clock. *Neuroreport*. 2012;23(2):98–102. doi: 10.1097/WNR.0b013e32834e7ec2
- Valvassori SS, Dal-Pint GC, Resende WR, et al. Lithium and valproate act on the GSK-3 β signaling pathway to reverse manic-like behavior in an animal model of mania induced by ouabain. *Neuropharmacology*. 2017 May 1;117:447–59. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.10.015. Epub 2016 Oct 24.
- Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K, et al. Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 expression in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci*. 2004;19(8):2281–7.
- Kaladchibachi SA, Doble B, Anthonopoulos N, et al. Glycogen synthase kinase 3, circadian rhythms, and bipolar disorder: a molecular link in the therapeutic action of lithium. *J Circadian Rhythms*. 2007;5:3–10.
- Joje RS, Roh MS. Glycogen synthase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets*. 2006;7(11):1421–34.
- Luca A, Calandia C, Luca M. GSK3 signalling and redox status in bipolar disorder: evidence from lithium efficacy. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;30:547–550. doi: 10.1155/2016/3030547.
- Valvassori SS, Rezin GT, Ferreira CL, et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with d-amphetamine. *J Psychiatry Res*. 2010;44(14):903–9.
- Arushanian EB. *Unikalnyi melatonin*. Stavropol, 2007. 360 p. Russian.
- Arushanian EB. [Complex relationships of the suprachiasmatic nuclei with the pineal gland and striatum as a unitary system which regulates the behavioural circadian rhythmicity]. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti im. I.P. Pavlova* [Neuroscience and Behavioral Physiology]. 1996;46(1):16–22. Russian.
- Seggie J, Westiuk ES, Grota L. Lithium and circadian patterns of metabolism in the retina, hypothalamus, pineal and serum. *Prog Neuropharmacol Bio Psychiatry*. 1987;11(2–3):325–34.
- Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Curr Pharm Res*. 2014;20(23):3812–47.
- Etan B, Dumaine A, Bellivier F. Genetic and functional abnormalities of the melatonin biosynthesis pathway in patients with bipolar disorder. *Hum Mol Genet*. 2012;21(18):4030–7. doi: 10.1093/hmg/dd227.
- Nierenberg AA. Low-dose bupropion, melatonin and low-dose bupropion added to mood stabilizers for severe treatment-resistant bipolar depression. *Psychother Psychosom*. 2009;78(6):391–3. doi: 10.1159/000235985.
- Arushanian EB, Ovanesov KB. [Role of pineal gland in pathogenesis of depression]. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti im. I.P. Pavlova* [Neuroscience and Behavioral Physiology]. 1991;41:822–7. Russian.
- Souza LG, Wilhelm EA, Bortolotto CF, et al. The protective effect of melatonin against brain oxidative stress and hyperlocomotion in a rat model of mania induced by ouabain. *Behav Brain Res*. 2014 Sep 1;271:316–24. doi: 10.1016/j.bbr.2014.06.030. Epub 2014 Jun 21.
- Fomaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatry Dis Treat*. 2013;9:243–51.
- Geoffroy PA, Etan B, Franchi JA, et al. Melatonin and melatonin agonist as adjunctive treatment in bipolar disorders. *Curr. Pharm. Des*. 2015;21:3352–8.
- Arushanian EB. Melatonin – universalnyi stabilizator psikhicheskoi deiatelnosti. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti im. I.P. Pavlova* [Neuroscience and Behavioral Physiology]. 2011;61(6):645–59. Russian.
- Arushanian EB. Ogranichenie oksidativnogo stressa kak osnovnaia prichina universalnykh zashchitnykh svoistv melatonina. *Eksperimentalnaia i klinicheskaiia farmakologiya* [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology]. 2012;75(5):44–9. Russian.
- Reiter RJ, Calvo JR, Karbownik KH. Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann NY Acad Sci*. 2000;917:376–86.