

# Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя

Ефремов И.С.<sup>1,2</sup>, Асадуллин А.Р.<sup>1,2</sup>, Добродеева В.С.<sup>1</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1</sup>,  
Ахметова Э.А.<sup>1,2</sup>, Тухватуллина Д.Р.<sup>3</sup>, Крупицкий Е.М.<sup>1</sup>, Насырова Р.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа; <sup>3</sup>Centre for Global Public Health, Institute of Population Health Science, Queen Mary

University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom

<sup>1</sup>Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; <sup>2</sup>Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3;

<sup>3</sup>Garrod Building, Turner Street, Whitechapel, London, E1 2AD

Нарушения сна, в частности бессонница (инсомния), широко распространены среди пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и ассоциированы с рядом важных клинических аспектов, повышенным суицидальным риском, тревогой и депрессией. Ряд авторов указывают на наличие ассоциаций между носительством полиморфных вариантов генов мелатонина и участников его обмена и симптомами нарушений сна. Среди опубликованных исследований мы не обнаружили работ, в которых изучалась бы роль генетического полиморфизма регуляторов циркадных ритмов в нарушениях сна у пациентов с алкогольной зависимостью.

**Цель** исследования — определить ассоциации носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2* с риском возникновения нарушения сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

**Пациенты и методы.** Мы обследовали 307 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, в том числе 61 женщину (21%) и 246 (79%) мужчин (средний возраст — 41,92±7,9 года). Для оценки наличия и выраженности нарушения сна был использован индекс тяжести инсомнии. У всех испытуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл. Было проведено генотипирование по однонуклеотидным вариантам генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическая обработка проводилась с применением методов параметрического и непараметрического анализа.

**Результаты и обсуждение.** Носительство аллеля \*G полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963), а также содержащих его генотипов ассоциировано с большим риском возникновения бессонницы, чем носительство генотипа \*C/\*C. Носительство аллеля \*C полиморфного варианта гена *CLOCK* (rs1801260), а также генотип \*C/\*T ассоциированы с наличием нарушения сна. Не найдено ассоциаций полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *DRD2* (rs1800497) с риском возникновения бессонницы у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

**Заключение.** Обнаруженные ассоциации открывают перспективы изучения роли мелатонина в патофизиологии нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью и поиске патогенетической терапии бессонницы.

**Ключевые слова:** нарушение сна; инсомния; бессонница; однонуклеотидные варианты генов; мелатонин; серотонин; *CLOCK*.

**Контакты:** Илья Сергеевич Ефремов; [efremovilya102@gmail.com](mailto:efremovilya102@gmail.com)

**Для ссылки:** Ефремов ИС, Асадуллин АР, Добродеева ВС и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(5):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39

## Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome

Efremov I.S.<sup>1,2</sup>, Asadullin A.R.<sup>1,2</sup>, Dobrodeeva V.S.<sup>1</sup>, Shnayder N.A.<sup>1</sup>,  
Akhetova E.A.<sup>1,2</sup>, Tukhvatullina D.R.<sup>3</sup>, Krupitsky E.M.<sup>1</sup>, Nasyrova R.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; <sup>3</sup>Centre for Global Public Health, Institute of Population Health Science, Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom

<sup>1,3</sup>, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia; <sup>2,3</sup>, Lenina St., Ufa 450008, Russia;

<sup>3</sup>Garrod Building, Turner Street, Whitechapel, London, E1 2AD

The majority of patients with alcohol dependence syndrome suffer from sleep disorders, particularly insomnia, associated with a number of critical clinical aspects, increased suicide risk, anxiety and depression. The authors of relevant publications indicate associations between polymorphic melatonin genes and melatonin metabolism and symptoms of sleep disorders. However, the literature review failed to reveal any studies on the role of genetic polymorphism of circadian rhythm regulators in sleep disorders in patients with alcohol dependence.

**Objective:** to determine the associations of polymorphic variants of genes *HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2* with sleep disorders risk in alcohol dependence syndrome.

**Patients and methods.** 307 patients with alcohol dependence syndrome were screened, including 61 women (21%) and 246 (79%) men (mean age – 41.92±7.9 years). The presence and severity of sleep disorders were assessed by the Insomnia Severity Index. In addition, 10 ml of venous blood sample was obtained from all participants. Genotyping of single nucleotide variants of *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) genes was performed using real-time polymerase chain reaction. Statistical analysis of the data was conducted using parametric and nonparametric methods.

**Results and discussion.** The carriage of the \*G allele of the polymorphic variant of the *MTNR1B* (rs10830963) gene, and its genotypes are associated with a greater risk of insomnia than the carriage of \*C/\*C genotype. The carriage of the \*C allele of the polymorphic variant of the *CLOCK* (rs1801260) gene, as well as the \*C/\*T genotype, are associated with the presence of sleep disorders. No associations between polymorphic variants of the *HTR2A* (rs6313), *DRD2* (rs1800497) genes and insomnia risk were detected in patients with alcohol dependence syndrome.

**Conclusion.** The found associations reveal prospects for future research on melatonin's role in the pathophysiology of sleep disorders in patients with alcohol dependence and pathogenetic therapy for insomnia.

**Keywords:** sleep disorder; insomnia; single nucleotide variants; melatonin; serotonin; *CLOCK*.

**Contact:** Ilya Sergeevich Efremov; [efremovilya102@gmail.com](mailto:efremovilya102@gmail.com)

**For reference:** Efremov IS, Asadullin AR, Dobrodeeva VS, et al. Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):34–39. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39

Нарушения сна, в частности инсомния (бессонница), широко распространены у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и ассоциированы с рядом важных клинических аспектов зависимости от алкоголя, повышенным суицидальным риском [1, 2], тревогой [3] и депрессией [4, 5]. Одной из предпосылок развития бессонницы как у здоровых, так и у страдающих алкоголизмом может быть наличие изменений в ряде генов, задействованных в регуляции процессов сна, в частности, в генах рецепторов и ферментов, участвующих в синтезе и обмене мелатонина и его предшественников [6, 7]. Мелатонин – один из основных регуляторов циркадного ритма, его выработка в pineal gland железах эпифиза зависит от световой стимуляции [8–10]. Исследователи указывают, что регулярное потребление этилового спирта влияет на обмен мелатонина, тем самым, возможно, участвуя в развитии и формировании алкогольной зависимости [11]. D.A. Conroy и соавт. [12], изучая циркадные ритмы методом запуска выработки мелатонина при сумеречном свете (dim light melatonin onset, DLMO), установили, что у пациентов с алкогольной зависимостью наблюдались более медленная скорость нарастания и меньшая максимальная амплитуда мелатонинового ритма по сравнению со здоровыми людьми. E. Kuhlwein и соавт. [13] также обнаружили у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя снижение пиковых значений секреции мелатонина по сравнению со здоровыми лицами. T. Danel и соавт. [14] выявили, что у здоровых добровольцев, в отличие от зависимых от алкоголя, при приеме аналогичных доз этанола не происходит изменения профиля секреции мелатонина, что дает возможность предположить, что либо регулярное потребление алкоголя приводит к нарушению обмена мелатонина, либо особенности обмена мелатонина располагают к инициации алкогольной зависимости.

Как указывалось выше, ряд авторов описывают наличие ассоциаций между носительством полиморфных вариантов генов мелатонина и участников его обмена и риском возникновения симптомов нарушений сна. S. Palleesen и соавт. [15], изучая натрий-зависимый транспортер серотонина, выявили, что носительство генотипа \*A/\*A гена *SLC6A4* (rs25531) ассоциировано с риском раз-

вития нарушений сна у психически здоровых лиц. По данным W. Myung и соавт. [16], изучавших генетические аспекты депрессивных расстройств у 241 пациента из Кореи, ген *TPH1* задействован в механизмах развития умеренной инсомнии (middle insomnia) при депрессивном эпизоде. H.J. Park и соавт. [6] установили, что носительство полиморфного варианта гена рецептора мелатонина 1B ассоциировано с риском развития нарушений сна у пациентов с шизофренией. О наличии ассоциации полиморфного варианта гена рецептора мелатонина 1B (rs10830963) с нарушением сна сообщают L. Olsson и соавт. [7]. Помимо генов, участвующих в обмене мелатонина, ряд исследователей указывают на роль носительства полиморфных вариантов генов циркадных осцилляторов (*CLOCK*, *PER* и др.) [17, 18]. Среди опубликованных исследований мы не обнаружили работ, в которых изучалась бы роль генетического полиморфизма регуляторов циркадных ритмов в механизмах нарушения сна у пациентов с алкогольной зависимостью.

**Цель** исследования – определить ассоциации носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с риском возникновения инсомнии при синдроме зависимости от алкоголя.

**Пациенты и методы.** Сбор материала проводился на базе Республиканского наркологического диспансера №2 (г. Стерлитамак) и Республиканского наркологического диспансера №1 (г. Уфа) с февраля 2019 г. по август 2020 г. Проведение генотипирования осуществлялось на базе отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии (НМИЦ ПН) им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург). Было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №2 от 27.02.2019, Протокол №7 от 08.07.2020) на проведение данного исследования.

При формировании группы были использованы следующие *критерии включения*: верифицированный диагноз F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя» с периодом наблюдения в наркологической службе не менее года; нали-

чие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, возраст участника 18–55 лет; более 7 дней с момента госпитализации в наркологический стационар и не менее 72 ч с момента последнего приема бензодиазепинов. *Критерии невключения:* наличие синдрома отмены алкоголя на момент обследования; наличие критериев зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; прочие причины, затрудняющие вербальный контакт; наличие коморбидной психической патологии: шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20–F29), деменция (F00–F03), умственная отсталость (F70–F79); наличие тяжелой соматической патологии. *Критериями исключения* стали: отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев невключения.

Было обследовано 307 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, в том числе 246 (79%) мужчин и 61 женщина (21%). Средний возраст испытуемых составил  $41,92 \pm 7,9$  года. Выборку можно считать репрезентативной для исследуемой группы населения.

Для оценки наличия и выраженности бессонницы был использован Индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [19, 20].

У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического и биохимического исследования. Образцы венозной крови для биохимического исследования были получены утром натощак после 10–12-часового голодания. Образцы венозной крови для молекулярно-генетического исследования были заморожены ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) и переданы в отделение персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Протоподготовка образцов крови для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялась реагентом для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемоли-тик» (АмплиСенс®). Экстракция ДНК проводилась набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Генотипирование по однонуклеотдным вариантам генов *HTR2A* (rs6313), *MTNRIA* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании «Синтол» (Москва).

Статистическая обработка проводилась с применением программных пакетов Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США),

Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 22. В качестве метода определения нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро–Уилка. При проведении частотного анализа использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении количественных переменных в двух независимых группах использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни, а при сравнении количественных переменных в нескольких независимых группах – критерий Краскела–Уоллиса, для изучения ассоциаций между количественными переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки взаимосвязи феноменов применялся линейный регрессионный анализ. Выбор непараметрических методов был обусловлен отличным от нормального распределением части количественных переменных в выборке.

С целью исследования согласованности генотипов с законом Харди–Вайнберга была набрана популяционная группа пациентов с аналогичными критериями включения, но выбывших в дальнейшем из исследования в связи с выявлением критериев исключения. Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга оценивали при помощи точного теста Фишера с использованием портала Мюнхенского института генетики человека (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hw1.pl>), а также критерия  $\chi^2$  Пирсона с применением пакета Microsoft Excel.

Для поиска ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNRIA* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) и бессонницы у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с применением частотного анализа был использован критерий  $\chi^2$  Пирсона.

В исследуемой выборке лиц с синдромом зависимости от алкоголя 223 испытуемых высказывали жалобы на нарушение сна: 94% указывали на наличие проблем с засыпанием, 86% – на прерывистый сон, 74% – на слишком раннее пробуждение. Критериям наличия бессонницы соответствовали 136 (44%) пациентов: наличие жалоб на нарушения сна,  $\geq 10$  баллов по результатам использования ISI. Порог отсечения в 10 баллов был предложен одним из авторов оригинальной методики, С.М. Morin, и является наиболее чувствительным для выявления бессонницы [19].

**Результаты.** Структура инсомнических нарушений по результатам ISI представлена в табл. 1. Другие результаты представлены в табл. 2 и 3.

Соответствие закону распределения Харди–Вайнберга позволяет сделать вывод о генетической репрезентативности выборки (см. табл. 2).

Таблица 1. Структура инсомнических нарушений по ISI  
Table 1. Structure of insomnia disorders according to the ISI

Нарушение	Выраженность нарушения, n (%)					Всего
	нет	легкая	умеренная	тяжелая	очень тяжелая	
Проблема с засыпанием	9 (7)	19 (14)	50 (37)	42 (31)	16 (12)	136
Проблема прерывистого сна	17 (13)	16 (12)	61 (45)	35 (26)	7 (5)	136
Проблема слишком раннего пробуждения	33 (24)	30 (22)	42 (31)	17 (13)	14 (10)	136

Таблица 2. Результаты анализа согласованности генотипов с законом Харди–Вайнберга  
Table 2. Results of consistency analysis of genotypes with the Hardy-Weinberg law

Ген (ОНВ)	Генотипы			F	$\chi^2$	f <sub>a1</sub>	p (Pearson)	p (Llr)	p (Exact)
<i>HTR2A</i> (rs6313)	*C/*C 143	*C/*T 174	*T/*T 47	-0,03	0,27	0,63±0,018	0,6	0,599	0,653
<i>MTNRIA</i> (rs34532313)	*C/*C 181	*C/*T 146	*T/*T 37	0,05	1,3	0,70±0,017	0,350	0,353	0,384
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	*C/*C 148	*C/*G 158	*G/*G 58	0,08	2,066	0,62±0,019	0,151	0,152	0,148
<i>CLOCK</i> (rs1801260)	*T/*T 172	*C/*T 160	*C/*C 32	-0,03	0,366	0,69±0,017	0,545	0,543	0,623
<i>DRD2</i> (rs1800497)	*C/*C 173	*C/*T 149	*T/*T 42	0,06	1,69	0,68±0,018	0,256	0,259	0,278

Примечание. F – коэффициент инбридинга; f<sub>a1</sub> – частота аллеля 1 ± стандартное отклонение; p (Pearson) –  $\chi^2$  согласия Пирсона (степень свободы = 1); p (Llr) – логарифмическое отношение правдоподобия  $\chi^2$  (степень свободы = 1); p (Exact) – точный тест.

**Обсуждение.** Анализ ассоциации полиморфных локусов rs1801260 гена *CLOCK* показал, что частота генотипа \*T/\*T гена *CLOCK* (rs1801260) значимо ниже в группе пациентов с бессонницей (37%), чем у носителей других генотипов ( $\chi^2=4,888$ ;  $p=0,027$ ). У носителей генотипа \*C/\*T не исключается большая частота встречаемости нарушений сна, чем у носителей других генотипов ( $p=0,051$ ;  $\chi^2=3,813$ ). При сравнении частоты встречаемости аллелей у пациентов с нарушениями сна и без них с применением U-критерия Манна–Уитни было обнару-

жено, что у пациентов с бессонницей достоверно чаще встречается аллель \*C, чем у пациентов без нарушений сна. Таким образом, можно предположить, что аллель \*C, а также генотип \*C/\*T ассоциированы с наличием нарушения сна. Отсутствие статистической значимости при анализе генотипа \*C/\*C может быть обусловлено его сравнительно низкой встречаемостью в исследуемой выборке (n=18; 6%).

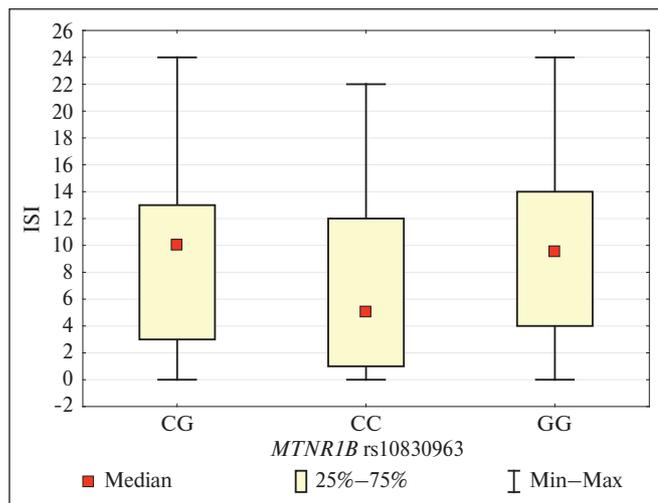
При анализе полиморфных вариантов генов рецепторов мелатонина у пациентов с инсомнией и без нее также был выявлен ряд значимых ассоциаций. Было обнаружено, что частота встречаемости генотипа \*C/\*T гена *MTNRIA* (rs34532313), вероятно, выше в группе пациентов с бессонницей, чем у носителей других генотипов ( $p=0,055$ ). Установлено, что частота встречаемости генотипов \*C/\*C и \*C/\*G полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963) значимо ниже в группе пациентов с бессонницей. При сравнении частоты встречаемости аллелей с применением U-критерия Манна–Уитни у пациентов с бессонницей и без нее было обнаружено, что у пациентов с бессонницей аллель \*G встречается значимо чаще, чем у пациентов без нарушений сна ( $p=0,015$ ). При сравнении выраженности инсомнии у пациентов с различными генотипами с применением критерия Краскела–Уоллиса было получено статистически значимое отличие. У носителей генотипа \*C/\*C выраженность инсомнии ниже, чем у носителей других генотипов (см. рисунок). Носительство генотипа \*C/\*C гена *MTNRIA* (rs34532313) взаимосвязано с наименьшей выраженностью про-

Таблица 3. Частотный анализ полиморфных вариантов генов и наличие нарушения сна

Table 3. Frequency analysis of polymorphic gene variants and the presence of sleep disorder

Ген	Генотипы			$\chi^2$ ; p-value
<i>HTR2A</i> (rs6313)	*C/*C 47% (51/108) $\chi^2=0,865$ $p=0,352$	*C/*T 42% (72/169) $\chi^2=0,167$ $p=0,683$	*T/*T 37% (11/30) $\chi^2=0,659$ $p=0,417$	$\chi^2=1,866$ $p=0,601$
<i>MTNRIA</i> (rs34532313)	*C/*C 41% (68/165) $\chi^2=0,861$ $p=0,354$	*C/*T 50% (56/110) $\chi^2=3,674$ $p=0,055^{**}$	*T/*T 31% (10/32) $\chi^2=2,233$ $p=0,135$	$\chi^2=5,398$ $p=0,145$
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	*C/*C 35% (52/148) $\chi^2=8,42$ $p=0,004^*$	*C/*G 52% (53/101) $\chi^2=4,768$ $p=0,029^*$	*G/*G 50% (29/58) $\chi^2=1,173$ $p=0,279$	$\chi^2=9,160$ $p=0,027^*$
<i>CLOCK</i> (rs1801260)	*C/*C 50% (9/18) $\chi^2=0,314$ $p=0,575$	*C/*T 50% (70/141) $\chi^2=3,813$ $p=0,051^{**}$	*T/*T 37% (55/148) $\chi^2=4,888$ $p=0,027^*$	$\chi^2=5,531$ $p=0,137$
<i>DRD2</i> (rs1800497)	*C/*C 41% (71/172) $\chi^2=0,028$ $p=0,867$	*C/*T 50% (31/62) $\chi^2=2,285$ $p=0,131$	*T/*T 31% (13/42) $\chi^2=2,340$ $p=0,126$	$\chi^2=6,243$ $p=0,1$

Примечание. \* –  $p<0,05$ ; \*\* – тенденция,  $p<0,09$ .



Выраженность нарушения сна у носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963)  
The severity of sleep disturbances in carriers of different genotypes of the polymorphic variant of the *MTNR1B* gene (rs10830963)

лем с засыпанием в структуре инсомнических нарушений по сравнению с носительством других генотипов с наибольшей выраженностью у носителей генотипа  $T^*/T^*$ , что дает возможность предположить ассоциацию между аллелем  $T^*$  и проблемами с засыпанием ( $p=0,0361$ ). Таким образом, было показано, что аллель  $G$ , а также гено-

типы  $C^*/G$  и  $G^*/G$  ассоциированы с большим риском возникновения бессонницы, чем генотип  $C^*/C$ . При использовании метода ранговой корреляции Спирмена было выявлено, что количество аллелей  $C^*$  в генотипе связано обратной корреляционной связью с выраженностью проблем с засыпанием ( $R=-0,13$ ;  $p=0,018$ ), проблемы слишком раннего пробуждения ( $R=-0,19$ ;  $p=0,0007$ ), проблемы прерывистого сна ( $R=-0,12$ ;  $p=0,03$ ), индексом тяжести диссомнии ( $R=-0,17$ ;  $p=0,002$ ). При применении простого регрессионного анализа, где зависимой переменной выступило значение индекса тяжести инсомнии, а предиктором – носительство генотипа  $C^*/C$ , удалось построить модель, объясняющую 2,85% дисперсии ( $b^*=-0,168$ ;  $p=0,0029$ ).

**Заключение.** Мы обнаружили ряд значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов и нарушений сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Носительство аллеля  $G$  полиморфного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963), а также содержащих его генотипов ассоциированы с большим риском возникновения диссомнии, чем носительство генотипа  $C^*/C$ . Аллель  $C^*$  полиморфного варианта гена *CLOCK* (rs1801260), а также генотип  $C^*/T$  ассоциированы с высоким риском возникновения нарушения сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Обнаруженные ассоциации открывают перспективы дальнейшего изучения роли мелатонина в патофизиологии нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью и поиске патогенетической терапии бессонницы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chakravorty S, Grandner MA, Mavandadi S, et al. Suicidal ideation in veterans misusing alcohol: relationships with insomnia symptoms and sleep duration. *Addict Behav.* 2014 Feb;39(2):399-405. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.09.022. Epub 2013 Oct 12.
- Klimkiewicz A, Bohnert AS, Jakubczyk A, et al. The association between insomnia and suicidal thoughts in adults treated for alcohol dependence in Poland. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Apr 1;122(1-2):160-3. doi: 10.1016/j.drugalcdp.2011.09.021. Epub 2011 Oct 11.
- Blumenthal H, Taylor DJ, Cloutier RM, et al. The links between social anxiety disorder, insomnia symptoms, and alcohol use disorders: findings from a large sample of adolescents in the United States. *Behav Ther.* 2019 Jan;50(1):50-9. doi: 10.1016/j.beth.2018.03.010. Epub 2018 Mar 26.
- Zhabenko O, Krentzman AR, Robinson EA, Brower KJ. A longitudinal study of drinking and depression as predictors of insomnia in alcohol-dependent individuals. *Subst Use Misuse.* 2013 May;48(7):495-505. doi: 10.3109/10826084.2013.781182. Epub 2013 Apr 8.
- Brower KJ, Perron BE. Prevalence and correlates of withdrawal-related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey. *Am J Addict.* May-Jun 2010;19(3):238-44. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00035.x
- Park HJ, Park JK, Kim SK, et al. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *J Mol Neurosci.* 2011 Oct;45(2):304-8. doi: 10.1007/s12031-011-9522-6. Epub 2011 Apr 28.
- Olsson L, Pettersen E, Ahlbom A, et al. No effect by the common gene variant rs10830963 of the melatonin receptor 1B on the association between sleep disturbances and type 2 diabetes: results from the Nord-Trøndelag Health Study. *Diabetologia.* 2011 Jun;54(6):1375-8. doi: 10.1007/s00125-011-2106-8. Epub 2011 Mar 5.
- Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol.* 2015 Jun;49(4):377-87. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.06.010. Epub 2014 Nov 7.
- Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol.* 2015 Jun;49(4):299-310. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.019. Epub 2014 Nov 11.
- Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Apr;43(5):937-52. doi: 10.1038/npp.2017.294. Epub 2017 Dec 5.
- Ефремов ИС, Асадуллин АР, Насырова РФ и др. Алкоголь и нарушения сна. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2020;(3):27-34. doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-27-34 [Yefremov IS, Asadullin AR, Nasyrova RF, et al. Alcohol and sleep disturbances. *Obozreniye psikhatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2020;(3):27-34. doi: 10.31363/2313-7053-2020-3-27-34 (In Russ.)].
- Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, et al. Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls. *Chronobiol Int.* 2012 Feb;29(1):35-42. doi: 10.3109/07420528.2011.636852
- Kühlwein E, Hauger RL, Irwin MR. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry.* 2003 Dec 15;54(12):1437-43. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00005-2
- Danel T, Cottencin O, Tisserand L, Touitou Y. Inversion of melatonin circadian rhythm in chronic alcoholic patients during withdrawal: preliminary study on seven patients. *Alcohol Alcohol.* Jan-Feb 2009;44(1):42-5. doi: 10.1093/alcalc/agn091. Epub 2008 Nov 22.

15. Pallesen S, Jacobsen DP, Nielsen MB, Gjerstad J. The 5-HTTLPR rs25531 LALA-genotype increases the risk of insomnia symptoms among shift workers. *Sleep Med.* 2019 Aug;60:224-9. doi: 10.1016/j.sleep.2019.04.009. Epub 2019 Apr 25.
16. Myung W, Song J, Lim SW, et al. Genetic association study of individual symptoms in depression. *Psychiatry Res.* 2012 Aug 15;198(3):400-6. doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.037. Epub 2012 Mar 17.
17. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 Aug 15;121B(1):35-8. doi: 10.1002/ajmg.b.20053
18. Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TI, et al. 3111T/C Clock gene polymorphism in women with insomnia. *Bull Exper Biol Med.* 2017 Aug;163(4):461-4. doi: 10.1007/s10517-017-3828-5. Epub 2017 Aug 29.
19. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011 May 1;34(5):601-8. doi: 10.1093/sleep/34.5.601
20. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001 Jul;2(4):297-307. doi: 10.1016/s1389-9457(00)00065-4

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

01.05.2021/15.06.2021/26.08.2021

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ефремов И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>  
 Асадуллин А.Р. <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>  
 Добродеева В.С. <https://orcid.org/0000-0002-1367-1669>  
 Шнайдер Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>  
 Ахметова Э.А. <https://orcid.org/0000-0003-4053-6232>  
 Тухватулина Д.Р. <https://orcid.org/0000-0002-4938-7635>  
 Крупицкий Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-0529-4525>  
 Насырова Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>