

Клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в период воздержания от его приема

Тулбаева Н.Р.^{1,3}, Насырова Р.Ф.^{2,4}, Смирнова Д.А.⁴, Ашуров З.Ш.^{5,6},
Ефремов И.С.¹, Добродеева В.С.², Абдрахманова А.Е.^{1,3}, Асадуллин А.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа;

⁴ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

⁵Республиканский специализированный научно-практический центр наркологии, Салар, Узбекистан;

⁶Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

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

³Россия, 450075, Уфа, ул. Рихарда Зорге, 73/3; ⁴Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

⁵Узбекистан, 102147, Ташкентская область, Кибрайский район, п. Салар, ул. Ором, 1;

⁶Узбекистан, 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2

Около 20% пациентов с депрессией имеют диагноз зависимости от алкоголя, а лица, зависимые от алкоголя, подвержены более высокому риску развития депрессии. Ряд авторов указывают на взаимосвязь активности гена *CLOCK* как с аффективными нарушениями, так и с расстройствами употребления/зависимости от алкоголя; в частности, вариации гена *CLOCK* на доказательном уровне связывают депрессию и стресс.

Цель исследования — установить клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств в периоде воздержания у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Пациенты и методы. В период с июня 2019 г. по декабрь 2022 г. проводилось обследование 402 пациентов (средний возраст — 42,47±7,5 года), проходивших амбулаторное наблюдение в наркологическом диспансере не ранее 1 мес и не позднее 2 мес после выписки из стационара. У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии, фаза ранней ремиссии. В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии были сформированы основная группа (пациенты с депрессивным расстройством; n=128) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства; n=274). Проведено клиническое интервьюирование всех обследуемых, психометрическое исследование с помощью Шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS). У всех испытуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл для молекулярно-генетического и биохимического исследования.

Результаты и обсуждение. Обнаружены корреляционные взаимосвязи между носительством генотипа ТТ гена *CLOCK* у пациентов с алкогольной зависимостью и сопутствующей клинической депрессией. Носительство генотипа ТТ гена *CLOCK* предположительно связано с преобладанием следующих симптомов депрессии, которые продемонстрировали статистически значимые различия: снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, — а также с более высоким общим баллом по шкале депрессии MADRS. Установленная ассоциация между геном *CLOCK* и депрессией у лиц с зависимостью от алкоголя может рассматриваться как фактор уязвимости в отношении развития депрессии у пациентов с основным заболеванием — синдромом алкогольной зависимости.

Заключение. Ген *CLOCK* ассоциирован с развитием депрессии у пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя. Для носителей генотипа ТТ гена *CLOCK* (rs1801260) в большей степени, чем для носителей других генотипов, характерны развитие коморбидной депрессии, а также преобладание таких клинических симптомов, как снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, и более высокий общий балл по шкале депрессии MADRS.

Ключевые слова: синдром зависимости от алкоголя; синдром отмены алкоголя; депрессия; *CLOCK*.

Контакты: Илья Сергеевич Ефремов; efremovilya102@gmail.com

Для ссылки: Тулбаева НР, Насырова РФ, Смирнова ДА и др. Клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в период воздержания от его приема. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(5):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-43-48

Clinical and genetic associations of the CLOCK circadian rhythm gene and depressive disorders in patients with alcohol dependence syndrome during the period of alcohol abstinence

Tulbaeva N.R.^{1,3}, Nasyrova R.F.^{2,4}, Smirnova D.A.⁴, Ashurov Z.Sh.^{5,6},
Efremov I.S.¹, Dobrodeeva V.S.², Abdrakhmanova A.E.^{1,3}, Asadullin A.R.¹

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

³Republican Clinical Psychotherapeutic Center, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa;

⁴Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

⁵Republican Specialized Scientific and Practical Center for Narcology, Salar, Uzbekistan;

⁶Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

¹3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ²3, Bekhtereva St., Russia, St. Petersburg 192019, Russia;

³73/3, Rihard Sorge St., Ufa 450075, Russia; ⁴89, Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

⁵1, Orom St., Salar 102147, Tashkent region, Uzbekistan; ⁶2, Farobi St., Tashkent 100109, Uzbekistan

About 20% of patients with depression are diagnosed with alcohol dependence, and alcohol dependent individuals are at a higher risk of developing depression. A number of authors point to the relationship of CLOCK gene activity with both affective disorders and alcohol use/dependence disorders; in particular, variations in the CLOCK gene at the evidence level link to depression and stress.

Objective: to establish clinical and genetic associations of the CLOCK circadian rhythm gene and depressive disorders during the period of abstinence in patients with alcohol dependence syndrome.

Patients and methods. From June 2019 to December 2022, 402 patients (mean age 42.47 ± 7.5 years) were examined, who underwent outpatient follow-up at a narcological dispensary not earlier than 1 month after and not later than 2 months after discharge from the hospital. All patients were diagnosed with middle-stage alcohol dependence syndrome, early remission phase. Depending on the presence of an episode of depression at the time of the examination, the main group (patients with a depressive disorder; $n=128$) and a comparison group (patients without a depressive disorder; $n=274$) were formed. Clinical interviews and psychometric study using the Montgomery–Asberg Depression Scale, were conducted for all the subjects. All subjects provided 10 ml venous blood samples for molecular, genetic and biochemical studies.

Results and discussion. Correlations were found between the carriage of the TT genotype of the CLOCK gene in patients with alcohol dependence and concomitant clinical depression. Carrying the TT genotype of the CLOCK gene is presumably associated with the predominance of the following symptoms of depression, which demonstrated statistically significant differences: loss of appetite, impaired concentration, apathy, as well as with a higher overall score on the MADRS depression scale. The established association between the CLOCK gene and depression in people with alcohol dependence can be considered as a vulnerability factor in relation to the development of depression in patients with the underlying disease – alcohol dependence syndrome.

Conclusion. The CLOCK gene is associated with the development of depression in patients suffering from alcohol dependence. Carriers of the TT genotype of the CLOCK gene (*rs1801260*) to a greater extent than carriers of other genotypes are characterized by the development of comorbid depression, as well as the predominance of such clinical symptoms as loss of appetite, impaired concentration, apathy, and a higher overall score on the MADRS depression scale.

Keywords: alcohol dependence syndrome; alcohol withdrawal syndrome; depression; CLOCK.

Contact: Ilya Sergeevich Efremov; efremovilya102@gmail.com

For reference: Tulbaeva NR, Nasyrova RF, Smirnova DA, et al. Clinical and genetic associations of the CLOCK circadian rhythm gene and depressive disorders in patients with alcohol dependence syndrome during the period of alcohol abstinence. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022;14(5):43–48. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-43-48

Алкогольная зависимость и депрессия вносят существенный вклад в глобальное бремя неинфекционных заболеваний и являются распространенными психическими расстройствами, которые часто встречаются одновременно [1]. Около 20% пациентов с депрессией имеют диагноз зависимости от алкоголя, а лица, зависимые от алкоголя, подвержены более высокому риску развития депрессии и как следствие — обусловленных этим физических и социальных проблем, вызываемых алкогольной зависимостью [2]. Совместное течение заболеваний связано с рядом взаимоотношающихся осложнений, утяжелением течения каждого из заболеваний, повышением риска самоубийства, увеличением финансовой нагрузки [3]. Соответственно, оптимизация усилий по профилактике и лечению коморбидных заболеваний играет решающую роль, а понимание биологических основ и генетической предрасположенности этих рас-

стройств имеет принципиально важное значение в указанном вопросе.

В исследовании И.С. Ефремова и соавт. [4] было обнаружено, что зависимость от алкоголя ассоциирована с нарушением сна, а сам прием алкоголя влияет на циркадный ритм, изменяя его. Исследования С.А. McClung и соавт. [5] также показали, что факторы предпочтения и чувствительности к алкоголю коррелируют с циркадными колебаниями. Цикл сна и бодрствования регулируется при участии циркадных генов, которые были впервые идентифицированы в 1997 г. Joseph Takahashi с использованием скрининга на мутагенез мышей, получавших N-этил-N-нитрозомочевину для идентификации специфических мутаций в ключевых генах, влияющих на суточную активность [6]. Центральную роль в биологической регуляции циркадных ритмов играет белок, кодируемый геном *CLOCK*, и описаны его различные ассоциации [7]. Ряд авторов указывают на взаимосвязь ак-

тивности гена *CLOCK* как с аффективными нарушениями, так и с расстройствами употребления алкоголя и/или зависимости от него; в частности, вариации гена *CLOCK* на доказательном уровне связывают депрессию и стресс [8, 9].

Важным в формировании ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью является период ранней ремиссии, когда наиболее высок риск возобновления употребления алкоголя. Исходя из представленных выше данных ранее проведенных исследований, наличие депрессивной симптоматики и инсомнических нарушений в этот период может повышать риск рецидива. Клинико-генетические ассоциации депрессивных нарушений в период ранней ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью и гена циркадного ритма *CLOCK* недостаточно изучены и не представлены в современной литературе.

Цель исследования – установить клинико-генетические ассоциации гена циркадного ритма *CLOCK* и депрессивных расстройств в период воздержания у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Пациенты и методы. Было проведено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) в период воздержания и с наличием сопутствующих депрессивных нарушений. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол от 27.02.2019 №2).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. **Критерии включения:** наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя»; подписанное добровольное информированное согласие; возраст не младше 18 и не старше 55 лет; не менее месяца состояния подтвержденного воздержания; клинический опрос и лабораторное исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ; референсные значения – 10–71 Ед/л) и суммарного углеводдефицитного трансферрина (CDT; референсные значения – менее 1,3%); отсутствие приема психотропных препаратов на момент обследования. **Критерии невключения:** потребление алкоголя в течение месяца до включения в исследование; наличие зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; наличие объективных причин, затрудняющих вербальный контакт; наличие коморбидной психической патологии: шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20–F29), деменция (F00–F03), умственная отсталость (F70–F79), соматическая патология в стадии декомпенсации; отсутствие состояния подтвержденного воздержания не менее месяца клинически и лабораторно; превышение референсных значений ГГТ и CDT. **Критерии исключения:** отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев невключения.

Характеристика выборки. Обследование пациентов проходило с июня 2019 г. по декабрь 2021 г. Отбор пациентов проводился в соответствии с представленными в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) критериями синдрома зависимости от алкоголя (F10.2). Все пациенты проходили амбулаторное наблюдение в наркологическом диспансере не ранее месяца и не позднее двух месяцев после выписки из стационара, у всех

был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии, фаза ранней ремиссии. Все пациенты сдали лабораторные анализы, подтверждающие состояние трезвости. Пациенты на момент исследования не получали психотропные препараты. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, тяжелой неврологической патологии не выявлено. Скринировано 446 пациентов, 44 не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. Итоговую выборку составили 402 пациента, средний возраст – $42,47 \pm 7,5$ года, из них 94 (23,4%) – женщины, 308 (76,6%) – мужчины, что в целом соответствует распределению по полу в генеральной совокупности страдающих алкогольной зависимостью. Выборку можно считать репрезентативной для обследованной группы населения.

В зависимости от наличия на момент обследования эпизода депрессии была сформирована основная группа (пациенты с депрессивным расстройством) и группа сравнения (пациенты без депрессивного расстройства). Основную группу составили 128 испытуемых, 88 (69%) из которых – лица мужского пола. В группу сравнения были включены 274 пациента, из них 220 (80%) – мужчины. Группы не различались по возрастному составу. Были выявлены различия по половому составу: в группе пациентов с депрессией чаще встречались женщины, нежели мужчины ($\chi^2=6,487$; $p=0,011$). Половых различий в распределении генотипов гена *CLOCK* (rs1801260) выявлено не было.

Методы исследования. При оценке наличия и выраженности депрессивных расстройств мы опирались на клинические признаки в соответствии с критериями МКБ-10 (F32.0–F32.2, F33.0–F33.2), которые для точности ранжирования по тяжести оценивались, помимо метода клинического интервьюирования, по результатам Шкалы Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [10].

У всех испытуемых 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 (ГГТ, CDT) 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 Институт персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, где было продолжено исследование.

Молекулярно-генетическое исследование. Пробоподготовка образцов крови для выделения дедоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществлялась с использованием реагента для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (АмплиСенс®, Россия). Экстракция ДНК проводилась с помощью набора «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®, Россия). Генотипирование по однонуклеотидным вариантам гена *CLOCK* (rs1801260) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании «Синтол» (Россия). Было проведено генетическое обследова-

ние пациентов двух групп: первая группа – пациенты с синдромом зависимости от алкоголя и коморбидной депрессией; вторая группа – пациенты с синдромом зависимости от алкоголя.

Статистическая обработка проводилась с применением программных пакетов Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США, Serial number AXXR902E261711FAN4), Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 22. В качестве метода определения нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Шапиро–Уилка. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 (хи-квадрат Пирсона), при сравнении количественных переменных в нескольких независимых группах – критерий Краскела–Уоллиса. Соответствия распределения частот генотипов изученных локусов согласно равновесию Харди–Вайнберга оценивались при помощи точного теста Фишера.

Таблица 1. Частота встречаемости депрессивного расстройства у носителей различных генотипов гена *CLOCK* (*rs1801260*)

Table 1. Frequency of occurrence of depressive disorder in carriers of different genotypes of the *CLOCK* gene (*rs1801260*)

<i>CLOCK</i> (<i>rs1801260</i>)	Генотипы, n (%)			χ^2	d.f.	p-value
	CC	CT	TT			
Сравнение генотипов	4/21 (19)	44/174 (25)	80/207 (39)	9,446	2	0,009*
TT vs CC, CT	48/195 (25)		80/207 (39)	9,11	1	0,003*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 2. Выраженность депрессивных симптомов у носителей различных генотипов гена *CLOCK* (*rs1801260*)

Table 2. Severity of depressive symptoms in carriers of different genotypes of the *CLOCK* gene (*rs1801260*)

Симптом (вопрос шкалы MADRS)	Генотипы <i>CLOCK</i> (<i>rs1801260</i>), среднее ранговое значение			N	p-value
	CC	CT	TT		
Объективные (видимые) признаки подавленности	171,98	191,5	212,9	5,452140	0,0655
Субъективные признаки подавленности	176,38	192,64	211,49	4,401985	0,1107
Внутреннее напряжение	189,21	192,99	209,9	2,796534	0,2470
Недостаточный сон	189,86	196,31	207,04	1,394133	0,4980
Снижение аппетита	171,5	191,49	212,95	12,26514	0,0022*
Нарушение концентрации внимания	213,88	185,29	213,87	8,288142	0,0159*
Апатия	192,21	184	217,15	11,97251	0,0025*
Утрата способности чувствовать	186,67	193,23	209,95	3,544900	0,1699
Пессимистические мысли	176,05	198,37	206,71	1,794693	0,4077
Суицидальные мысли	206,43	199,23	202,9	0,3264508	0,8494
Общий балл MADRS	168,45	190,32	214,25	5,877384	0,05*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Результаты. При анализе полученных молекулярно-генетических данных мы обнаружили ассоциации между носительством генотипа TT и наличием клинической депрессии. Для носителей генотипа TT в большей степени характерно развитие коморбидной депрессии, чем для носителей других генотипов. Результаты отражены в табл. 1.

Для определения ассоциации выраженности симптомов депрессии и носительства различных генотипов гена *CLOCK* (*rs1801260*) было произведено сравнение выраженности их проявлений по шкале MADRS с применением критерия Краскела–Уоллиса. Результаты представлены в табл. 2.

Обсуждение. Результаты нашего исследования обнаружили корреляционные взаимосвязи между носительством генотипа TT гена *CLOCK* у пациентов с алкогольной зависимостью и сопутствующей клинической депрессией.

Носительство генотипа TT гена *CLOCK* предположительно связано с преобладанием следующих симптомов депрессии, которые продемонстрировали статистически значимые различия: снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, – а также с более высоким общим баллом по шкале MADRS. Известно, что у людей с депрессией часто наблюдается нарушение суточного ритма, а многие физиологические явления, включающие цикл сна-бодрствования и гормональные профили, нарушаются [11]. Важно отметить, что у лиц, имеющих пристрастие к психоактивным веществам, наблюдаются циркадные изменения, например нарушения сна [12]. Ряд исследователей обнаружили доказательство того, что этанол значительно влияет на циркадную регуляцию [4]. Предпочтение и чувствительность к алкоголю также, по-видимому, меняются в зависимости от времени суток [13].

Соответственно, установленная в нашей работе наводящая на размышления ассоциация между геном *CLOCK* и депрессией у лиц с зависимостью от алкоголя может рассматриваться как фактор уязвимости в отношении развития депрессии у пациентов с основным заболеванием – синдромом алкогольной зависимости. Данный вывод тождественен результатам Т. Partonen [14], который показал, что мутации гена *CLOCK* ассоциируются с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, только если они сопутствуют депрессивным расстройствам. В то же время исследование С.В. Forsyth и соавт. [15] демонстрирует новый механизм

гиперпроницаемости кишечника, вызванной алкоголем, и представляет прямые доказательства центральной роли циркадных генов, и прежде всего гена *CLOCK*, в регуляции проницаемости кишечника и развития зависимости от алкоголя, а S. Leclercq и соавт. [2] выявили важное значение нарушений микробиоты, связанных с зависимостью от алкоголя, в развитии депрессии у этих пациентов. I.C. Webb [12], исследуя гены циркадных ритмов, в том числе ген *CLOCK*, обнаружил, что они также экспрессируются в дофаминергических клетках вентральной тегментальной области и в мезолимбических целевых областях, где они могут непосредственно модулировать нейробиологию и поведение, связанные с системой вознаграждения, которая также дисфункциональна при депрессии. Ряд исследователей обнаружили, что эффекты гена *CLOCK* связаны с сезонными колебаниями и стрессом, что дополнительно объясняет механизм, с помощью которого циркадная система может влиять на клиническую картину расстройства настроения [8–10, 16, 17]. В других работах также показано, что варианты гена *CLOCK* могут быть свя-

заны с эффективностью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у пациентов с депрессией [18, 19]. Полученные нами результаты – в контексте обзора имеющейся литературы – позволяют думать о патогенетической, основанной на доказательствах фармакотерапии депрессий и алкогольной зависимости с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, с учетом персонализированных вариаций гена *CLOCK* и нормализации циркадных ритмов.

Заключение. На основании анализа полученных результатов можно сделать вывод, что ген *CLOCK* ассоциирован с развитием депрессии у пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя. Выявлено, что для носителей генотипа ТТ гена *CLOCK* (rs1801260) в большей степени характерно развитие коморбидной депрессии, чем для носителей других генотипов, а также что для носителей генотипа ТТ в большей степени характерны преобладание таких клинических симптомов, как снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия, и более высокий общий балл по шкале депрессии MADRS.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- McHugh RK, Weiss RD. Alcohol use disorder and depressive disorders. *Alcohol Res.* 2019 Jan 1;40(1):arcr.v40.1.01. doi: 10.35946/arcr.v40.1.01. eCollection 2019 Oct 21.
- Leclercq S, Le Roy T, Furgiele S, et al. Gut microbiota-induced changes in β -Hydroxybutyrate metabolism are linked to altered sociability and depression in alcohol use disorder. *Cell Rep.* 2020 Oct 13;33(2):108238. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108238
- Choi KW, Na EJ, Hong JP, et al. Alcohol-induced disinhibition is associated with impulsivity, depression, and suicide attempt: a nationwide community sample of Korean adults. *J Affect Disord.* 2018 Feb;227:323-9. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.001. Epub 2017 Nov 3.
- 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):34-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39 [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, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(5):34-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-34-39 (In Russ.)].
- McClung CA, Sidiropoulou K, Vitaterna M, et al. Regulation of dopaminergic transmission and cocaine reward by the *Clock* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Jun 28;102(26):9377-81. doi: 10.1073/pnas.0503584102. Epub 2005 Jun 20.
- Umemura Y, Koike N, Tsuchiya Y, et al. Circadian key component *CLOCK*/BMAL1 interferes with segmentation clock in mouse embryonic organoids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Jan 4;119(1):e2114083119. doi: 10.1073/pnas.2114083119
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms.* 2003 Feb;18(1):80-90. doi: 10.1177/0748730402239679
- Mendoza J, Vanotti G. Circadian neurogenetics of mood disorders. *Cell Tissue Res.* 2019 Jul;377(1):81-94. doi: 10.1007/s00441-019-03033-7. Epub 2019 May 10.
- Gyorik D, Eszlari N, Gal Z, et al. Every Night and Every Morn: Effect of Variation in *CLOCK* Gene on Depression Depends on Exposure to Early and Recent Stress. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 26;12:687487. doi: 10.3389/fpsy.2021.687487. eCollection 2021.
- Davidson J, Turnbull CD, Strickland R, et al. The Montgomery-Asberg Depression Scale: reliability and validity. *Acta Psychiatr Scand.* 1986 May;73(5):544-8. doi: 10.1111/j.1600-0447.1986.tb02723.x
- Ferrer A, Costas J, Gratacos M, et al. *Clock* gene polygenic risk score and seasonality in major depressive disorder and bipolar disorder. *Genes Brain Behav.* 2020 Nov;19(8):e12683. doi: 10.1111/gbb.12683. Epub 2020 Jul 26.
- Webb IC. Circadian rhythms and substance abuse: chronobiological considerations for the treatment of addiction. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 Feb;19(2):12. doi: 10.1007/s11920-017-0764-z
- Hisler GC, Rothenberger SD, Clark DB, et al. Is there a 24-hour rhythm in alcohol craving and does it vary by sleep/circadian timing? *Chronobiol Int.* 2021 Jan;38(1):109-21. doi: 10.1080/07420528.2020.1838532. Epub 2020 Nov 9.
- Partonen T. Clock genes in human alcohol abuse and comorbid conditions. *Alcohol.* 2015 Jun;49(4):359-65. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.08.013. Epub 2015 Jan 16.
- Forsyth CB, Voigt RM, Burgess HJ, et al. Circadian rhythms, alcohol and gut interactions. *Alcohol.* 2015 Jun;49(4):389-98. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.021. Epub 2014 Nov 14.
- McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsey JR, et al. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS One.* 2012;7(2):e32091. doi: 10.1371/journal.pone.0032091. Epub 2012 Feb 22.
- Gonda X, Petschner P, Eszlari N, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther.* 2019 Feb;194:22-43. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.002. Epub 2018 Sep 4.
- Ma HY, Liu ZF, Xu YF, et al. The association study of *CLOCK* gene polymorphisms with antidepressant effect in Chinese with major depressive disorder. *Per Med.* 2019 Mar;16(2):115-22. doi: 10.2217/pme-2018-0123. Epub 2018 Dec 20.
- Garriock HA, Kraft JB, Shyn SI, et al. A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2010 Jan 15;67(2):133-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.029

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.06.2022/26.08.2022/29.08.2022

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.

Тулбаева Н.Р. <https://orcid.org/0000-0003-4446-1127>
Насырова Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-1874-9434>
Смирнова Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-9591-4918>
Ашуров З.Ш. <https://orcid.org/0000-0002-8322-3482>

Ефремов И.С. <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>
Добродеева В.С. <https://orcid.org/0000-0002-1367-1669>
Абдрахманова А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-8298-8072>
Асадуллин А.Р. <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) УНИВЕРСИТЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 3 КЛИНИКА НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ИМ. А.Я. КОЖЕВНИКОВА

Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова является крупнейшей неврологической клиникой России. В клинике нервных болезней находятся три неврологических отделения, нейрохирургическое отделение с операционным блоком, психотерапевтическое отделение в структуре клиники психосоматической медицины, отделение медицины сна. На базе клиники расположены отделения лучевой диагностики, функциональной диагностики по нейрофизиологии и ультразвуковой диагностики, что позволяет проводить все необходимые исследования неврологическим пациентам как амбулаторно, так и в стационаре.

Стационарное лечение может быть проведено по ОМС, а также по ДМС и платным услугам.

КОНТАКТЫ:
Москва, ул. Россолимо, 11, стр.1
Директор клиники:
д.м.н., профессор Парфенов В.А.
Главный врач:
Рожков Дмитрий Олегович
E-mail: rozhkov_d_o@staff.sechenov.ru

**По вопросам организации
медицинской помощи:**
Единый контакт-центр:
+7 (499) 450-88-89
Регистратура:
+7 (499) 248-63-00

**Направление пациентов по ДМС
и корпоративных клиентов:**
+7 (499)-248-62-88
Заместитель главного врача
по внебюджетной деятельности:
Чернышова Анастасия Михайловна
E-mail:
chernyshova_a_m@staff.sechenov.ru

Больше информации о возможностях лечения в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова на сайте:
<https://sechenovclinic.ru/hospitals/detail.php?id=633>

