

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Ефремов Илья Сергеевич

**КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ В
ПОСТАБСТИНЕНТНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ
ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ С ИНСОМНИЧЕСКИМИ
НАРУШЕНИЯМИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.01.27 – Наркология

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Асадуллин Азат Раилевич

Уфа - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Инсомнические нарушения у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя	15
1.1.1 Инсомнические нарушения: симптом, синдром, нозология	15
1.1.2 Нарушения сна и инициация расстройств потребления алкоголя	17
1.1.3 Инсомнические нарушения и алкогольная зависимость	20
1.2 Биологические основы инсомнических нарушений у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя	23
1.2.1 Нейромедиаторные механизмы инсомнических нарушений	23
1.2.2 Генетические детерминанты инсомнических нарушений	26
1.2.3 Генетические ассоциации генов <i>MTNR1A</i> , <i>MTNR1B</i> , <i>CLOCK</i> , <i>DRD2</i> , <i>HTR2A</i>	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Материал исследования	32
2.2 Методы исследования	35
2.2.1 Психометрический метод	35
2.2.2 Молекулярно-генетическое исследование	38
2.2.3 Статистический метод	39
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	41
3.1 Результаты клинико-психопатологического исследования	41
3.2 Результаты молекулярно-генетического исследования	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	81
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	86
ПРИЛОЖЕНИЯ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Проблемы, связанные со злоупотреблением алкоголем, остаются значимыми для современного здравоохранения. По данным Федеральной службы государственной статистики на конец 2018 года в Российской Федерации на учете в лечебно-профилактических организациях в связи с алкоголизмом и алкогольными психозами наблюдались 1208,6 тысяч человек (823,4 на 100000 человек). В Республике Башкортостан в 2019 году первичная заболеваемость алкоголизмом (на 100000 населения) составила 57,4, при этом в наркологической службе по поводу алкоголизма и алкогольных психозов наблюдалось 890,3 человек на 100000 населения (Статистический сборник «Здоровье населения и деятельность медицинских организаций Республики Башкортостан в 2019 году»).

Со злоупотреблением алкоголем связан ряд тяжелых социальных и экономических последствий. По данным Генеральной прокуратуры Российской Федерации только с января по октябрь 2021 года в Российской Федерации было выявлено 223804 лиц, совершивших преступления в состоянии алкогольного опьянения. Расстройства, связанные со злоупотреблением алкоголем, ассоциированы с рядом значимых медицинских и социальных явлений, суицидальным риском, депрессивными и тревожными нарушениями (Сиволап Ю.П., 2018, 2019, 2021; Егоров А.Ю., 2018, 2021). Потребление алкоголя также взаимосвязано с рядом психических и поведенческих расстройств, а также соматических заболеваний и риском травматизации (World Health Organization, 2018). Группа авторов (Zaridze D. et al., 2014) в крупном проспективном исследовании называют злоупотребление алкоголем одной из главных причин преждевременной смерти у взрослых России.

В связи с описанным выше, актуальным является изучение феноменов, взаимосвязанных с инициацией и тяжестью расстройств, возникающих вследствие злоупотребления алкоголем. К таким феноменам можно отнести инсомнические нарушения, которые встречаются на всех стадиях заболевания, по

различным оценкам, у 40-90% пациентов, страдающих алкогольной зависимостью (Chaudhary N.S. et al., 2015; Angarita G.A. et al., 2016). Инсомнические нарушения в постабстинентном периоде могут рассматриваться как фактор риска рецидива злоупотребления алкоголем (Foster J.H. et al., 1999; Landolt H.P. et al., 2001; Brower K.J. et al., 2015; Arnedt J.T. et al., 2017). Постабстинентный период составляет несколько недель после купирования синдрома отмены алкоголя (Агибалова Т.В. и др., 2014).

Важным звеном патогенеза в развитии инсомнических нарушений является система мелатонина и его предшественников (Hasler B.P. et al., 2015; Thakkar M.M. et al., 2015). В последние годы увеличивается число ассоциативных генетических исследований, изучающих роль носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, кодирующих синтез мелатонина и участников его обмена в развитии нарушений сна и бодрствования (Olsson L. et al., 2011; Park H.J. et al., 2011; Myung W. et al., 2012; Pallesen S. et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования. В мире широко изучаются проблемы взаимосвязи инсомнических нарушений с алкогольной зависимостью (Chaudhary N.S. et al., 2015; Angarita G.A. et al., 2016). Авторы указывают на возможные ассоциации инсомнии и повышенного суицидального риска (Klimkiewicz A. et al., 2012; Chakravorty S. et al., 2014), тревоги (Blumenthal H. et al., 2019) и депрессии (Zhabenko O. et al., 2013). Роль генетического фактора в развитии инсомнических нарушений отражена в многочисленных публикациях (Gehrman P.R. et al., 2011; 2013; Lind M.J. et al., 2016; Madrid-Valero J.J. et al., 2021). К.Ж. Brower и соавторы (2012) указывают на роль гена *PER3* в прогнозировании тяжести инсомнии у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Также ряд исследований освещают клинико-генетические аспекты алкоголизма и инсомнических нарушений, но нет исследований, которые бы затрагивали одновременно оба феномена. А. Jakubczyk и соавторы (2013) на выборке 254 пациентов из Польши с синдромом алкогольной зависимости приходят к выводу, что наличие генотипа СС можно рассматривать как наиболее сильный предиктор рецидива потребления алкоголя. Генотип СС связан с

меньшим количеством рецептором 5-HT_{2A} в нервной системе. Немало работ нацелены на изучение переносчиков серотонина SLC6A4. S. Pallesen и соавторы (2019), изучая натрий-зависимый транспортёр серотонина, который является предшественником мелатонина, выявили, что генотип AA полиморфного варианта rs25531 гена *SLC6A4* ассоциирован с риском бессонницы в группе психически здоровых рабочих. P. Hui и соавторы (2021) указывают на отсутствие ассоциации ОНВ rs140700 гена *SLC6A4* с первичной бессонницей в китайской популяции. P.A. Geoffroy и соавторы (2014) обнаружили, что генотип GG ОНВ rs4446909 гена фермента N-ацетилсеротонин O-метилтрансферазы (ASMT), который ацетирует серотонин до N-ацетилсеротонина связан с большей продолжительностью сна, большей активностью в активные фазы сна в выборке лиц с биполярным аффективным расстройством. H.J. Park и соавторы (2011) установили, что ОНВ гена, кодирующего рецептор мелатонина 1B, ассоциированы с симптомами инсомнии у пациентов с шизофренией. О наличии ассоциации ОНВ rs10830963 этого гена с трудностью поддержания сна сообщили L. Olsson и соавторы (2011). Помимо генов, участвующих в обмене мелатонина, ряд исследователей указывают на роль ОНВ генов циркадных осцилляторов (*CLOCK*, *PER* и др.). Не было обнаружено работ, направленных на изучение клинко-генетических ассоциаций инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью, в частности, роль генов рецепторов серотонина, рецепторов мелатонина, рецепторов дофамина и гена циркадного ритма *CLOCK*.

Цель исследования. Установить клинко-генетические взаимосвязи в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями.

Задачи исследования:

1. Изучить ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости.

2. Определить ассоциации депрессивных нарушений и связанных с ними состояний (тревожных нарушений, суицидального поведения) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

3. Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.

4. Определить клинико-генетические ассоциации между тяжестью синдрома отмены алкоголя и полиморфными вариантами генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями и без таковых в постабстинентном периоде.

5. Изучить ассоциации депрессивных нарушений, тревожных нарушений, суицидального риска и полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями и без таковых в постабстинентном периоде.

Научная новизна исследования. Впервые в сравнительном кросс-секционном исследовании продемонстрированы клинико-генетические ассоциации алкогольной зависимости и носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с алкогольной зависимостью с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых. Впервые установлено, что генетическими маркерами риска суицидального поведения у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, в отличие от пациентов без инсомнических нарушений, является генотип ТТ гена *MTNR1A* (rs34532313), генотип ТТ гена *HTR2A* (rs6313), генотип ТТ гена *CLOCK* (rs1801260). Также впервые показано, что генотип GG гена *MTNR1B* (rs10830963) ассоциирован с депрессивными нарушениями у пациентов с инсомническими нарушениями. Впервые продемонстрирована связь

инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и генотипа GG гена *MTNR1B* (rs10830963), а также связь генотипа TT гена *CLOCK* (rs1801260) с отсутствием инсомнических нарушений в постабстинентном периоде. Впервые показана ассоциация носительства генотипа TT гена *CLOCK* (rs1801260) и судорожных припадков в структуре синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы. Для практической врачебной деятельности имеет значение изучение инсомнических нарушений в постабстинентном периоде в качестве значимого признака для прогнозирования тяжести протекания алкогольной зависимости, тяжести синдрома отмены алкоголя в будущем, риска развития судорожного синдрома в структуре отмены алкоголя и алкогольного делирия, депрессивных нарушений и суицидального поведения. Учет ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) позволяет прогнозировать тяжесть течения алкогольной зависимости и создает возможность в будущем персонализировать терапию больных с алкогольной зависимостью с учетом особенностей клинической картины заболевания.

Вклад автора в проведенное исследование. Материалы, использованные в диссертационной работе, получены в результате исследований, проведенных лично диссертантом. Автор принимал непосредственное участие в составлении дизайна исследования: были определены цели и задачи, объем и методы исследования, проведен анализ актуальной научной литературы по изучаемой проблеме. Автор лично обследовал каждого пациента, участвовавшего в исследовании, проанализировал и отобрал в соответствии с поставленными целями и задачами данные первичной медицинской документации, осуществлял взятие биологического материала для молекулярно-генетических исследований. Лично автором проводилась систематизация результатов проведенного исследования для их дальнейшей статистической обработки, а также

статистическая обработка, интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций. Доля личного участия диссертанта составляет: более 90% - в получении и накоплении научной информации, более 90% - в статистической обработке данных, более 90% - в обобщении, анализе, интерпретации и внедрении результатов.

Методология и методы исследования. Методами исследования стали клинико-психопатологический, психометрический, молекулярно-генетический и статистический методы. Клинико-психопатологический метод включал в себя клиническое интервьюирование пациентов с целью сбора анамнестических сведений, определения клинических симптомов и синдромов.

Объект исследования: инсомнические нарушения в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Предмет исследования: клинико-генетические ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде утяжеляет течение алкогольной зависимости: тяжесть синдрома отмены алкоголя, отягощенность его судорожными припадками и алкогольным делирием.
2. Выраженность депрессивных нарушений в постабстинентном периоде, тревожных нарушений, частота встречаемости суицидального поведения в анамнезе выше у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.
3. Инсомнические нарушения в постабстинентном периоде у пациентов с алкогольной зависимостью ассоциированы с полиморфными вариантами генов *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260).
4. Имеются различия в клинико-генетических ассоциациях течения синдрома отмены алкоголя в зависимости от наличия инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

5. Имеются различия в клинико-генетических ассоциациях депрессивных нарушений, суицидальных мыслей и поведения, тревожных нарушений для пациентов с алкогольной зависимостью и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность клинической части исследования обосновывается выбором оптимальных критериев включения в исследование, использованием валидных психометрических методов, используемых в медико-биологической науке, позволяющих минимизировать методологические неточности, а также объемом исследуемой выборки. Достоверность молекулярно-генетической части настоящей работы основана на достаточном объеме биологического материала, исследованном на оборудовании, которое соответствует международным стандартам и имеет необходимую сертификацию на территории Российской Федерации.

Результаты диссертационного исследования 8 раз представлялись в виде устных докладов на профильных конференциях и конгрессах, в том числе с международным участием, среди которых: 5-я межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием для специалистов сферы охраны психического здоровья «Современные направления в психиатрии», г. Волгоград, 23-24 мая 2019 г.; научно-практическая конференция «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход», г. Санкт-Петербург, 30-31 мая 2019 г.; межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Психиатрическая помощь в условиях пандемии коронавирусной инфекции», г. Уфа, 23 сентября, 2020 г.; региональная научно-практическая конференция «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход», 19 ноября 2020 г., Санкт-Петербург-Уфа; XVII съезд психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности

психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование Ефремова И.С., изучающее клинико-генетические взаимосвязи в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями, а именно: носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) и тяжести клинической картины синдрома отмены алкоголя, наличия и выраженности депрессивных нарушений, тревожных нарушений в постабстинентном периоде, суицидальных мыслей и поведения в анамнезе, соответствует шифру специальности 14.01.27. – «Наркология» и областям исследования: п. №1 «Биологические основы зависимости от психоактивных веществ», «генетика алкоголизма и наркоманий; п. № 2 «Клиника алкоголизма, наркоманий и токсикоманий».

Научные публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, входящих в перечень ВАК, и 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

Научные публикации в журналах, входящих в перечень ВАК:

1. **Ефремов И.С.** и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – №. 5. – С. 34-39. (Scopus)
2. **Ефремов И.С.** и др. Расстройства сна и алкогольная зависимость / А.Р. Асадуллин, И.С. Ефремов // Вопросы наркологии. – 2019. – № 8. – С. 44-44.
3. **Ефремов И.С.** и др. Алкоголь и нарушения сна / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин, Р.Ф. Насырова [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 3. – С. 27-34.
4. **Ефремов И.С.** и др. Ассоциация депрессивных расстройств, сопровождающихся нарушением сна, и тяжести клинической картины

алкогольной зависимости / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, Р.Ф. Насырова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 8. – С. 19-27.

5. **Ефремов И.С.** и др. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, **И.С. Ефремов** [и др.] // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 66-75.

6. **Ефремов И.С.** и др. Исследование ассоциации суицидального поведения и расстройств сна у людей с алкогольной зависимостью / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин, Р.Ф. Насырова [и др.] // Неврологический вестник. - 2020. - Т. 52, № 2. - С. 63-66.

Другие научные публикации:

7. **Efremov I. S.** et al. Association of alcohol withdrawal severity with MTNR1A (rs34532313) and MTNR1B (rs10830963) genes polymorphisms // Personalized Psychiatry and Neurology. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 111-116.

8. **Ефремов И.С.** и др. Особенности суицидального поведения у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью с расстройствами сна и без / **И.С. Ефремов**, Э.А. Ахметова // Материалы V конференции для специалистов сферы охраны психического здоровья (23-24 мая 2019 г., Волгоград). – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2019. – С. 21-23.

9. **Ефремов И.С.** и др. Алкоголь и нарушение сна / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, **И.С. Ефремов**, В.Р. Башаров // Психотерапевтическая помощь. Достижения, задачи и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции (7-9 июня 2019 г., Уфа). – Уфа, 2019. – С. 47-48.

10. **Ефремов И.С.** и др. Поиск ассоциаций между депрессивными проявлениями и качеством сна у лиц с алкогольной зависимостью / **И.С. Ефремов**, Р.Ф. Насырова, В.Л. Юлдашев [и др.] // Психическое здоровье семьи в современном мире: сборник тезисов III Российской конференции с международным участием (24-25 октября 2019 г., Томск) / под ред. Н.А. Бохана,

А.В. Семке, Е.В. Гуткевич. – Томск: Отдел полиграфии Томского ЦНТИ, 2019. – С. 115-117.

11. **Ефремов И.С.** и др. Исследование взаимосвязи суицидального поведения и выраженности депрессии у лиц, страдающих алкогольной зависимостью / **И.С. Ефремов** // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № S1. – С. 1566-1570.

12. **Ефремов И.С.** и др. Роль некоторых социальных факторов в суицидальном поведении у лиц, страдающих алкогольной зависимостью / **И.С. Ефремов**, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова // Биология ватиббиётмуаммолари. – 2019. - № 4-1 (114): Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы психиатрии, медицинской психологии и суицидологии: современная практика и направления развития» (17–18 октября 2019 г., Самарканд (Узбекистан)). – С. 29-30.

13. **Ефремов И.С.** Нарушения сна у лиц с синдромом зависимости от алкоголя / **И.С. Ефремов** // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов (10-11 октября 2019 г., Рязань). – Рязань, 2019. – С. 163-165.

14. **Ефремов И.С.** и др. Ассоциация тяжести синдрома отмены алкоголя с полиморфными вариантами генов рецепторов мелатонина MTNR1A (rs34532313), MTNR1B (rs10830963): [Электронный ресурс] / И.С. Ефремов, Р.Ф. Насырова, Д.Р. Тухватуллина, А.Р. Асадуллин // Тезисы XVII съезда психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15–18 мая 2021 г., Санкт-Петербург) / под общ. ред. Н.Г. Незнанова. — СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021. –Режим доступа: www.psychiatr.ru/events/833

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в лечебной практике наркологических учреждений Республики Башкортостан, а также включены в

учебные планы и методические рекомендации подготовки кадров по специальностям «психиатрия», «психиатрия - наркология» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста. Состоит из: введения; главы, включающей обзор литературы; главы, включающей описание материалов и методов исследования; главы с результатами собственных исследований; заключения; выводов; практических рекомендаций; списка сокращений и условных обозначений; списка использованной литературы, включающего 195 источников, из них 12 отечественных и 183 зарубежных. Работа содержит 39 таблиц, 20 рисунков и 7 приложений.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Инсомнические нарушения у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

1.1.1 Инсомнические нарушения: симптом, синдром, нозология

Инсомнические нарушения встречаются на всех стадиях заболевания более чем у половины пациентов, страдающих алкогольной зависимостью (по различным оценкам от 40 до 90%) (Magnée E.H.B. et al., 2015; Perney P. et al, 2015; Chaudhary N.S. et al., 2015; Angarita G.A. et al., 2016; Gortney J.S. et al., 2016; Perney P. et al., 2018). На настоящий момент в научной литературе нет единого определения инсомнических нарушений. Наиболее часто в медицинских публикациях (Курасов Е.С. и др., 2012; Менделевич В.Д., 2016) в рамках указанного понятия рассматривается синдром инсомнии (инсомнический синдром, диссомния, диссомнические нарушения), включающий в себя следующие симптомы: трудности засыпания, трудности поддержания сна, раннее пробуждение, а также дневную дисфункцию, связанную с сонливостью (Patel D. et al., 2018; Riemann D. et al., 2020, и др.). Наиболее близким понятием в русском языковом пространстве является бессонница, которую можно определить, как клинический синдром, характеризующийся наличием жалоб на нарушения ночного сна, куда можно отнести трудности засыпания, поддержания сна или раннее пробуждение, а также последующую дневную сонливость, при условии, что отсутствуют внешние факторы, препятствующие процессу сна (Полуэктов М.Г. и др., 2016).

Инсомнические нарушения (инсомния) входят в более обобщенное понятие нарушений сна, которое представляет собой широкую категорию расстройств, связанных с процессом сна, включающую в себя следующие основные группы (утверждена Конференцией Российского общества сомнологов 04.03.2017 г.): инсомния (инсомнические нарушения, бессонница); нарушения дыхания во сне;

гиперсомнии центрального происхождения; парасомнии; нарушения движений во сне; другие нарушения сна, не входящие в перечисленные группы; соматические и неврологические расстройства, связанные со сном.

Международные классификации болезней 10 пересмотра нарушения сна присутствуют в рубрике «G47 Расстройства сна»: бессонница, гиперсомния, нарушения цикличности сна и бодрствования, апноэ во сне, нарколепсия и катаlepsия, другие нарушения сна (синдром Клейне-Левина), нарушение сна неуточненное, - а также в рубрике «F51 Расстройства сна неорганической этиологии»: бессонница неорганической этиологии, сонливость (гиперсомния) неорганической этиологии, расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии, снохождение (сомнамбулизм), ужасы во время сна (ночные ужасы), кошмары, а также другие и неуточненные расстройства сна неорганической этиологии. Рубрика F51 подразумевает, что нарушения сна имеют преимущественно эмоциональные причины, а также являются одним из главных симптомов в клинической картине болезни. В большем количестве случаев нарушение сна рассматривается в структуре других расстройств заболеваний (Riemann D. et al., 2003).

По данным авторов, инсомния является одним из наиболее распространённых типов нарушений сна (Fund N. et al., 2020). Инсомния может рассматриваться как независимое расстройство, а также как изолированный симптом или синдром, связанный с другими соматическими или психическими расстройствами, или непосредственно вызванный ими (Riemann D. et al., 2017).

В работы мы рассматриваем инсомнические расстройства как инсомнию или инсомнический синдром, включающий уже указанные выше симптомы: трудности засыпания, поддержания сна, раннее пробуждение, а также последующую дневную дисфункцию, связанную с сонливостью.

1.1.2 Нарушения сна и инициация расстройств потребления алкоголя

Многочисленные публикации показывают наличие двунаправленных взаимосвязей инсомнических нарушений и болезней, связанных с потреблением алкоголя как в детском и подростковом возрасте, так и во взрослой популяции (Siomos K.E. et al., 2010; Lee H.K., 2010; Pieters, S. et al., 2010; Canham S.L. et al., 2015; Skarupke C. et al., 2017; Fortuna L.R. et al., 2018; Blumenthal H. et al., 2019).

Ряд исследователей находят подтверждения тому, что наличие инсомнических нарушений увеличивают дальнейший риск потребления алкоголя и расстройств, связанных с приемом алкоголя. Т. Т. Nguyen Louie et al. (2018) в проспективном исследовании изучали взаимосвязь нарушений сна в 12-14 летнем возрасте с дальнейшим риском злоупотребления алкоголем, табаком и каннабиноидами. Авторы приходят к выводу, что нарушения цикла сон-бодрствование и дневная сонливость увеличивали риск употребления всех веществ в течение всей жизни, а вечерний хронотип (позднее засыпание) предсказывал более низкий риск потребления табака, и более высокий риск употребления алкоголя и каннабиноидов на протяжении всей жизни. В проспективном исследовании (Miller M.B. et al., 2017), проведенном в Род-Айленде (США), авторы, обследовав 829 учащихся средней школы, обнаружили, что недостаточная продолжительность сна, а также дневная сонливость ассоциированы с повышенным риском злоупотребления алкоголем через 4 года после начала исследования, вне зависимости от пола и возраста испытуемого на момент включения в исследование. Группа ученых из Питтсбургского университета (США, штат Пенсильвания) (Hasler B.P. et al., 2016) в течение 30-ти лет наблюдали выборку из 707 детей, начиная с 9-13 летнего возраста. На первом срезе авторы оценивали беспокойный сон и переменное время сна, при последующих посещениях (не менее 7) проводилось обследование лиц на употребление алкоголя, каннабиноидов и кокаина. Было обнаружено, что беспокойный сон на исходном уровне достоверно предсказал более ранний возраст начала употребления алкоголя и каннабиноидов. Нерегулярное время сна

на исходном уровне достоверно предсказывало более ранний возраст начала расстройства, связанного с употреблением алкоголя. В другом исследовании эти же авторы (Hasler B.P. et al., 2014) на выборке из 696 подростков (в возрасте от 12 до 19 лет) определили, что при наличии расстройств, связанных с потреблением алкоголя в начале исследования, также были более выражены жалобы на бессонницу, сонливость и нестабильную продолжительность сна в будние и выходные дни (жалобы отмечались также спустя 3-5 лет с начала исследования). В крупном популяционном исследовании, проведенном в Норвегии (Sivertsen B. et al., 2015) на выборке, включившей 9328 молодых людей (16-19 лет), авторы определили, что инсомния и недостаточная продолжительность сна ассоциированы с высоким риском злоупотребления алкоголем, вне зависимости от социально-демографических факторов. Похожие выводы получили ученые, проводившие срез популяции китайских подростков (Chen H. et al., 2017), определив, что ночной сон продолжительностью менее 6 часов в выходные дни и менее 7 часов в будни, связан с более высоким риском приема этанола.

Также немало работ показывают, что потребление алкоголя является фактором риска развития инсомнических нарушений. К такому выводу приходят ученые из Португалии, изучив выборку, включающую более шести тысяч подростков из Португалии (Amaral M.O.P. et al., 2013). Группа исследователей из Японии (Morioka H. et al., 2013) в крупном популяционном исследовании, включившим 98867 подростков показали, что распространенность инсомнических нарушений взаимосвязана со сроком давности и количеством употребленного алкоголя за последние 30 дней.

Немало работ находят указанные взаимосвязи во взрослой популяции. В крупном исследовании финских рабочих 40-60 лет (Хельсинки, Финляндия), группа исследователей (Naario P. et al., 2013) выполнили два поперечных среза с интервалом в 5-7 лет и определили, что инсомнические нарушения, выявленные на первом срезе, связаны с расстройствами, вызванными приемом алкоголя в последующем. I. Porović et al. (2013) также указывают на наличие ассоциации между употреблением алкоголя и инсомническими нарушениями, взаимосвязь, по

мнению авторов, имеет прямой характер, не зависит от наличия других психических заболеваний.

Отдельно рассматривается употребление алкоголя здоровыми людьми в качестве снотворного средства при наличии проблем с засыпанием, что может приводить к расстройствам, связанным с потреблением алкоголя (Escobar-Córdoba F. et al., 2009; Arnedt J.T., 2017; Roehrs T. et al., 2018). Снотворный эффект, вызываемый приемом этилового спирта, впервые описал Н. Клейтман в 1939 г., связан с влиянием этанола на глутаматную, ГАМК-ергическую передачу, а также воздействием на аденозиновые рецепторы, нивелируется в течение 3-6 дней вследствие адаптации (Полуэктов М.Г. и др., 2015; van Schrojenstein Lantman M. et al., 2017). Группа ученых из США (Goodhines, P.A. et al., 2019) в поперечном срезе студентов обнаружили, что около 25% участников использовали алкоголь, каннабиноиды или безрецептурные препараты с целью уснуть. Также авторы обнаружили, что респонденты, использующие указанные средства для сна чаще употребляли алкоголь, а также чаще испытывали негативные последствия употребления алкоголя. В клиническом эксперименте исследователи (Roehrs T. et al., 2018) давали в течение 6 суток двум группам испытуемых либо этанол в дозе 0,2 г на килограмм массы тела, либо плацебо с аналогичными органолептическими свойствами. В последующем, в течение недели испытуемые могли регулировать дозу потребляемого алкоголя, не зная, потребляют они алкоголь или плацебо. Было выявлено, что участники, получавшие этанол, в последующем с большей вероятностью наращивали его дозу. В недавнем исследовании (Miller M.B. et al., 2021), посвященном ассоциации потребления алкоголя и качества сна обнаружили, что потребление алкоголя с сомногенной целью у лиц с инсомнией не приводило к повышению качества сна по результатам актиграфии, но приводило к повышению субъективной эффективности сна.

Таким образом, можно сделать вывод, что инсомнические нарушения взаимосвязаны с инициацией употребления алкоголя, которое, в свою очередь, также приводит к развитию инсомнических нарушений. Нет единого мнения по

поводу первичности одного или другого феномена, лишь нет сомнений в их взаимосвязи друг с другом.

1.1.3 Инсомнические нарушения и алкогольная зависимость

Инсомнические нарушения и расстройства, связанные с употреблением алкоголя, взаимосвязаны двунаправленной связью, при этом трудно сказать какой из феноменов является первичным: инсомнические нарушения могут рассматриваться как причина употребления алкоголя, так и его последствия (Krystal A.D., 2012; Chakravorty S. et al., 2014; Canham S.L. et al., 2015). В исследовании лиц с сформированной алкогольной зависимостью также описывается некий порочный круг (Thakkar M.M. et.al., 2015): регулярный прием алкоголя нарушает сон, что, в свою очередь, может способствовать дальнейшему употреблению алкоголя.

В период активного употребления алкоголя сон носит волнообразный характер, когда периоды сна чередуются с периодами активного принятия этанола. При этом сон характеризуется низким качеством и быстрым засыпанием (Полуэктов М.Г. и др., 2015). В период активного потребления алкоголя может снижаться латентность сна, что, скорее всего, связано с активацией дофаминовой и других систем мозга (Koob G.F. et al., 2020). По другим данным латентность сна увеличивается в периоды потребления алкоголя, во время острой абстиненции и в период после острого синдрома отмены (Angarita G.A. et al., 2016). При прекращении активного потребления алкоголя нарастает бессонница, сон становится поверхностным, что, по данным авторов, может продолжаться длительное время, в течение нескольких месяцев после становления ремиссии. Среди других проявлений нарушения сна авторы выделяют уменьшение общего времени сна, особенно, в абстинентный период. Кроме того, пациенты, находящиеся в состоянии абстиненции и испытывающие трудности с засыпанием, подвержены более высокому риску возобновления потребления алкоголя. То же верно и для алкогольной зависимости в стадии ремиссии, при которой

инсомнические нарушения могут способствовать возобновлению активного потребления алкоголя (Brower K.J., 2015; Perney P. et al., 2015).

M.B. Miller et al. (2017) рассматривают терапию инсомнических нарушений в качестве значимого метода профилактики алкогольной зависимости и указывают на взаимосвязь выраженности инсомнических нарушений и дозы потребляемого алкоголя. При этом в другой своей работе (Miller M.B. et al., 2017) те же авторы приходят к выводу, коррекция инсомнии не снижает риск рецидива алкоголизма. Некоторые авторы указывают на трудности коррекции инсомнических расстройств. Так, коллектив исследователей (Brooks A.T. et al., 2020) на выборке из 124 пациентов показывают, что в процессе лечения алкогольной зависимости были достигнуты несущественные улучшения качества сна. Также указывают (He S. et al., 2019) на положительную взаимосвязь выраженности симптомов бессонницы и усиления влечения к алкоголю на 8-й неделе соблюдения режима трезвости, что может рассматриваться как фактор риска рецидива активного потребления алкоголя. Авторы (Kolla B.P. et al., 2015) приводят данные о том, что одной из частых причин рецидива алкоголизма у поступающих в стационар пациентов является употребление алкоголя в качестве снотворного. J.T. Arnedt (2017) тоже связывает бессонницу с риском инициации потребления психоактивных веществ, а также с повышением вероятности рецидива активного потребления алкоголя. В пользу рассмотрения инсомнических нарушений в качестве фактора риска возобновления активного употребления алкоголя также говорят исследования, которые указывают, что изменение фаз сна (укорочение фазы медленного сна, ускорение чередования), большая частота движения глаз во время сна, увеличенное время засыпания способствуют обострению заболевания (Haario P. et al., 2013; Fortuna L.R. et al., 2018; Zaki N.F.W. et al., 2018).

По данным авторов (Hartwell E. et al., 2015; Ko S. et al., 2017) выраженность инсомнических нарушений у пациентов с алкогольной зависимостью взаимосвязана с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости. S.Y. Park et al. (2015) исследовали взаимосвязь качества сна и потребления алкоголя у

234 мужчин и 159 женщин и выявили, что более высокие показатели шкалы AUDIT были связаны с низким субъективным качеством сна, более низкой продолжительностью сна, нарушением сна и дневной дисфункцией. M. R. Dolsen и A.G. Harvey (2017) при исследовании участников 96 программ лечения зависимостей в 11 городах США указывают, что инсомния и гиперсомния связаны с более высокой частотой потребления психоактивных веществ (в том числе алкоголя).

K.J. Brower et al. (2010) указывают, что инсомния, связанная с синдромом отмены алкоголя, является распространенным симптомом среди зависимых от алкоголя взрослых и связана с возрастом формирования алкогольной зависимости и продолжительностью самого тяжелого периода употребления алкоголя. G.R. Wallen et al. (2014) предполагают, что тяжесть нарушения сна у пациентов с алкогольной зависимостью может быть связана с длительностью и интенсивностью потребления алкогольных напитков. Sharma R. et al. (2021) в эксперименте обнаружили, что у крыс в абстинентном состоянии проявляется значительное снижение количества и качества сна при значительном увеличении количества медленного сна с сопутствующим снижением длительности сна, количество времени, проведенное в бодрствовании в течение темного (активного) периода отмены алкоголя.

Проблемы со сном ассоциированы с рядом важных клинических и социальных аспектов алкогольной зависимости. N.S. Chaudhary et al. (2015) приводят данные о том, что, в отличие от лиц без нарушения сна, у лиц с умеренными или выраженными нарушениями сна чаще наблюдались проблемы, связанные с трудоустройством, а также чаще имели место внутрисемейные конфликты. E.H. Magnée et al. (2015) указывают на прямую взаимосвязь снижения качества жизни и выраженности нарушений сна в выборке лиц с химическими зависимостями.

C. Samsonsen et al. (2018) выделяют проблемы со сном, как один из возможных триггеров, способствующих развитию судорожного синдрома в период развития синдрома отмены алкоголя. B.P. Kolla et al. (2011) указывают на

негативное влияние инсомнических нарушений на когнитивные способности, фон настроения, а также включенность пациента в терапевтический процесс. N. Zhabenko et al. (2012), исследовав 302 человека с алкогольной зависимостью в Польше, пришли к выводу, что инсомния ассоциирована с проблемами с физическим здоровьем. L.J. Smith et al. (2018) установили, что наличие нарушений сна усиливало связь между тяжестью потребления алкоголя и тяжестью посттравматического стресса у пожарных (n=639). M.R. Nadorff et al. (2014) в исследовании ассоциации суицидального поведения и потребления алкоголя среди студентов, указывают на важную роль инсомнии в опосредовании взаимосвязи указанных феноменов.

В качестве клинически значимого коррелята инсомнических нарушений у пациентов с алкогольной зависимостью ряд авторов указывают суицидальное поведение (Klimkiewicz A. et al., 2012; Chakravorty S. et al., 2014; Bernert R.A. et al., 2015; Sung Y. et al., 2016). Приводятся данные (Brower K.J., 2015) о взаимосвязи инсомнических нарушений и риска рецидива активного потребления алкоголя с риском возникновения суицидальных мыслей. Коллектив авторов из Кореи (Kim J.I. et al., 2014) показывают наличие ассоциации расстройств, связанных с приемом алкоголя и инсомнических нарушений, которые косвенно и прямо опосредуют взаимосвязь между ПТСР на выборке 7190 корейских пожарных.

1.2 Биологические основы инсомнических нарушений у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

1.2.1 Нейромедиаторные механизмы инсомнических нарушений

В научной литературе (Eban-Rothschild A. et al., 2018; Klose M.K. et al., 2021; Ong H.S. et al., 2021; Piltz S.H. et al., 2021) выделяют два взаимосвязанных процесса, участвующих в регуляции сна и бодрствования: 1) гомеостатический драйв (гомеостатический процесс, драйв сна, sleep drive, Process S),

преобладающий во время бодрствования и менее активный в период сна; 2) циркадный драйв (циркадный процесс, драйв бодрствования, wake drive, Process C), который регулируется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, которое зависит от внешней световой стимуляции органа зрения и является центральным звеном цикла сон-бодрствование. Одна из основных ролей в регуляции циркадного ритма принадлежит мелатонину, вырабатываемому в пинеальных клетках шишковидной железы, активность выработки которого, в свою очередь, также зависит от внешней световой стимуляции, начинается преимущественно при заходе солнца и достигает своего пика приблизительно к середине ночи (Hasler B.P. et al., 2015; Thakkar M.M. et al., 2015; Bourin M., 2021; Costanzi E. et al., 2021). Основными регуляторами гомеостатического драйва M.M. Thakkar et al. (2015) называют аденозин, оксид азота (NO), простагландин D2 (PGD2) и цитокины, указывая при этом, что основная роль принадлежит аденозину. Однако дальнейшие исследования (Saper C.B. et al., 2017) показывают важную роль в регуляции цикла сна-бодрствования гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и нейротрансмиссии глутамата (NMDA). A. Eban-Rothschild et al. (2018) также указывают на роль норадреналина, дофамина, серотонина, гистамина и других нейротрансмиттеров.

Описывая механизмы влияния алкоголя на сон (Полуэктов М.Г. и др., 2015) указывают на то, что эффекты, оказываемые этиловым спиртом на головной мозг, опосредованы улучшением ГАМК-ергической и ингибированием глутаматергической нейромедиации. Также авторы приводят сведения о том, что этанол взаимодействует с аденозиновыми рецепторами, ускоряет синтез и ингибирует обратный захват аденозина, который в норме участвует в регуляции цикла сон-бодрствование.

Аденозин участвует в патофизиологии как нарушений сна, так и хронического употребления алкоголя. Прием алкоголя вызывает повышение уровня внеклеточного аденозина в некоторых областях мозга, что приводит к усилению торможения. В последующем происходит нивелирование снотворного эффекта этанола при сохранении стимулирующих эффектов (Martindale S.L. et al.,

2017), реализуемых за счет повышенного связывания глутамата с NMDA рецепторами (Colrain I.M. et al., 2014; Jesse S. et al., 2017).

R. Guo et al. (2016) указывают на возможную роль оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник в опосредовании некоторых негативных последствий хронического употребления алкоголя для сна и циркадных ритмов, вызванных воздействием этилового спирта на отдельные звенья, а именно, изменения уровня кортикотропин-рилизинг гормона и вазопрессина, а также снижения экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса.

Важную роль в формировании алкогольной зависимости играет также изменение секреции мелатонина (в частности, повышение его уровня в дневное время) (Martindale S.L. et al., 2017).

В ряде исследований (Al-Ghoul W.M. et al., 1998; Emet M. et al., 2016; Benleulmi-Chaachoua A. et al., 2018) отражается важная роль нарушений циркадных ритмов, связанных с обменом мелатонина в развитии проблем, связанных с употреблением алкоголя. Кроме того, ряд авторов (Geller I., 1971; Burke L.P. et al., 1974; Peres R. et al., 2011; Rosenwasser A.M., 2015; Özdem M. et al., 2017) в исследованиях на биологических моделях показывают, что количество мелатонина и терапевтическое воздействие на рецепторы мелатонина могут быть значимы в лечении алкогольной зависимости и профилактике рецидивов. Другой коллектив ученых также (Vengeliene V. et al., 2015) указывает на взаимосвязь употребления алкоголя и нарушения циркадных ритмов и профиля синтеза мелатонина в экспериментальных моделях на крысах и исследованиях на людях, которые могут сохраняться длительное время после достижения ремиссии алкогольной зависимости. Исследователи (Onaolapo O.J. et al., 2018) также приводят данные о возможном участии мелатонина в развитии аддикций вследствие взаимодействия мелатониновой системы и действия дофамина на рецепторы.

1.2.2 Генетические детерминанты инсомнических нарушений

Ряд работ исследуют генетические механизмы инсомнии в общей популяции. На настоящий момент имеется несколько крупных обзоров, исследующих генетические маркеры инсомнии (Lind M.J. et al., 2016; Gehrman, P.R. et al., 2011; 2013). Работ, направленных на изучение генетических предпосылок инсомнических нарушений у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном периоде, среди изученных источников найдено не было. В научной среде присутствует немало работ, изучающих генетические детерминанты инсомнических нарушений в целом. Рассмотрим те из них, которые касаются обмена мелатонина и его предшественников.

Ряд работ исследуют взаимосвязь указанных феноменов с генами, участвующими в синтезе и переносе серотонина, который является молекулой – предшественником мелатонина. Коллектив авторов из Польши (Jakubczyk A. et al., 2013) на выборке 254 пациентов с синдромом алкогольной зависимости в Варшаве, показали, что наличие генотипа CC гена *HTR2A* (полиморфизм T102C) можно рассматривать как наиболее сильный предиктор рецидива злоупотребления алкоголем. В качестве механизма указанной закономерности авторы считают, что генотип CC связан с меньшим количеством рецептором 5-HT_{2A} в нервной системе. Коллектив авторов (Badamasi I.M. et al., 2019) указывают на взаимосвязь генотипа CC rs6313 в гене *HTR2A* с эффектом антидепрессивной терапии инсомнии у пациентов с большим депрессивным расстройством.

Немало работ нацелены на изучение переносчиков серотонина. S. Pallesen et al. (2019), изучая натрий-зависимый транспортёр серотонина, выявили, что генотип AA варианта rs25531 гена *SLC6A4* ассоциирован с риском бессонницы в группе психически здоровых рабочих. Есть указания (Hui P. et al., 2021) на отсутствие ассоциации rs140700 гена *SLC6A4* с первичной бессонницей в китайской популяции. В исследовании (Seneviratne C. et al., 2009) группы лиц европейского происхождения (n=275) с синдромом зависимости от алкоголя

авторы выявили, что носители аллеля G в rs1042173 гена *SLC6A4* были ассоциированы с более низкой интенсивностью потребления алкоголя, по сравнению с носителями генотипа TT.

В изучении генетических предпосылок инсомнии, синдрома зависимости от алкоголя и депрессии, ряд исследований (Park H.J. et al, 2011) описывают варианты генов фермента триптофан-гидроксилазы, участвующих в синтезе серотонина, который, в свою очередь, является предшественником мелатонина. По данным W. Myung et al. (2012), изучавшим генетические аспекты депрессивных симптомов у 241 пациента из Кореи, гаплотип GGCCGGGC в первом гаплотическом блоке гаплотипа *TPHI* значительно связан с умеренной инсомнией (middle insomnia) при депрессивном эпизоде. Ряд исследователей (Klimkiewicz A., 2011; Zupanc T. et al., 2011) указывают на суицидальный риск при потреблении алкоголя у носителей генотипа TT в rs1386483 гена *TPH-2*. A. Plemenitaš et al. (2015) изучали роль однонуклеотидных вариантов гена *TPH-2* и их гаплотипов в алкогольной зависимости. Авторы исследовали выборку, в которую вошли 201 пациент с синдромом зависимости от алкоголя, и выявили следующие генетические особенности: rs1843809 был связан с депрессивными и агрессивными чертами, rs4290270 - с депрессивными и тревожными чертами и rs4570625 - с агрессивными чертами. Варианты гена *TPH-1*, продукт которого ограничивает скорость синтеза серотонина, может быть связан с депрессией (Gizatullin R. et al., 2006). Также закономерность обнаружили P. Zill et al. (2004), исследовав выборку, включающую 300 пациентов с депрессией, исследовав 10 вариантов гена *TPH-2*, и выявили статистически значимую связь депрессии с rs1386494.

Ряд исследователей находят взаимосвязь между нарушениями сна и вариантами гена Арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (*AANAT*) – фермента, также участвующего в синтезе мелатонина. H. Nohjoh et al. (2003) указывают на взаимосвязь варианте гена *AANAT* rs28936679 с задержкой фаз сна у японцев, однако группа ученых из Бразилии (Pereira D.S. et al., 2007) пишут об его отсутствие в выборке бразильцев.

P.A. Geoffroy et al. (2014) обнаружили, что генотип GG (rs4446909) гена фермента N-ацетилсеротонин O-метилтрансферазы (*ASMT*), который ацетирует серотонин до N-ацетилсеротонина связан с большей продолжительностью сна, большей активностью в активные фазы сна в выборке лиц с биполярным аффективным расстройством. H.J. Park et al. (2011) установили, что ОНВ гена, кодирующего рецептор мелатонина 1B, ассоциированы с симптомами инсомнии у пациентов с шизофренией. О наличии ассоциации ОНВ rs10830963 этого же гена с трудностью поддержания сна сообщили L. Olsson et al. (2011).

Помимо генов, участвующих в обмене мелатонина, ряд исследователей указывают на роль ОНВ генов циркадных осцилляторов (*CLOCK*, *PER* и др.) (Семенова Н.В. и др., 2017; Serretti A. et al., 2003; Brower K.J. et al., 2012).

1.2.3 Генетические ассоциации генов *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*, *HTR2A*

MTNR1A – ген рецептора мелатонина 1A. Этот ген кодирует одну из двух высокоаффинных форм рецептора мелатонина, основного гормона, секретируемого шишковидной железой. Этот рецептор представляет собой связанный с G-белком, 7-трансмембранный рецептор, который отвечает за эффекты мелатонина на циркадный ритм млекопитающих и репродуктивные изменения, на которые влияет продолжительность дня. Рецептор представляет собой интегральный мембранный белок, который легко обнаруживается и локализуется в двух определенных областях мозга. Гипоталамическое супрахиазматическое ядро, по-видимому, участвует в циркадном ритме, в то время как гипофизарный *pars tuberalis* может быть ответственным за репродуктивные эффекты мелатонина (Slaugenhaupt S.A. et al., 1995; RefSeq, 2008).

Авторы указывают на ассоциации гена *MTNR1A* с кальциевым нефролитиазом (Esposito T. et al., 2012), раком полости рта (Lin F.Y. et al., 2015), поликистозом яичников (Li C. et al., 2011), гепатоцеллюлярной карциномой (Su

S.C. et al., 2017). Генетические полиморфизмы rs2119882 в *MTNR1A* и rs10830963 в *MTNR1B* связаны с повышенным риском развития GDM и инсулинорезистентности у женщин (Li C. et al., 2013).

MTNR1B – ген кодирует одну из двух высокоаффинных форм рецептора мелатонина, основного гормона, секретируемого шишковидной железой. Этот генный продукт представляет собой интегральный мембранный белок, который представляет собой 7-трансмембранный рецептор, связанный с G-белком. Считается, что он участвует в светозависимых функциях сетчатки и может быть вовлечен в нейробиологические эффекты мелатонина (RefSeq, 2008).

HTR2A – ген рецептора серотонина, нередко упоминаемые при изучении зависимостей (Mahmoudi F. et al., 2021; Müller C. P. et al., 2020; Wrzosek M. et al., 2011). Andrzej Jakubczyk et al. (2012) указывают на значительную связь между высоким уровнем поведенческой импульсивности и генотипом CC гена *HTR2A* (rs6313) у пациентов с алкогольной зависимостью. Группа исследователей из Бразилии (Francisco Carlosda Silva Junior et al., 2020) указывают на роль гена *HTR2A* в семейном алкоголизме.

DRD2 кодирует дофаминовый рецептор D2, который является мишенью психоактивных веществ и препаратов. На настоящий момент описаны ассоциации гена *DRD2* и различных химических зависимостей: алкогольной (Sasabe T. et al., 2007; Lucht M. et al., 2010; Prasad P. et al., 2010; Panduro A. et al., 2017; Bidwell L. C. et al., 2019; Hagerty S.L. et al., 2020), опиоидной (Doehring A. et al., 2009), зависимости от каннабиноидов (Jutras-Aswad D. et al., 2012), зависимости от кокаина (Moyer R.A. et al., 2011) и др.

Белок, кодируемый геном *CLOCK*, играет центральную роль в регуляции циркадных ритмов. Белок кодирует фактор транскрипции из семейства основной спираль-петля-спираль и содержит ДНК-связывающую гистонацетилтрансферазную активность. Кодируемый белок образует гетеродимер с *ARNTL* (*BMAL1*), который связывает энхансерные элементы E-бокса перед генами *PER* (*PER1*, *PER2*, *PER3*) и криптохрома (*CRY1*, *CRY2*) и активирует транскрипцию этих генов. Белки *PER* и *CRY* гетеродимеризуются и

репрессируют собственную транскрипцию, взаимодействуя в петле обратной связи с комплексами *CLOCK* / *ARNTL*. Полиморфизм в этом гене может быть связан с поведенческими изменениями в определенных популяциях, а также с ожирением и метаболическим синдромом. Альтернативный сплайсинг приводит к множеству вариантов транскрипции (RefSeq, 2014). Также *CLOCK* может индуцировать ряд дополнительных тактовых генов, которые не участвуют напрямую в механизме часов, но индуцируют экспрессию многих генов-мишеней. (Garaulet M. et al., 2010).

В литературе описаны различные ассоциации гена *CLOCK*. Ряд авторов указывают на ассоциацию указанного гена с аффективными нарушениями: ассоциацию гена *CLOCK* (rs10462028) с биполярным аффективным расстройством (Soria V., et al., 2010; Shi J. et al., 2008; Lee K.Y. et al., 2010; Arey R.N. et al., 2014). F. Benedetti et al. (2007) указывают на ассоциацию носительства аллели C rs1801260 гена *CLOCK* и позднего засыпания, а также меньшей продолжительности сна у пациентов с депрессией в рамках биполярного аффективного расстройства.

T. Partonen (2015) указывает на взаимосвязь гена *CLOCK* с расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, но только, если они сопряжены с коморбидным депрессивным расстройством (rs2412646, rs11240). K.L. Sjöholm et al. (2010), проанализировав выборку лиц из Финляндии, указывают на связь гена *CLOCK* (гаплотип TTGC *CLOCK*, образованный SNP rs3805151, rs2412648, rs11240 и rs2412646) с риском алкогольной зависимости с коморбидным депрессивным расстройством, без наличия связи с этим состоянием по отдельности.

Описаны ассоциации с соматическими патологиями, например, ожирением (Garaulet M. et al., 2010; Garaulet M. et al., 2012; Garaulet M. et al., 2014; Scott E.M. et al., 2008; Valladares M., 2015), с идиопатическим мужским бесплодием (Shen O. et al., 2015), сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с диабетом 2 типа (Corella D. et al., 2016).

Ряд авторов указывают на ассоциации гена *CLOCK* и инсомнических нарушений: связи с качеством сна (Vanderlind W.M. et al., 2014), продолжительностью сна (Dashti H.S. et al., 2014), с изменением циркадных ритмов (Таранов А.О. и др., 2017). K.V. Allebrandt et al. (2010) указывают на взаимосвязь гена *CLOCK* (rs12649507) и продолжительности сна в двух независимых выборках (Южный Тироль и Эстония). F. Benedetti et al. (2007) указывают на ассоциацию носительства аллели C rs1801260 гена *CLOCK* и позднего засыпания, а также меньшей продолжительности сна у пациентов с депрессией в рамках биполярным аффективным расстройством.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Было проведено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие, согласие на обработку персональных данных (в соответствии с требованиями Федерального закона «О персональных данных» №152-ФЗ от 27.07.2006). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол от 27.02.2019 № 2; Протокол от 08.07.2020 № 7).

Исследование проводилось на базе республиканского наркологического диспансера № 1 города Уфы (Республика Башкортостан), республиканского наркологического диспансера № 2 города Стерлитамак (Республика Башкортостан). Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе центра персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (г. Санкт-Петербург).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. Критерии включения:

1. Наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя»;
2. Период наблюдения в наркологической службе более года;
3. Подписанное добровольное информированное согласие;
4. Возраст не младше 18 и не старше 55 лет;
5. Не менее 7 дней и не более 14 дней с момента госпитализации;
6. Отсутствие приема психотропных препаратов в течение 3 суток до момента обследования.

Критерии невключения:

1. Наличие на момент обследования синдрома отмены алкоголя;

2. Наличие зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина;

3. Наличие объективных причин, затрудняющих вербальный контакт;

4. Наличие коморбидной психической патологии: шизофрения, шизотипические состояния, бредовые расстройства (F20-F29), аффективные расстройства (F30-F31), деменция (F00-F03), умственная отсталость (F70-F79), соматическая патология в стадии декомпенсации.

5. Прием пациентом психотропных препаратов в течение 3 суток до момента обследования.

6. Наличие у пациента в анамнезе судорожных припадков вне синдрома отмены алкоголя.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании после его начала, выявление в процессе клинического интервьюирования критериев невключения.

Определение объема выборки. Для определения объема выборки использовалась формула Кохрана (Cochran formula, Рисунок 1). Допустимая погрешность исследования принята за 5% (0,05). Уровень достоверности принят 95 %, при это $Z=1,96$. Ожидаемая распространенность от 40 до 90% (по данным авторов), распространенность нарушений сна в пилотном исследовании составила 72%, в связи с чем, распространенность P принята 72%. $((1,96)^2 * (0,72)(1 - 0,28)) / 0,05^2 = 292$.

$$n_0 = \frac{Z^2 pq}{e^2}$$

Рисунок 1 – Формула Кохрана.

В исследование было включено 325 пациента, впоследствии исключены 19. Таким образом, объем выборки считаем достаточным для получения достоверных результатов ($306 > 292$).

Характеристика выборки. Обследование пациентов проходило с февраля 2019 года по сентябрь 2020 года. Был проведен сплошной скрининг пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, проходивших стационарное лечение в наркологическом диспансере, на 7-14 день пребывания (постабстинентный период). У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии. У всех пациентов на момент включения в исследование отсутствовал синдром отмены алкоголя. Пациенты на момент исследования не получали психотропные препараты. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, тяжелой неврологической патологии не выявлено. Скринировано 325 пациентов, 19 не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. В итоговую выборку попали 306 пациентов. Средний возраст пациентов составил $41,92 \pm 7,9$ лет. Среди включенных в исследование: 21% (64/306) - женщины, 79% (242/306) - мужчины, что, в целом, соответствует распределению по полу в генеральной совокупности у страдающих алкогольной зависимостью. Выборку можно считать репрезентативной для обследованной группы населения. В зависимости от наличия инсомнических нарушений были выделены 2 группы пациентов: основная – пациенты с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, группа сравнения – пациенты без инсомнических нарушений в постабстинентном периоде (Рисунок 2).

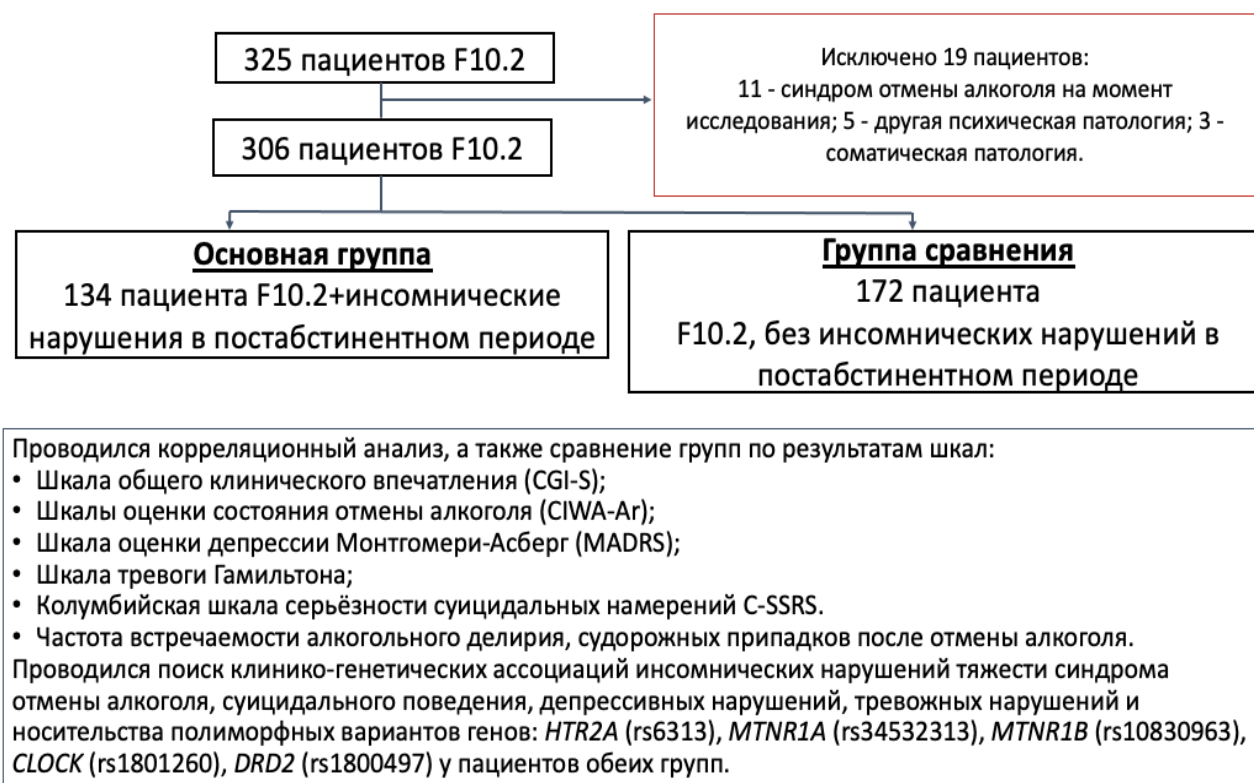


Рисунок 2 – Схема дизайна исследования.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Психометрический метод

Все использованные методики валидны, достоверны и используются в аналогичных исследованиях:

1. В качестве инструмента для оценки наличия и выраженности инсомнических нарушений был применен Индекс тяжести инсомнии (Приложение №1). Индекс тяжести инсомнии (ИТИ, ISI, Insomnia Severity Index, ISI, Bastien C.H. et al., 2001) - быстрая и надежная клиническая методика исследования наличия проблем со сном, наиболее распространенная в мировой науке (Suleiman K.H. et al., 2011; Fernandez-Mendoza J. et al., 2011; Lahan V. et al., 2011; Yazdi Z. et al., 2012; Gerber M. et al., 2016). Индекс содержит 7 вопросов и позволяет оценить тяжесть инсомнии, а также наличие выраженность инсомнических нарушений: проблемы трудности засыпания, проблемы прерывистости сна, проблемы слишком раннего пробуждения.

В качестве порога отсечения для диагностики наличия бессонницы авторами методики предлагается 10 баллов, при котором диагностируется субклиническая бессонница, при этом чувствительность метода составляет 86,1%, специфичности - 87,7%. Методика также позволяет проранжировать тяжесть инсомнии от субклинической до выраженной в соответствии с балльной шкалой: 10-14 – подпороговая (субклиническая) бессонница, 15-21 – клиническая инсомния средней степени выраженности, 22-28 – клиническая инсомния выраженная.

2. Для уточнения структуры инсомнических нарушений был также использован Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (PSQI, Pittsburg Sleep Quality; Buysse D.J. et al., 1989) (Приложение №2). Методика позволяет оценить качество сна, а также отдельные виды нарушений сна, в частности дневную сонливость (дневную дисфункцию), которая относится к инсомническим нарушениям.

3. Шкала оценки состояния отмены алкоголя (CIWA-Ar, Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale) – клиническая методика, используемая для оценки соматических и психических симптомов синдрома отмены алкоголя, их наличия и выраженности (Sullivan J.T. et al., 1989; Stuppaeck C.H. et al., 1994; Corniello A. et al., 2012; Knight E. et al., 2017; Melkonian A. et al., 2019) (Приложение №3). Методика рекомендована для использования у пациентов с синдромом отмены алкоголя в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (2019). Оценка по данным шкалы производилась на основании объективного анамнеза и субъективных сведений, полученных в процессе интервьюирования. Также, дополнительно к варианту, представленному в рекомендациях, фиксировались данные о нарушении координации, пульсе и артериальном давлении. Методика позволяет оценить следующие симптомы синдрома отмены алкоголя: тошнота и рвота, тремор, пароксизмальная потливость, зрительные галлюцинации, возбуждение, тактильные нарушения, тахикардия, артериальная гипертензия, нарушения

координации движения, ориентация/ясность сознания, слуховые галлюцинации, тревога, головная боль.

4. С целью оценить общие клинические впечатления применялась шкала общих клинических впечатлений (CGI-S, Clinical Global Impression of Severity, National Institute of Mental Health, 1970), валидная шкала, широко используемая во всем мире (Johnson B. et al., 1996; Zaider T.I. et al., 2003; Kadouri A. et al., 2007), применимая ко всем психическим расстройствам и позволяющая оценить общую тяжесть протекания заболевания (Приложение №4).

5. Для оценки выраженности депрессивных нарушений была использована Шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS, Montgomery S.A., Asberg M., 1979) (Приложение №5). Шкала позволяет выявить наличие и выраженность депрессивных нарушений и соотнести его с тяжестью по МКБ-10. Также шкала позволяет оценить следующие симптомы: объективные (видимые) признаки подавленности, субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение, недостаточный сон, снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатию, утрату способности чувствовать, пессимистические мысли, суицидальные мысли.

6. С целью изучения тревожных нарушений применялась шкала тревоги Гамильтона (HARS, The Hamilton Anxiety Rating Scale, Hamilton N., 1959) (Приложение №6). Шкала широко используется в мировой практике и позволяет оценить наличие и выраженность симптомов тревоги, а также тревожные нарушения в целом.

7. В качестве метода исследования суицидального поведения применялась Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (C-SSRS, Columbia Suicide Severity Rating Scale; Posner K. et al., 2007), которая позволяет оценить наличие и интенсивность суицидальных идей, возникающих у пациента на протяжении жизни (Приложение №7). Применяется в качестве клинического инструмента для оценки суицидального риска. Шкала включает в себя подробное описание суицидального поведения и позволяет оценить наличие и серьезность суицидальных намерений. Шкала включает в себя модули: суицидальные идеи,

интенсивность суицидальных идей, суицидальное поведение, реальную/потенциальную опасность суицидальных попыток (Цукарзи Э.Э., 2011; Posner K. et al., 2007).

2.2.2 Молекулярно-генетическое исследование

У всех испытуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 10 мл с помощью вакуумных систем Vacutainer для молекулярно-генетического исследования, образцы были заморожены (-20°C) и транспортированы в отделение персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, где были продолжены исследования. Пробоподготовка образцов крови для выделения ДНК осуществлялась реагентом для предварительной обработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (АмплиСенс®). Экстракция ДНК проводилась набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Генотипирование по ОНВ генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) на амплификаторе RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) с помощью набора реагентов производства компании Синтол (Москва). Было проведено генетическое обследование двух групп пациентов: первая группа - пациенты с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2); вторая группа - пациенты с синдромом зависимости от алкоголя и инсомническими нарушениями.

С целью исследования согласованности генотипов с законом Харди-Вайнберга, была набрана популяционная группа с аналогичными критериями включения, но выбывших в дальнейшем из исследования в связи с выявлением критериев исключения. Соответствие распределению генотипов закону Харди-Вайнберга оценивалось при помощи точного теста Фишера с использованием портала Мюнхенского института генетики человека (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>), а также с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона с применением

пакета Microsoft Excel. Результаты теста представлены в таблице 1. Соответствие закону распределения Харди-Вайнберга позволяет сделать вывод о генетической репрезентативности выборки.

Таблица 1 – Результаты анализа согласованности генотипов с законом Харди-Вайнберга

№	Ген (ОНВ)	Генотипы			F	Хи- квадрат	f _{a1}	p (Pearson)	p (Llr)	p (Exact)
1.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	CC	CT	TT	-0.03	0,27	0,63 +/- 0,018	0,6	0,599	0,653
		143	174	47						
2.	<i>MTNR1A</i> (rs34532313)	CC	CT	TT	0.05	1,3	0,70 +/- 0,017	0,350	0,353	0,384
		181	146	37						
3.	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	CC	CG	GG	0.08	2,066	0,62 +/- 0,019	0,151	0,152	0,148
		148	158	58						
4.	<i>CLOCK</i> (rs1801260)	TT	CT	CC	-0.03	0,366	0,69 +/- 0,017	0,545	0,543	0,623
		172	160	32						
5.	<i>DRD2</i> (rs1800497)	CC	CT	TT	0.06	1,69	0,68 +/- 0,018	0,256	0,259	0,278
		173	149	42						

F - Коэффициент инбридинга

f_{a1} – Частота аллеля 1 +/- стандартное отклонение

p (Pearson) - Хи-квадрат согласия Пирсона (степень свободы = 1)

p (Llr) - Логарифмическое отношение правдоподобия хи-квадрат (степень свободы = 1)

p (Exact) - Точный тест

2.2.3 Статистический метод

Статистическая обработка проводилась с применением программных пакетов STATISTICA 10 (Stat. Soft, США, Serial number AXXR902E261711FAN4), Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. 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 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 использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью оценки взаимосвязи феноменов использовался

линейный регрессионный анализ, метод бинарной логистической регрессии, метод анализа ROC-кривых. Проводилась поправка на множественную проверку гипотез. Выбор непараметрических методов был обусловлен отличным от нормального распределением части количественных переменных в выборке. Различия признавали статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты клинико-психопатологического исследования

В ходе проведения сравнительного анализа были выявлены статистически значимые различия социодемографических характеристик (пол, возраст, уровень образования, семейное положение, род занятий) между пациентами с инсомническими нарушениями и без них (Таблица 2).

Таблица 2 – Социодемографические характеристики пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без них

1.	Показатели	Основная группа		Группа сравнения		Хи-квадрат Пирсона	p-value
		N (абс. число)	%	N (абс. число)	%		
2.	Мужчины	109	81.3%	132	77.2%	0,78	0,377
3.	Женщины	25	18.7%	39	22.8%		
4.	С высшим образованием	13	9.7%	17	9.9%	0,003	0,958
5.	С неполным высшим образованием	10	7.5%	8	4.7%	1.075	0,3
6.	Среднее, среднее профессиональное образование	98	73.1%	134	78.4%	0,936	0,333
7.	Начальное, неполное среднее образование	13	9.7%	13	7.6%	0,445	0,505
8.	Работают	60	44.8%	107	62.6%	9,234	0,002*
9.	Не работают	71	53.0%	61	35.7%	9,425	0,002*
10.	Пенсионеры	3	2.2%	4	2.3%	0,003	0,96
11.	Женат/замужем	42	31.3%	70	40.9%	2,84	0,092
12.	Холост/ не замужем	40	29.9%	34	19.9%	4,177	0,041*
13.	В разводе	49	36.6%	58	33.9%	0,268	0,604
14.	Вдовец/Вдова	4	3.0%	10	5.8%	1,381	0,24

* - $p < 0,05$

Пациенты без инсомнических нарушений в постабстинентном периоде чаще имеют постоянную работу в отличие от пациентов с инсомническими нарушениями, что может быть связано с более тяжелым протеканием заболевания у пациентов в основной группе. Также в основной группе было больше холостых пациентов.

Возраст у пациентов в группе пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых не отличался (Таблица 3).

Таблица 3 – Возраст пациентов в основной группе и группе сравнения

№		Пациенты с инсомническими нарушениями			Пациенты без инсомнических нарушений			U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Mean	Std. Dev.	Med.		
1.	Возраст	41,67	7,66	41	43,07	7,91	43	10348,00	0,126

В исследуемой выборке 223 обследуемых предъявляли жалобы на проблемы со сном: 94% указывали на наличие трудности с засыпанием, 86% - на прерывистый сон, 74% - на слишком раннее пробуждение, 45% - на дневную дисфункцию в связи с сонливостью. У 134 пациентов были выявлены инсомнические нарушения (10 и более баллов по результатам использования индекса тяжести инсомнии (ISI), а также более 4 баллов по результатам Питтсбургского индекса качества сна (PSQI)). Уровень инсомнии в исследуемой выборке, в соответствии с данными, полученными при применении индекса тяжести инсомнии, распределился следующим образом: 5% (6/134) – выраженный, 34% (45/134) – умеренной выраженности, 62% (83/134) – легкой степени выраженности. Структура инсомнических нарушений по результатам индекса тяжести инсомнии представлена в таблице 4.

В структуре инсомнических нарушений дневная дисфункция по результатам PSQI выявлялась у 71% (96/136) пациентов: легкой степени выраженности (1 балл) - у 53 (40%) пациентов, умеренной (2 балла) - у 29 (22%) и тяжелой (3

балла) - у 11 (9%) пациентов. Наглядно выраженность и структура инсомнических нарушений представлена на рисунке 3.

Таблица 4 – Структура инсомнических нарушений по индексу тяжести инсомнии (ISI)

№	Нарушение	Выраженность нарушения n (%)					Всего
		Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая	
1.	Трудности засыпания	9 (7%)	18 (14%)	50 (37%)	41 (31%)	16 (12%)	134
2.	Прерывистый сон	17 (13%)	16 (12%)	60 (45%)	34 (26%)	7 (5%)	134
3.	Проблема слишком раннего пробуждения	33 (24%)	29 (22%)	42 (31%)	16 (13%)	14 (10%)	134

Таким образом, инсомнические нарушения встречались у 43% пациентов в исследуемой выборке, наиболее часто отмечались трудности засыпания, трудности поддержания сна с ранним пробуждением, недостаточное качество и продолжительность сна, дневная дисфункция.

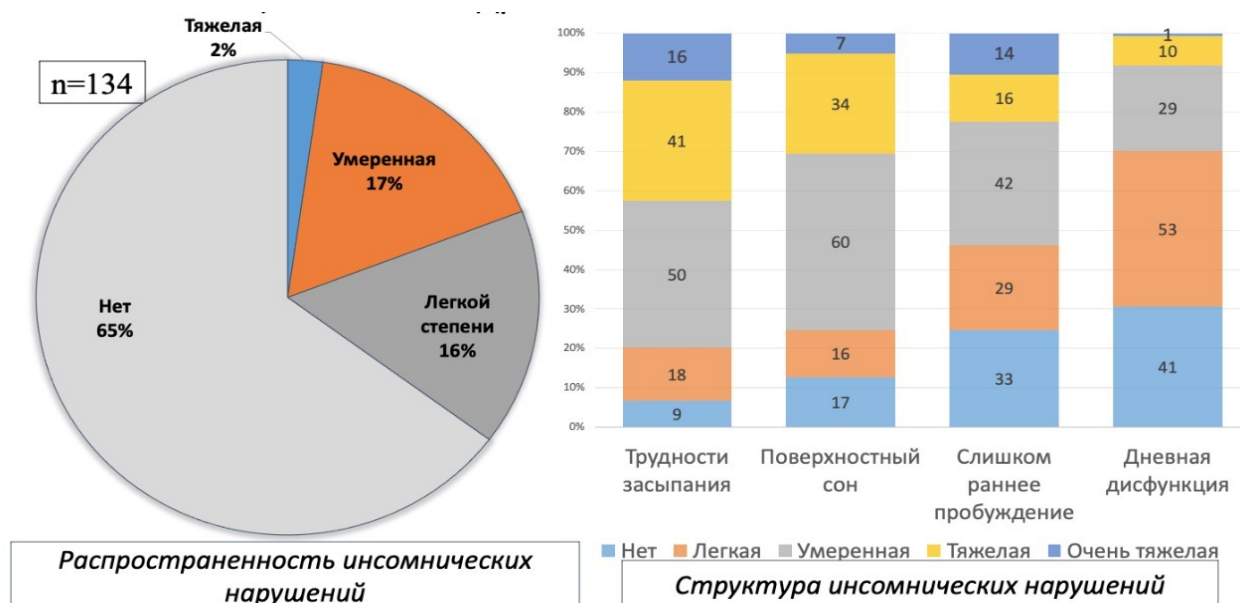


Рисунок 3 – Распространённость и структура инсомнических нарушений у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя

Ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости. Тяжесть клинической картины алкогольной зависимости оценивалась с применением шкалы общего клинического впечатления CGI-S, тяжести синдрома отмены алкоголя по результатам шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя, а также сравнивали показатели: возраст формирования синдрома отмены алкоголя; количество лет болезни; максимальная суточная толерантность (в том числе относительно массы тела испытуемого).

При сравнении с применением U-критерия Манна-Уитни результатов по шкале CGI-S у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых, было обнаружено, что в группе пациентов с инсомническими нарушениями показатели по шкале общего клинического впечатления в постабстинентном периоде выше, чем в группе без инсомнических нарушений, что говорит о более тяжелом течении синдрома зависимости от алкоголя в этой группе (Таблица 5).

Таблица 5 – Результаты по шкале общего клинического впечатления у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями				Пациенты без инсомнических нарушений				U	p-value
		Mean	Std. dev.	Med.	Q1;Q3	Mean	Std. dev.	Med.	Q1;Q3		
1.	CGI-S	4,5	1,1	4	4; 5	4,05	0,98	4	3; 5	7254,5	0,0015*

* - $p < 0,05$

При применении коэффициента ранговой корреляции Спирмена между результатами, полученными с применением шкалы общего клинического впечатления (CGI-S), и выраженностью инсомнических нарушений, полученной с применением шкал ISI, PSQI, были обнаружены статистически значимые положительные корреляционные связи: общий балл по PSQI ($R=0,19$; $p=0,001$),

проблема с засыпанием ($R=0,26$; $p=0,000$), проблема прерывистого сна ($R=0,14$; $p=0,015$), дневная дисфункция из-за проблем со сном ($R=0,15$; $p=0,008$), общий балл по ISI ($R=0,23$; $p=0,00008$).

Для оценки влияния инсомнических нарушений в постабстинентном периоде на общее клиническое впечатление был применен метод линейной регрессии, где в качестве зависимой переменной рассматривалось общее клиническое впечатление, а в качестве независимой - выраженности инсомнических нарушений по шкале Индекса тяжести инсомнии. Результаты представлены на таблице 6 ($R^2=0,064$).

Таблица 6 – Роль выраженности инсомнических нарушений (ISI) в общем клиническом впечатлении (CGI-S) по результатам линейной регрессии

№	Факторы	В	Стандартная ошибка	Бета	T	p-value
1.	Константа	3,901	0,97		40,261	0,000*
2.	ISI	0,44	0,01	0,253	4,347	0,000*

* - $p<0,05$

Результаты сравнения возраста формирования синдрома отмены алкоголя; количества лет болезни; максимальной суточной толерантности (в том числе относительно массы тела испытуемого) с применением U-критерия Манна-Уитни представлены в таблице 7. По данным таблицы видно, что у пациентов с инсомническими нарушениями раньше был сформирован синдром отмены алкоголя, что, в свою очередь, может говорить о том, что имеет место влияние возраста начала заболевания на инсомнические нарушения в постабстинентном периоде.

Таблица 7 – Результаты по шкале общего клинического впечатления у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями			Пациенты без инсомнических нарушений			U	p-value
		Mean	Std. dev.	Med.	Mean	Std. dev.	Med.		
1.	Лет болезни	15,13	7,7	14	13,83	8,7	13	10419,50	0,151
2.	Возраст формирования синдрома отмены алкоголя	29,59	8,05	28	32,38	8,56	30	8370,00	0,0038*
3.	Максимальная суточная толерантность	425,6	258,9	400	407,5	221,5	400	11189,50	0,79
4.	Максимальная суточная толерантность/ масса тела	6,04	3,8	5	5,55	3,03	5,1	10184,00	0,55

* - $p < 0,05$

С целью оценить роль возраста формирования синдрома отмены алкоголя в развитии инсомнических нарушений был применен метод линейной регрессии. Результаты представлены в таблице 8. Модель объясняет 2,4% дисперсии. ($R^2=0,024$).

Таблица 8 – Роль возраста формирования синдрома отмены алкоголя выраженности инсомнических нарушений (ISI) по результатам линейной регрессии

№	Факторы	B	Стандартная ошибка	Бета	T	p-value
1	Константа	11,621	1,383		8,401	0,000*
2	Возраст формирования синдрома отмены алкоголя	-0,115	0,043	-0,155	-2,673	0,008*

* - $p < 0,05$

При сравнении тяжести синдрома отмены алкоголя, измеренной с применением шкалы CIWA-Ar, а также выраженности отдельных симптомов синдрома отмены алкоголя, отраженных в отдельных вопросах CIWA-Ar, в группах пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых с применением U-критерия Манна-Уитни, было обнаружено ряд статистически значимых отличий (Таблица 9). Наглядно результаты сравнения выраженности синдрома отмены алкоголя по шкале CIWA-Ar у пациентов с инсомническими нарушениями и без них представлены на рисунке 4.

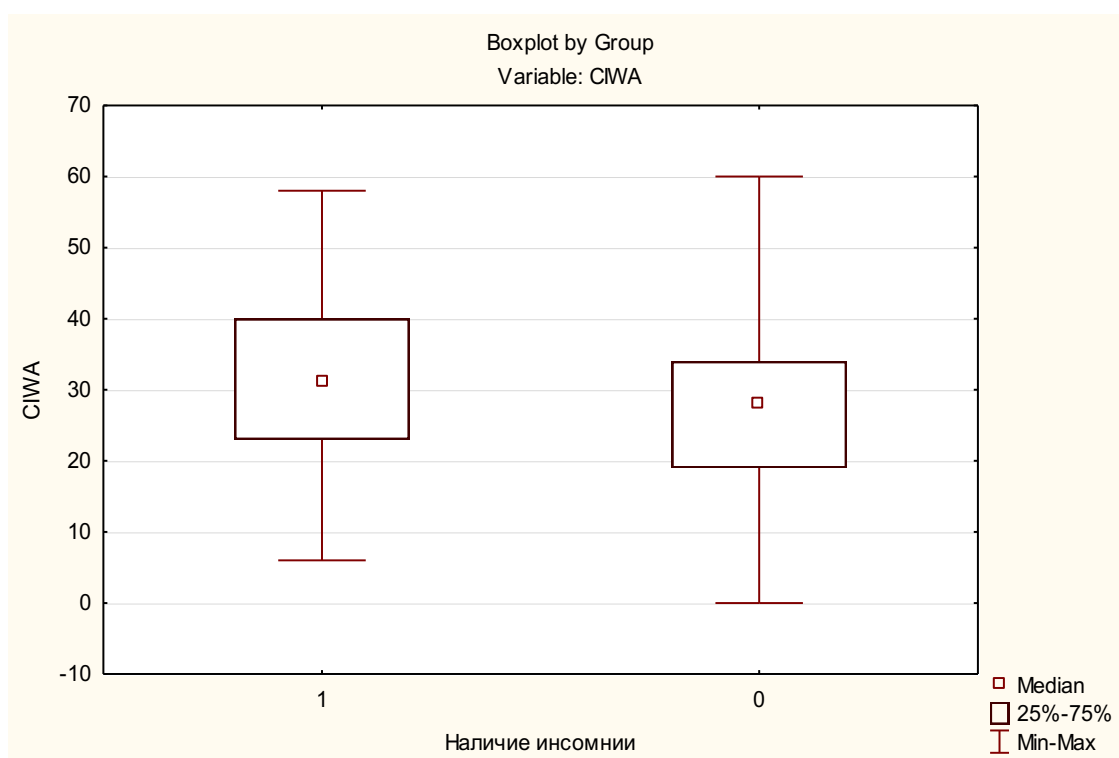


Рисунок 4 – Выраженность тяжести синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями (1) и без таковых (0). По оси ординат – баллы по индексу тяжести инсомнии

Таблица 9 – Сравнение результатов шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями					Пациенты без инсомнических нарушений					U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Mediana	Q1	Q3	Mean	Std. Dev.	Mediana	Q1	Q3		
1.	Тошнота и рвота	4,25	2,98	6	0	7	4,03	3,12	6	0	7	11191,00	0,79
2.	Тремор	3,3	2,54	4	1	5	3,41	2,61	4	1	6	11142,50	0,75
3.	Пароксизмальная потливость	4,22	2,54	5	3	7	3,84	2,61	5	0	6	10398,00	0,19
4.	Зрительные галлюцинации	1,1	1,86	0	0	2	0,99	1,82	0	0	0	10967,00	0,58
5.	Возбуждение	2,06	2,26	1	0	4	2,46	2,35	2	0	5	10364,00	0,18
6.	Тактильные нарушения	1,25	1,45	1	0	3	0,58	1,13	0	0	0	8297,50	0,000*
7.	Тревога	3,9	2,21	4	2	6	2,92	2,4	4	0	5	8711,00	0,000*
8.	Головная боль	2,46	2,58	1,5	0	5	1,92	2,17	1	0	3	10109,50	0,093
9.	Слуховые галлюцинации	1,43	1,98	0	0	3	1,15	1,96	0	0	2	10468,50	0,23
10.	Ориентация/ясность сознания	1,45	1,25	1	0	2	1,12	1,2	1	0	2	9693,00	0,026*
11.	Нарушения координации движения	1,63	1,55	1	0	3	1,2	1,62	0	0	2	9179,50	0,004*
12.	Пульс	1,46	1,47	1	0	3	1,23	1,2	1	0	2	10689,00	0,36
13.	АД	2,64	1,72	2	1	4	2,4	1,62	2	1	3	10454,00	0,26
14.	Сумма баллов	31,1	12,1	31	23	40	26,9	11,4	28	19	34	9325,50	0,004*

*p<0,05

Исходя из представленных данных, можно предположить, что тяжесть инсомнических нарушений зависит от тяжести предшествующего синдрома отмены алкоголя. С целью проверки данной гипотезы был применен линейный регрессионный анализ. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Зависимости выраженности инсомнических нарушений от тяжести предшествующего синдрома отмены алкоголя по результатам линейной регрессии

№	Факторы	B	Стандартная ошибка	Бета	T	p-value
1	Константа	5,071	0,934		5,432	0,000*
2	CIWA-Ar	0,105	0,030	0,196	3,453	0,001*

* - $p < 0,05$

Таким образом, из таблицы видно, что тяжесть инсомнии в постабстинентном периоде зависит от тяжести предшествующего синдрома отмены алкоголя. С целью оценить зависимость наличия инсомнических нарушений от тяжести синдрома отмены алкоголя была использована логистическая регрессия, где зависимая переменная – наличие инсомнии, а независимая – результаты по шкале CIWA-Ar. Также была построена ROC-кривая (Рисунок 5). Результаты логистической регрессии представлены в таблице 11. Характеристики ROC-кривой представлены в таблице 12.

Таблица 11 – Результаты логистического анализа влияния тяжести синдрома отмены алкоголя на наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде

B	Среднеквадратичная ошибка	p-value	Сводка для модели		
			-2 Log правдоподобие	Кокса и Снелла	Нейджелкерк
0,031	0,01	0,002*	409,829	0,031	0,042

* - $p < 0,05$

Таким образом, можно сделать вывод, что наличие и тяжесть инсомнических нарушений в постабстинентном периоде зависят от тяжести предшествующего синдрома отмены алкоголя.

Таблица 12 – Результаты ROC- анализа влияния выраженности инсомнических нарушений на наличие в анамнезе судорожных припадков после отмены алкоголя

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Нижняя граница	Верхняя граница
0,595	0,033	0,004*	0,531	0,66

* - $p < 0,05$

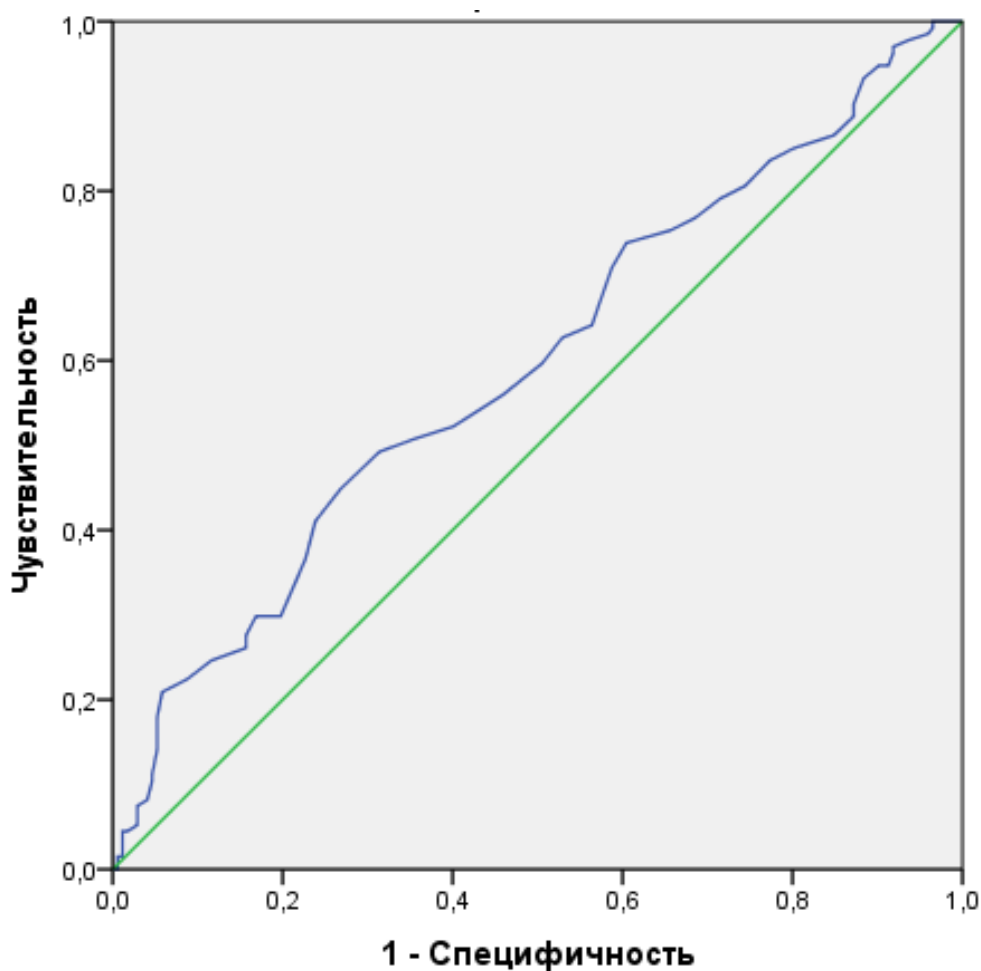


Рисунок 5 – ROC кривая наличия инсомнических нарушений в постабстинентный период от тяжести предшествующего синдрома отмены алкоголя

При поиске ассоциаций с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлены статистически значимые корреляционные связи между результатами по шкале CIWA-Ar и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде по результатам ISI и PSQI: проблемой с засыпанием ($R=0,12$; $p=0,036$), общим баллом по PSQI ($R=0,16$; $p=0,005$), общим баллом по ISI ($R=0,19$; $0,0007$).

Одним из критериев тяжести синдрома отмены алкоголя является его осложнение судорожными припадками после отмены алкоголя, а также развитие алкогольного делирия. При применении критерия Хи-квадрат Пирсона были обнаружены статистически значимые отличия (Таблица 13). По данным, приведенным в таблице, можно сделать вывод, что существует взаимосвязь инсомнических нарушений в постабстинентный период и наличия в анамнезе судорожных припадков в структуре отмены алкоголя.

Таблица 13 – Сравнение частоты встречаемости алкогольного делирия и судорожных припадков в анамнезе у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых

№	Признак	Основная группа	%	Контрольная группа	%	Хи-квадрат	p-value
1.	Алкогольный делирий в анамнезе	60/134	45	59/172	34	3,477	0,062
2.	Судорожные припадки после отмены алкоголя в анамнезе	46/134	34	37/172	22	6,259	0,012*

* - $p<0,05$

При применении простого логистического анализа, где в качестве зависимой переменной рассматривалось наличие в анамнезе алкогольного делирия, влияния выраженности инсомнических нарушений обнаружено не было. Когда в качестве зависимой переменной была рассмотрена наличие судорожных припадков в анамнезе, была получена статистически значимая регрессионная модель, результаты которой отражены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты логистического анализа влияния инсомнических нарушений на судорожные припадки в структуре отмены алкоголя в анамнезе

Фактор	Критери и подгонки модели	Хи- кварат	ст.св.	p-value	Псевдо R-квадрат		
					Кокса и Снелла	нейджелкер к	McFadden
ISI	57,308	43,614	24	0,008	0,133	0,193	0,122

* - $p < 0,05$

С целью наглядности был применен метод построения ROC-кривых (Рисунок 6), где в качестве проверяемой переменной выступила выраженности инсомнических нарушений по результатам ISI, а в качестве переменной состояния рассматривалось наличие в анамнезе судорожных припадков после отмены алкоголя. Характеристики ROC-анализа представлены в таблице 15.

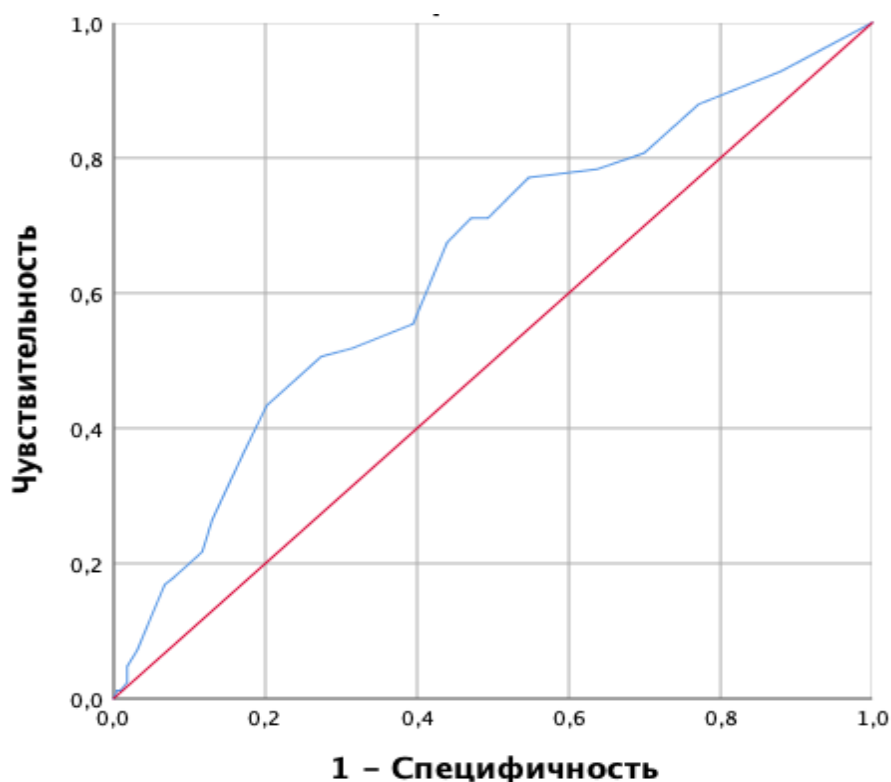


Рисунок 6 – ROC кривая результата проверки выраженности инсомнических нарушений по отношению к судорожным припадкам в анамнезе

Таблица 15 – Результаты ROC- анализа влияния выраженности инсомнических нарушений на наличие в анамнезе судорожных припадков после отмены алкоголя

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Нижняя граница	Верхняя граница
0,640	0,036	0,000*	0,569	0,711

* - $p < 0,05$

Было проведено сравнение с применением U-критерия Манна-Уитни выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов, имеющих ($n=123$) и не имеющих ($n=191$) в анамнезе один или более эпизод алкогольного делирия (Таблица 16). Наглядно результаты сравнения индекса тяжести инсомнии представлены на рисунке 7.

Таблица 16 – Инсомнические нарушения у пациентов с алкогольным делирием в анамнезе и без такового

№		Пациенты с алкогольным делирием в анамнезе					Пациенты без алкогольного делирия в анамнезе					U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Q1	Q3	Mean	Std. Dev.	Med.	Q1	Q3		
1.	Трудности засыпания	1,45	1,29	1	0	2	1,13	1,24	1	0	2	9497	0,031*
2.	Прерывистый сон	1,24	1,27	1	0	2	0,92	1,11	0	0	2	9584	0,041*
3.	Проблема слишком раннего пробуждения	1,02	1,24	1	0	2	0,75	1,07	0	0	1	9849,5	0,091
4.	Дневная дисфункция	0,79	0,94	0,5	0	1	0,65	0,82	0	0	1	9298	0,34
5.	Индекс тяжести инсомнии (ISI)	9,42	6,34	10	4	14	7,23	6,18	5	2	12	8923,5	0,004*
6.	Индекс качества сна (PSQI)	5,87	4,14	5	2	9	5,69	4,23	5	2	8	10643	0,63

* - $p < 0,05$

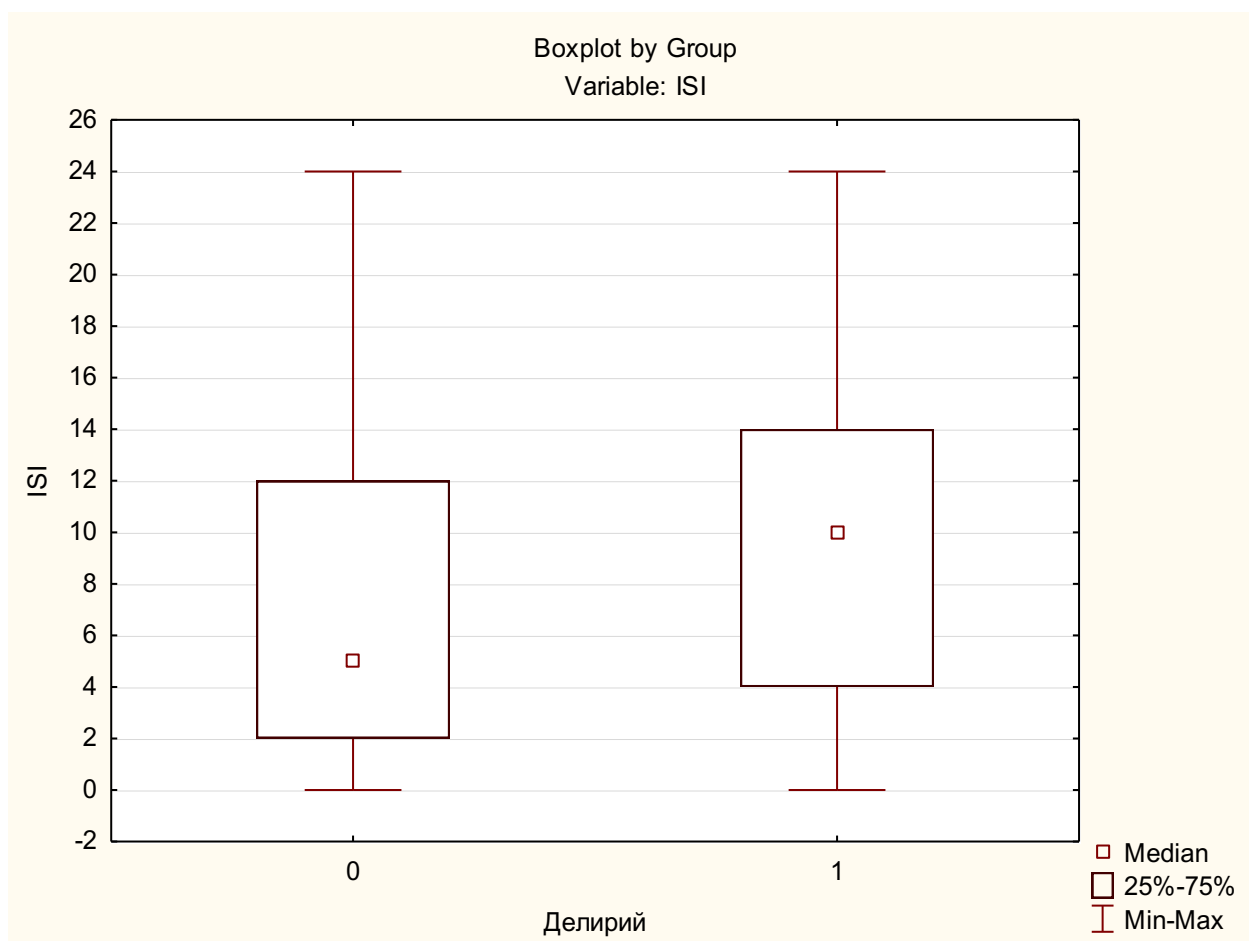


Рисунок 7 – Выраженность инсомнических нарушений у пациентов с алкогольным делирием в анамнезе (1) и без него (0). По оси ординат – баллы по индексу тяжести инсомнии

Полученные данные позволяют сделать вывод, что наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде взаимосвязано с встречаемостью алкогольного делирия в анамнезе. При сравнении с применением U-критерия Манна-Уитни выраженности инсомнических нарушений у пациентов, имеющих в анамнезе один или более эпизод судорожных припадков после отмены алкоголя (n=86) и не имеющих таковые (n=228), по результатам ISI и PSQI были получены статистически значимые отличия, представленные в таблице 17. Таким образом, можно заключить, что наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде взаимосвязано с тяжестью синдрома отмены алкоголя, а также частотой

осложнений синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием. Наглядно результаты представлены на рисунке 8.

Таблица 17 – Инсомнические нарушения у пациентов с судорожными припадками после отмены алкоголя в анамнезе и без таковых

№		Пациенты с судорожными припадками после отмены алкоголя					Пациенты без судорожных припадков после отмены алкоголя					U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med.	Q1	Q3	Mean	Std. Dev.	Med.	Q1	Q3		
1.	Трудности засыпания	1,5	1,28	1	0	2	1,15	1,25	1	0	2	7601,5	0,016*
2.	Прерывистый сон	1,34	1,25	1	0	2	0,93	1,11	0	0	2	7596,5	0,016*
3.	Проблема слишком раннего пробуждения	1,2	1,39	1	0	2	0,73	1,02	0	0	1	7613,5	0,017*
4.	Дневная дисфункция	0,89	0,92	1	0	1	0,63	0,843	0	0	1	6950,5	0,03*
5.	Индекс тяжести инсомнии (ISI)	10,4	6,47	12	5	15	7,23	6,063	5	2	12	6662,0	0,000*
6.	Индекс качества сна (PSQI)	6,7	4,29	6	3	10	5,43	4,13	4	2	8	7482,5	0,013*

* - $p < 0,05$

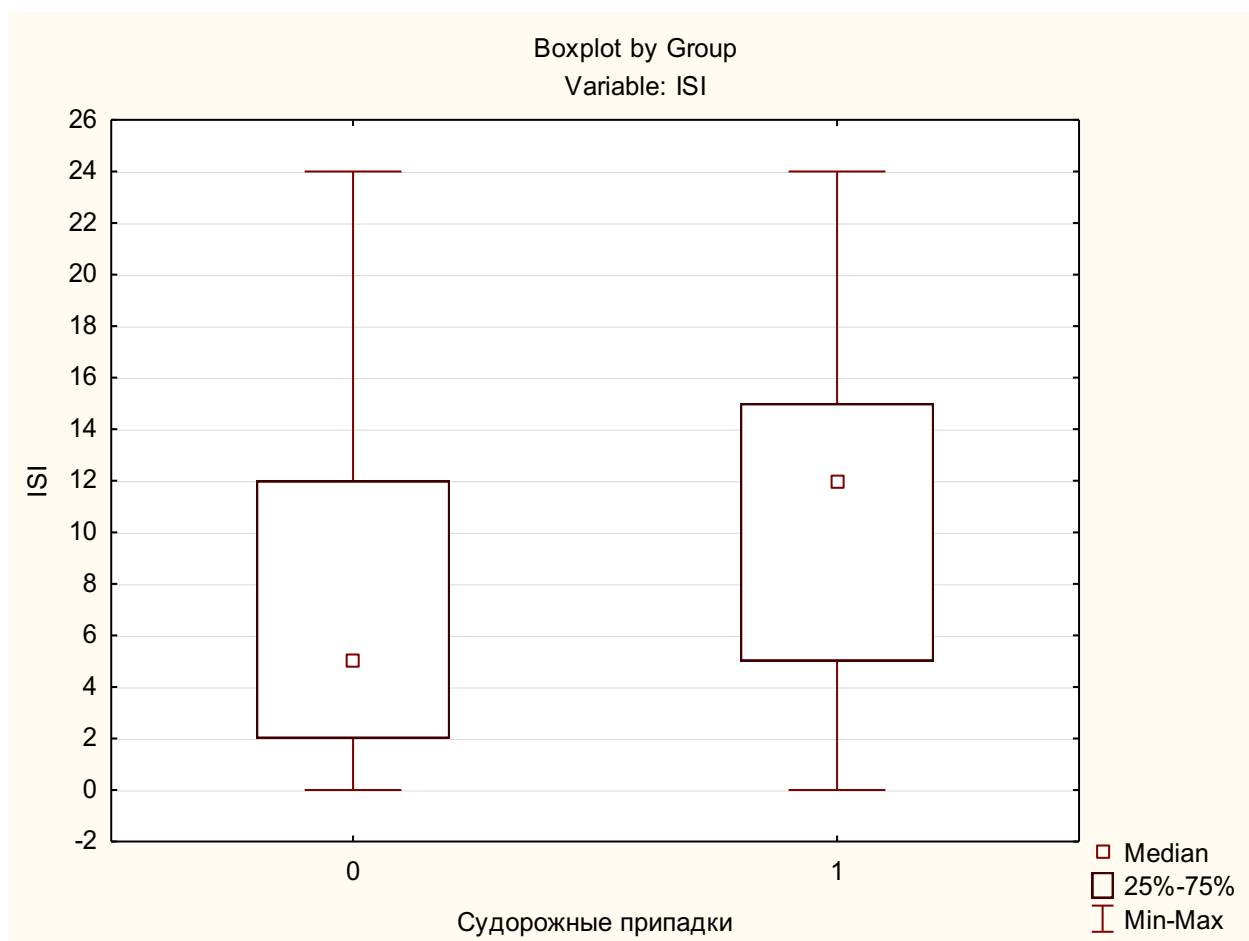


Рисунок 8 – Выраженность инсомнических нарушений у пациентов с судорожными припадками после отмены алкоголя в анамнезе (1) и без таковых (0). По оси ординат – баллы по индексу тяжести инсомнии

Ассоциации депрессивных нарушений и связанных с ними состояний (тревожных нарушений, суицидального поведения) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

При сравнении выраженности депрессивной симптоматики по шкале MADRS у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых, было выявлено, что в группе пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, с инсомнией в постабстинентном периоде статистически значимо выше выраженность депрессивных нарушений по шкале MADRS: объективные признаки подавленности, субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение, снижение аппетита, нарушение концентрации внимания, апатия,

утрата способности чувствовать, пессимистические мысли. Результаты приведены в таблице 18. Наглядно результаты сравнения по шкале MADRS представлены на рисунке 9.

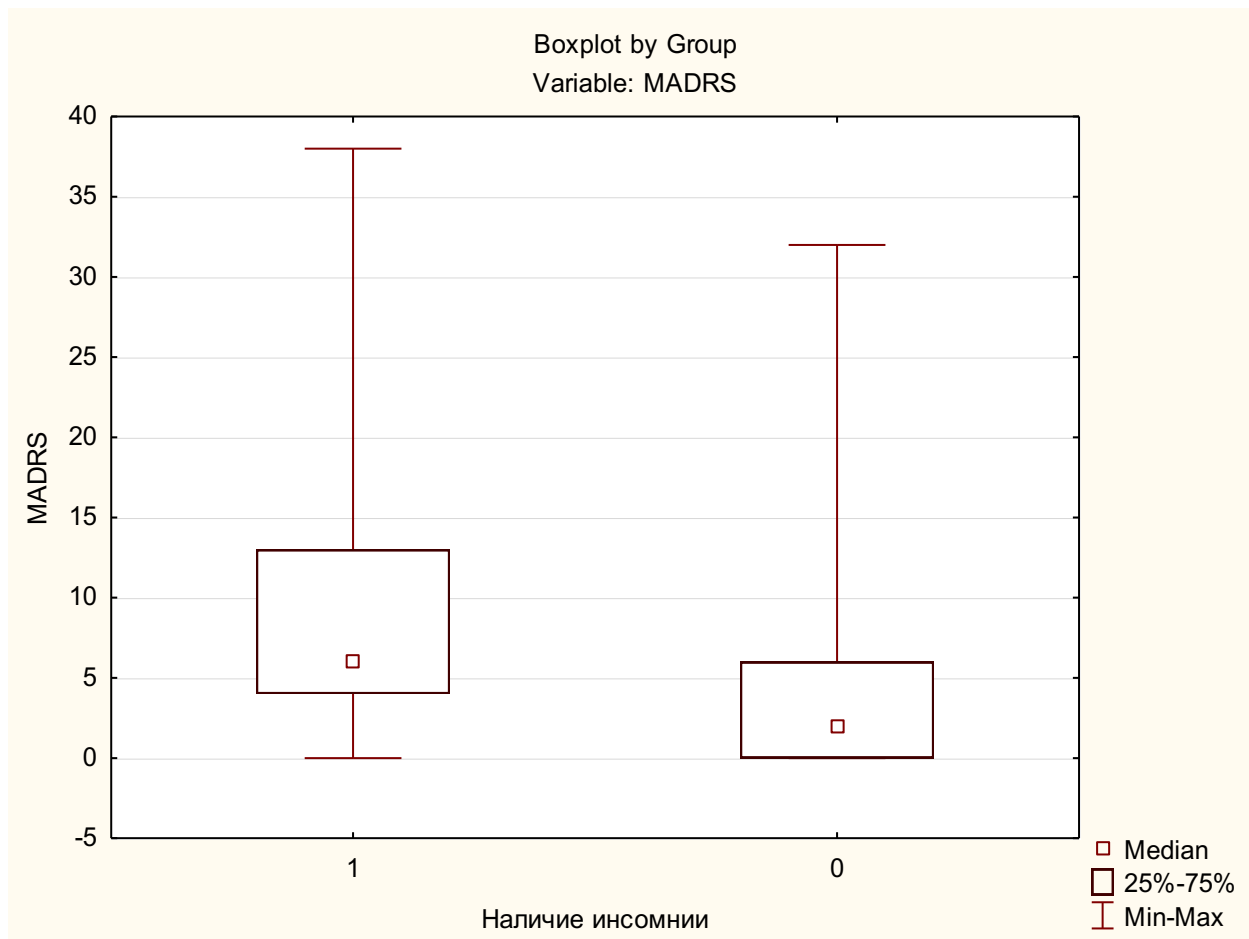


Рисунок 9 – Выраженность депрессивных нарушений у пациентов с инсомническими нарушениями (1) и без таковых (0). По оси ординат – баллы по шкале MADRS

Таблица 18 – Сравнение результатов по шкале депрессии Монтгомери-Асберга у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№		Пациенты с инсомническими нарушениями					Пациенты без инсомнических нарушений					U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med-iana	Q1	Q3	Mean	Std. Dev.	Med-iana	Q1	Q3		
1.	Объективные (видимые) признаки подавленности	1,1	1,43	0	0	2	0,71	1,2	0	0	20	9891,00	0,034*
2.	Субъективные признаки подавленности	1,01	1,5	0	0	2	0,45	1,05	0	0	0	9217,50	0,003*
3.	Внутреннее напряжение	0,96	1,43	0	0	2	0,53	1,07	0	0	0	9762,00	0,022*
4.	Недостаточный сон	1,51	1,78	0	0	3	0,35	0,99	0	0	0	7316,50	0,000*
5.	Снижение аппетита	0,34	0,96	0	0	0	0,1	0,54	0	0	0	10529,5	0,196
6.	Нарушение концентрации внимания	0,83	1,28	0	0	2	0,42	0,86	0	0	0	9728,00	0,019*
7.	Апатия	0,66	1,15	0	0	2	0,23	0,8	0	0	0	9421,50	0,006*
8.	Утрата способности чувствовать	0,66	1,22	0	0	2	0,27	0,83	0	0	0	9769,00	0,022*
9.	Пессимистические мысли	1,39	1,57	0	0	2	0,97	1,42	0	0	20	9868,50	0,031*
10.	Суицидальные мысли	0,19	0,59	0	0	0	0,17	0,7	0	0	0	11147,0	0,624
11.	Общий балл (MADRS)	8,63	7,54	60	40	13	4,21	5,81	20	00	60	6729,00	0,000*

*p<0,05

С целью выявить зависимость депрессивных нарушений в постабстинентном периоде от инсомнических нарушений в постабстинентном периоде был применен метод построения линейной регрессии. При построении регрессионной модели зависимой переменной были выбраны результаты по шкале MADRS, а независимой – результаты по индексу тяжести инсомнии. Была получена статистически значимая модель, объясняющая 13,2 % дисперсии ($R^2=0,132$). Также был проведен ROC-анализ, где переменной состояния стало наличие депрессивных нарушений по шкале MADRS, а проверяемой – результат по ISI. Результаты линейной регрессии и характеристики модели представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Зависимости депрессивных нарушений от инсомнических нарушений в постабстинентном периоде по результатам линейной регрессии

№	Факторы	B	Стандартная ошибка	Бета	T	p-value
1	Константа	2,916	0,604		4,829	0,000*
2	ISI	0,4	0,059	0,363	6,788	0,000*

* - $p < 0,05$

ROC кривая представлена на рисунке 10, а её характеристики - в таблице 20. Исходя из проведенных аналитических действий, можно сделать вывод о зависимости наличия и выраженности депрессивных нарушений в постабстинентном периоде от выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

Таблица 20 – Характеристики ROC-кривой зависимости наличия депрессивных нарушений от выраженности инсомнических нарушений

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Нижняя граница	Верхняя граница
0,661	0,033	0,000*	0,597	0,725

При использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена были обнаружены статистически значимые корреляции между инсомническими нарушениями по результатам ISI, PSQI и депрессивными симптомами по результатам шкалы MADRS, а также общим баллом по шкале MADRS: субъективное качество сна ($R=0,29$; $p=0,000$), задержка начала сна ($R=0,28$; $p=0,000$), продолжительность сна ($R=0,15$; $p=0,0096$), привычная эффективность сна ($R=0,23$; $p=0,000$), прерывистость сна (Step disturbances) ($R=0,14$; $p=0,013$), дневная дисфункция ($R=0,269$; $p=0,000$), проблема с засыпанием ($R=0,353$; $p=0,000$), проблема прерывистого сна ($R=0,25$; $p=0,000$), проблема слишком раннего пробуждения ($R=0,17$; $p=0,002$), общий балл по результатам PSQI ($R=0,34$; $p=0,000$), общий балл по результатам ISI ($R=0,398$; $p=0,000$). Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между инсомническими нарушениями и депрессивной симптоматикой.

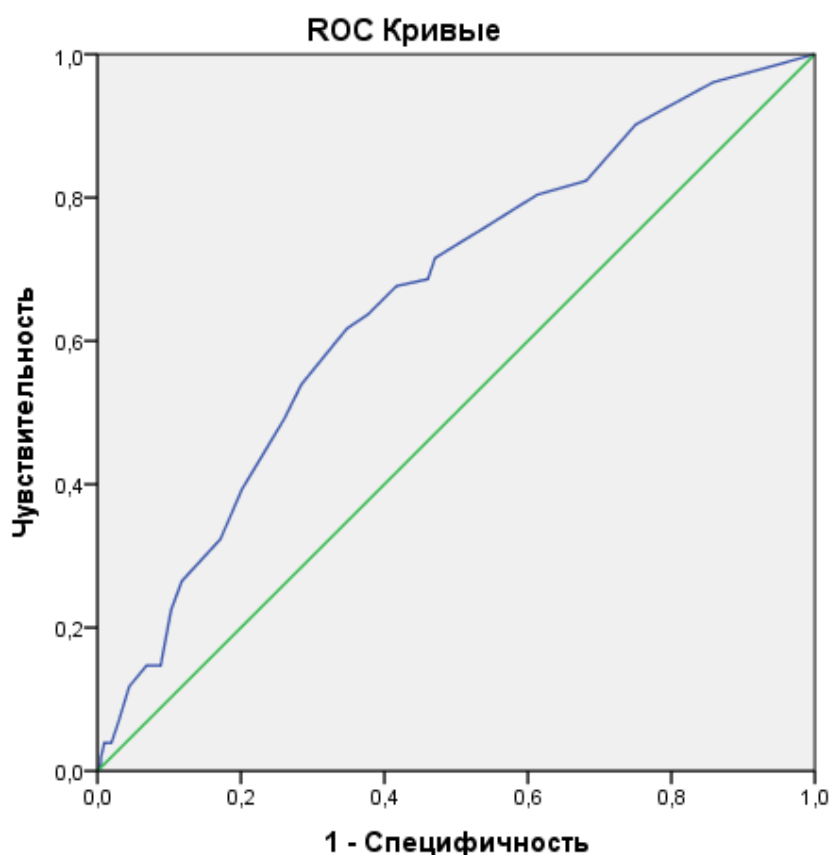


Рисунок 10 – ROC кривая результата зависимости наличия депрессивных нарушений от выраженности инсомнических нарушений

При применении коэффициента ранговой корреляции Спирмена были обнаружены положительные корреляционные связи между выраженностью тревожных нарушений по шкале тревоги Гамильтона и инсомнических нарушений по шкале ISI ($R=0,53$; $p=0,000$).

При сравнении с применением U-критерия Манна-Уитни выраженности тревоги, определенной с применением шкалы тревоги Гамильтона у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых, было определено, что в основной группе показатели тревоги статистически значимо выше, чем в группе сравнения (Таблица 21). Наглядно результаты анализа представлены на рисунке 11.

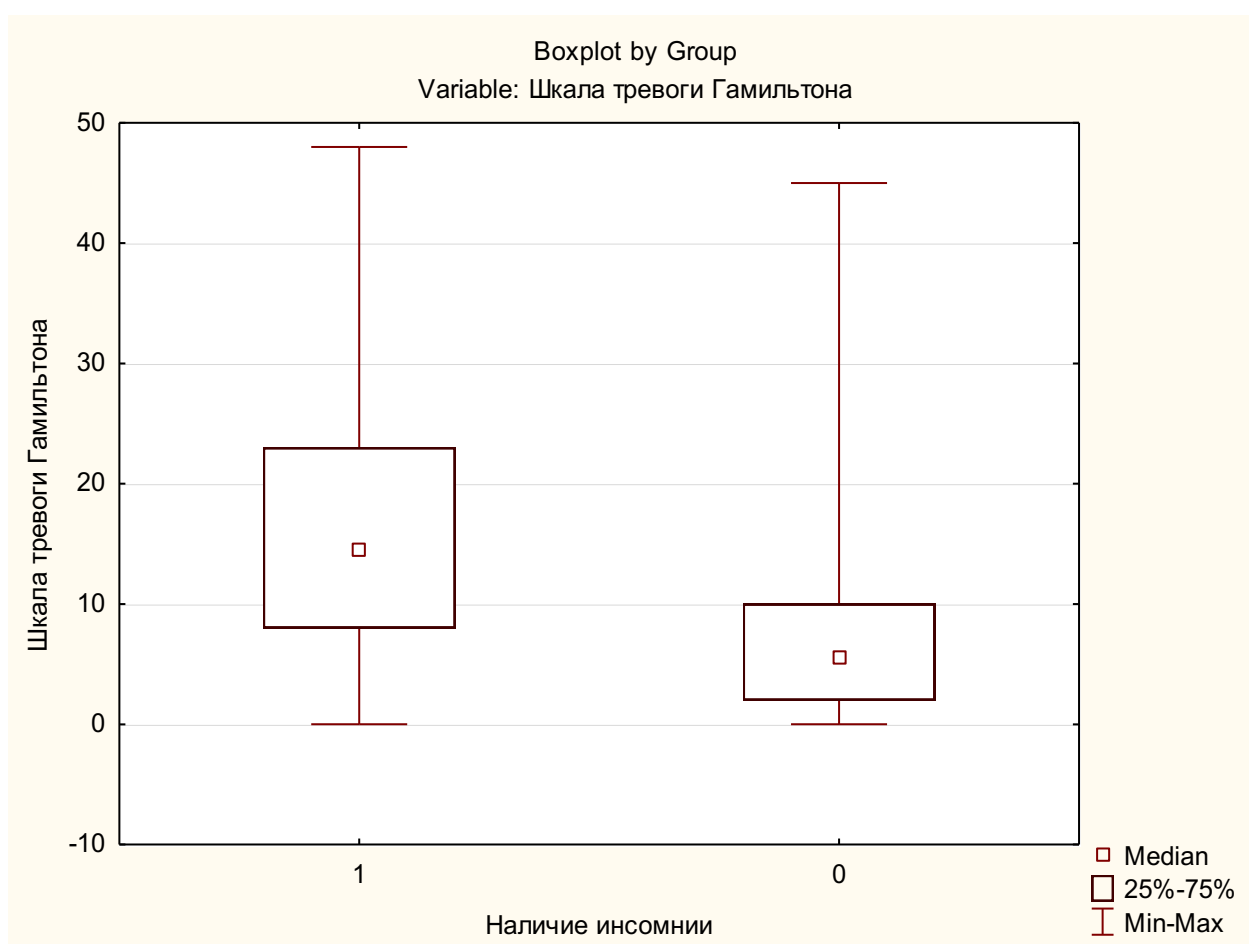


Рисунок 11 – Выраженность тревожных нарушений у пациентов с инсомническими нарушениями (1) и без таковых (0). По оси ординат – баллы по шкале тревоги Гамильтона

Таблица 21 – Сравнение результатов по шкале тревоги Гамильтона у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых

№	Симптом	Пациенты с инсомническими нарушениями					Пациенты без инсомнических нарушений					U	p-value
		Mean	Std. Dev.	Med-iana	Q1	Q3	Mean	Std. Dev.	Med-iana	Q1	Q3		
1.	Тревожное настроение	1,49	1,13	1	10	2	0,96	1,06	10	0	2	7975,0	0,000*
2.	Напряжение	1,38	1,19	1	0	2	0,75	0,87	10	0	1	7666,5	0,000*
3.	Страхи	1,05	1,19	1	0	2	0,52	0,91	0	0	1	8128,5	0,000*
4.	Инсомния	1,94	1,18	2	10	3	0,6	0,93	0	0	1	4222,0	0,000*
5.	Интеллектуальные нарушения	1,31	1,2	1	0	2	0,46	0,81	0	0	1	6248,5	0,000*
6.	Депрессивное настроение	1,5	1,09	1	10	2	0,63	0,9	0	0	1	5814,5	0,000*
7.	Соматические мышечные симптомы	1,01	1,17	1	0	2	0,32	0,71	0	0	0	6952,0	0,000*
8.	Соматические сенсорные симптомы	1,18	1,16	1	0	2	0,45	0,8	0	0	1	6920,0	0,000*
9.	Сердечно-сосудистые симптомы	1,24	1,26	1	0	2	0,49	0,92	0	0	1	7084,5	0,000*
10.	Респираторные симптомы	0,87	1,12	0	0	2	0,32	0,74	0	0	0	7813,0	0,000*
11.	Гастроинтестинальные симптомы	1,08	1,18	1	0	2	0,49	0,91	0	0	1	7550,0	0,000*
12.	Мочеполовые симптомы	0,76	1,07	0	0	1	0,23	0,62	0	0	0	7962,5	0,000*
13.	Вегетативные симптомы	0,91	1,05	1	0	1	0,44	0,75	0	0	1	8126,5	0,000*
14.	Поведение при осмотре	0,76	0,98	0	0	1	0,47	0,78	0	0	1	9209,0	0,019*
15.	Общий балл (Шкала тревоги Гамильтона)	16,1	10,8	14,5	80	23	6,92	6,65	5,5	20	10	5348,0	0,000*

*p<0,05

С целью оценить зависимости выраженности тревоги от выраженности инсомнических нарушений был применен метод линейной регрессии, где зависимой переменной стал результат по шкале тревоги Гамильтона, а независимой - результат, полученный с применением индекса тяжести инсомнии. Была получена статистически значимая регрессионная модель, объясняющая 29,9% дисперсии ($R^2=0,299$). Характеристики модели представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Зависимости тревожных нарушений от инсомнических нарушений в постабстинентном периоде по результатам линейной регрессии

№	Факторы	B	Стандартная ошибка	Бета	T	p-value
1	Константа	4,092	0,764		5,356	0,000*
2	ISI	0,849	0,075	0,547	11,398	0,000*

* - $p < 0,05$

На основании проведенных аналитических действий можно сделать вывод, что выраженность тревожного состояния зависит от выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

При изучении суицидального поведения была применена Колумбийская шкала суицидального риска, также учитывалось наличие в анамнезе фактов аутоагрессивного поведения в виде самопорезов, независимо от наличия суицидальных намерений. При оценке встречаемости суицидального поведения у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых с применением критерия Хи-квадрат были также обнаружены статистически значимые различия (Таблица 23). С целью оценить взаимосвязь инсомнических нарушений в постабстинентный период на наличие суицидальных мыслей и поведения был применен метод построения логистической регрессии и построения ROC-кривых, где в качестве зависимых переменных были рассмотрены наличие суицидальных идей и попыток в анамнезе. Наличие самоповреждений не рассматривалось, так как в большинстве случаев они

предшествовали заболеванию. Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 24.

Таблица 23 – Сравнение встречаемости суицидальных идей, суицидальных попыток и самоповреждений в анамнезе у пациентов с инсомническими нарушениям и без таковых

№	Признак	Исследуемая группа	%	Контрольная группа	%	Хи-квадрат	p-value
1.	Наличие суицидальных идей в анамнезе	46/134	34	29/172	17	12,421	0,000*
2.	Суицидальная попытка в анамнезе	15/134	11	10/172	6	2,906	0,088
3.	Наличие самоповреждения в анамнезе (самопорезов)	27/134	20	19/172	11	4,886	0,027*

* - $p < 0,05$

Таблица 24 – Результаты логистического анализа влияния инсомнических нарушений на наличие суицидальных мыслей и попыток в анамнезе

Для переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	p-value	Сводка для модели		
				-2 Log правдоподобие	Кокса и Снелла	Нейджелкер
Суицидальные идеи	0,082	0,021	0,000*	325,631	0,045	0,072
Суицидальные попытки	0,063	0,032	0,05	169,313	0,012	0,029

* - $p < 0,05$

Таким образом, можно сделать вывод о наличии взаимосвязи между суицидальными идеями в анамнезе и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, что подтверждается статистически значимой регрессионной моделью. Для наглядности были построены ROC-кривые,

представленные на рисунках 12 (суицидальные идеи) и 13 (суицидальные попытки). Характеристики ROC-кривых представлены в таблице 25.

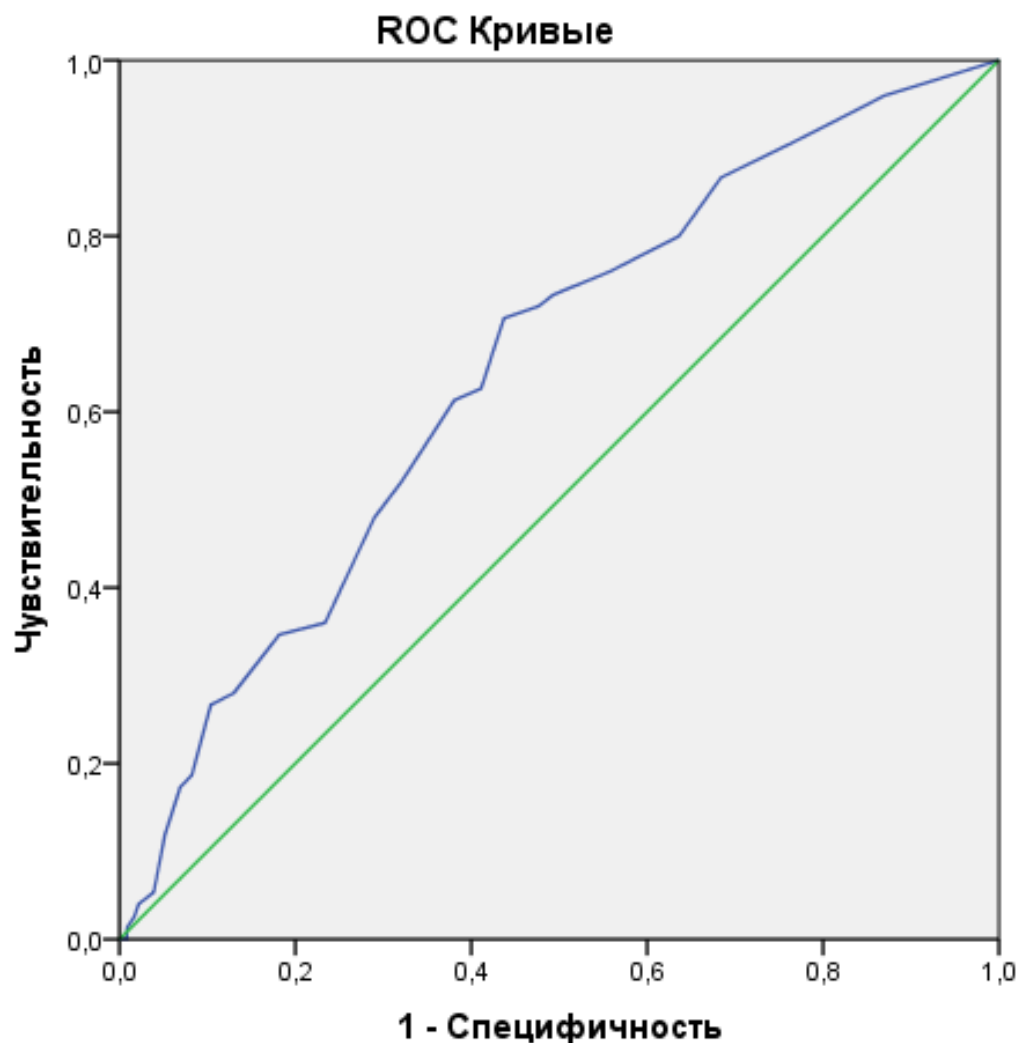


Рисунок 12 – ROC кривая результата зависимости наличия суицидальных идей от выраженности инсомнических нарушений

Таким образом, были обнаружены взаимосвязи инсомнических нарушений у больных с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном периоде и депрессивных, тревожных нарушений, а также суицидального риска в анамнезе.

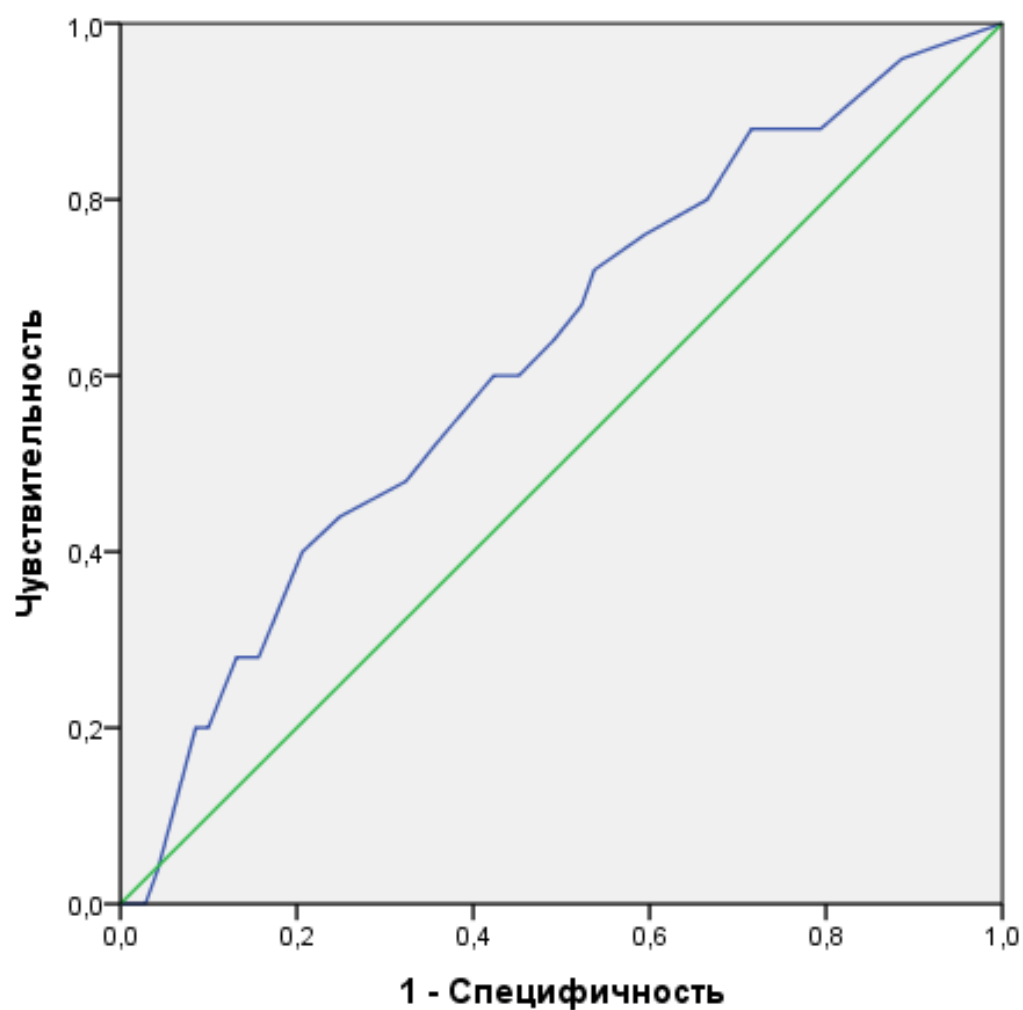


Рисунок 13 – ROC кривая результата зависимости наличия суицидальных попыток в анамнезе от выраженности инсомнических нарушений

Таблица 25 – Характеристики ROC-кривой зависимости наличия суицидальных идей и суицидальных попыток от выраженности инсомнических нарушений

	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическа я значимость	Нижняя граница	Верхняя граница
Суицидаль- ные идеи	0,649	0,036	0,000*	0,58	0,719
Попытка суицида	0,624	0,058	0,04*	0,511	0,737

* - $p < 0,05$

3.2 Результаты молекулярно-генетического исследования

Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде.

Результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов у пациентов с инсомническими нарушениями представлены в таблице 26

Таблица 26 – Сравнение частоты встречаемости инсомнических нарушений у носителей различных генотипов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497)

Ген	Генотипы			Хи-квадрат; p-value
<i>HTR2A</i> (rs6313)	CC	CT	TT	$\chi^2=1,866$ $p=0,601$
	47% (51/108)	42% (72/169)	37% (11/30)	
	$\chi^2=0,865$ $p=0,352$		$\chi^2=0,659$ $p=0,417$	
<i>MTNR1A</i> (rs34532313)	CC	CT	TT	$\chi^2=5,398$ $p=0,145$
	41% (68/165)	50% (56/110)	31% (10/32)	
	$\chi^2=0,861$ $p=0,354$		$\chi^2=2,233$ $p=0,135$	
<i>MTNR1B</i> (rs10830963)	CC	CG	GG	$\chi^2=9,160$ $p=0,027^*$
	35% (52/148)	52% (53/101)	50% (29/58)	
	$\chi^2=8,42$ $p=0,004^*$		$\chi^2=1,173$ $p=0,279$	
<i>CLOCK</i> (rs1801260),	CC	CT	TT	$\chi^2=5,531$ $p=0,137$
	50% (9/18)	50% (70/141)	37% (55/148)	
	$\chi^2=0,314$ $p=0,575$		$\chi^2=4,888$ $p=0,027^*$	
<i>DRD2</i> (rs1800497)	CC	CT	TT	$\chi^2=6,243$ $p=0,1$
	41% (71/172)	50% (31/62)	31% (13/42)	
	$\chi^2=0,028$ $p=0,867$		$\chi^2=2,340$ $p=0,126$	

* - $p < 0,05$

Также мы сравнили выраженность инсомнических нарушений у носителей различных генотипов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497). Статистически значимые

отличия представлены в таблице 27. Статистически значимые результаты представлены на рисунке 14.

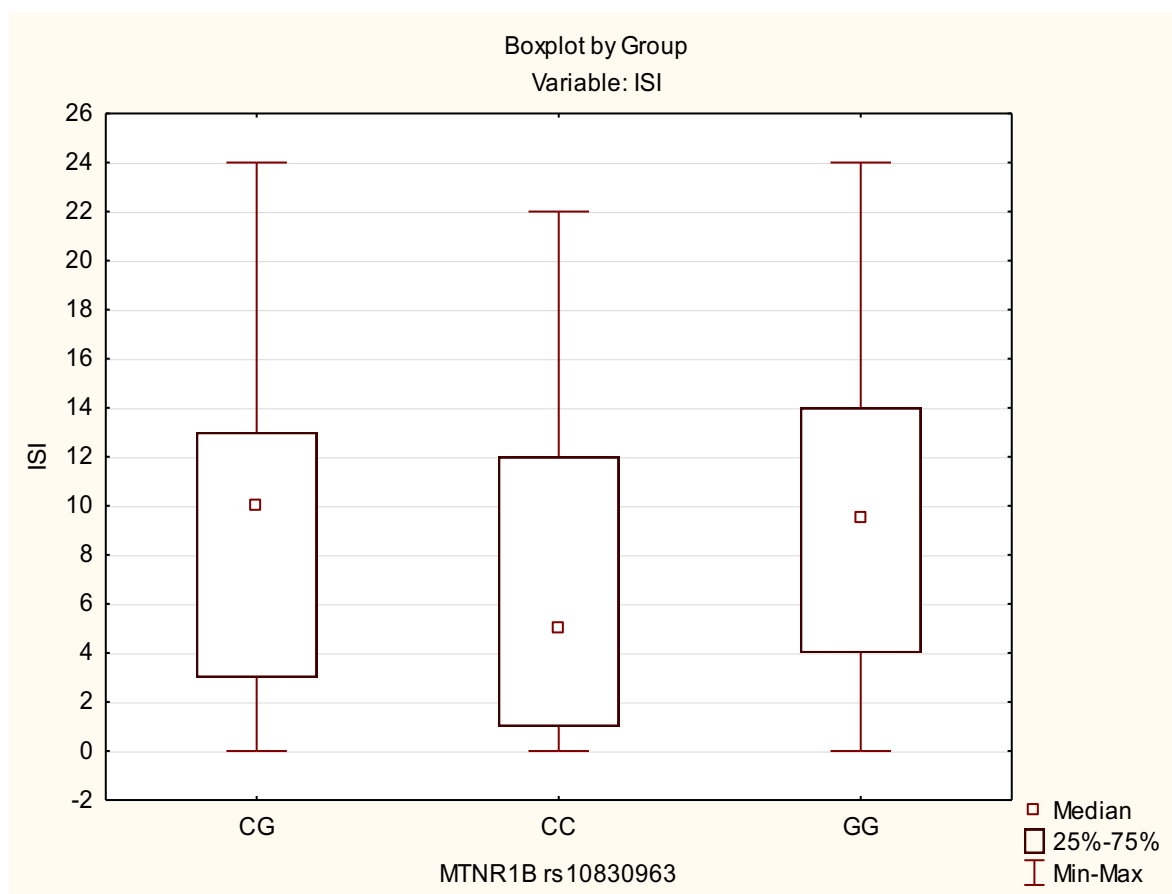


Рисунок 14 – Выраженность инсомнических нарушений у носителей различных генотипов гена *MTNR1B*. По оси ординат – результаты по ISI

Таблица 27 – Выраженность инсомнических нарушений у носителей различных генотипов исследуемых генов

	Ген (ОНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			Н	p-value
	<i>HTR2A</i> (rs6313)		CC	CT	TT		
1.		Индекс качества сна (PSQI)	158,1	155,5	115,8	5,892397	p =0,0525
	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)		CC	CG	GG		
2.		Трудности засыпания	138	161,5	179,2	11,26546	p =0,0036*
3.		Индекс тяжести инсомнии (ISI)	137,9	166,1	171,2	9,009607	p =0,01*
4.		Индекс качества сна (PSQI)	137	166,7	166,5	8,688165	p =0,013*

* - p<0,05

Результаты сравнения баллов по шкале PSQI у носителей различных генотипов гена *MTNR1B* представлены на рисунке 15.

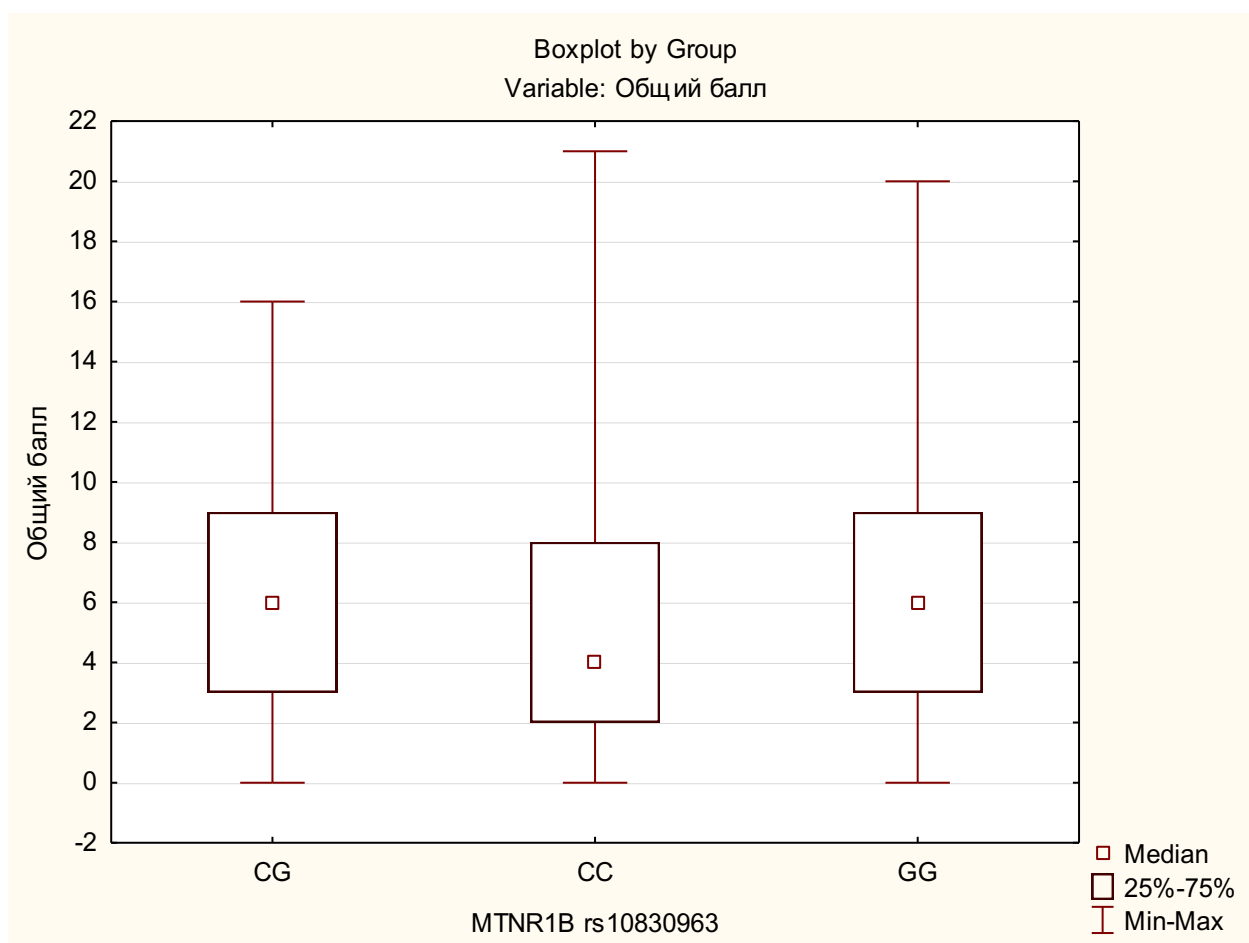


Рисунок 15 – Качество сна у носителей различных генотипов гена *MTNR1B*.

По оси ординат – результаты по PSQI

С целью оценить зависимость наличия инсомнических нарушений от носительства полиморфных вариантов указанных генотипов была построена логистическая модель. В процессе подбора наиболее значимой оказалась модель, включающая в себя в качестве ковариат носительство генотипа CC гена *MTNR1B* и носительство генотипа TT гена *CLOCK*. Результаты и характеристики модели представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты логистического анализа зависимости наличия инсомнических нарушений от носительства генотипа *CC* гена *MTNR1B* и носительство генотипа *TT* гена *CLOCK*

Переменная	В	Среднеквадратичная ошибка	p-value	Сводка для модели		
				-2 Log правдоподобие	Кокса и Снелла	Нейджелкерк
<i>MTNR1B, CC</i>	0,653	0,236	0,006*	407,010	0,04	0,053
<i>CLOCK, TT</i>	0,486	0,236	0,039			

* - $p < 0,05$

С целью оценить зависимость выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде от носительства различных генотипов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) был применен метод линейной регрессии. Предикторы добавлялись путем пошагового включения. В конечную модель была включена одна переменная – носительство генотипа *CC* гена *MTNR1B*. Модель объясняет 2,2% дисперсии. Характеристики модели представлены в таблице 29.

Таким образом, несмотря на низкую статистическую мощность регрессионных моделей, можно сделать вывод о наличии взаимосвязи генов *MTNR1B*, *CLOCK* и инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя.

Таблица 29 – Зависимости тревожных нарушений от инсомнических нарушений в постабстинентном периоде по результатам линейной регрессии

№	Факторы	В	Стандартная ошибка	Бета	T	p-value
1	Константа	8,759	0,531		16,498	0,000*
2	<i>MTNR1B, CC</i>	-1,901	0,761	-0,15	-2,499	0,013*

* - $p < 0,05$

Клинико-генетические ассоциации тяжести синдрома отмены алкоголя и носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

В группе пациентов с инсомническими нарушениями при анализе с применением критерия Краскела-Уоллиса выраженности клинических проявлений синдрома отмены алкоголя, а также его тяжести у носителей различных генотипов исследуемых генов были обнаружены статистически значимые отличия, представленные в таблице 30.

Таблица 30 – Выраженность баллов, полученных с применением шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя у носителей различных генотипов исследуемых генов у пациентов с инсомническими нарушениями

№	Ген (ОНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			N	p-value
	<i>HTR2A</i>		CC	CT	TT		
1.	rs6313	Пароксизмальная потливость	56,6	73,13	81,1	7,107165	p =0,0286*
2.		Возбуждение	52,6	75,3	59,6	7,550592	p =0,0229*
	<i>MTNR1A</i>		CC	CT	TT		
3.	rs34532	Слуховые галлюцинации	70,7	68,2	42	6,318427	p =0,0425*
4.	313	Пульс	65,3	75,6	37,1	9,448369	p =0,0089*
5.		Артериальное давление	66,8	73,3	33,7	9,386682	p =0,0092*
	<i>MTNR1B</i>		CC	CG	GG		
6.	rs10830	Пароксизмальная потливость	60,2	64,1	87	9,862143	p =0,0072*
7.	963	Ориентированность/ясность сознания	60	67	82	6,447435	p =0,0398*
	<i>CLOCK</i>		CC	CT	TT		
8.	rs18012	Тремор	72,7	75,2	56,8	7,480141	p =0,0238*
9.	60	Артериальное давление	78,3	73,5	57,1	6,693501	p =0,0352*
	<i>DRD2</i>		CC	CT	TT		
10.	rs18004	Нарушение координации	55	55,1	79,3	6,385093	p =0,0411*
	97						

* - p<0,05

В группе пациентов с инсомническими нарушениями были обнаружены статистически значимые отличия встречаемости судорожных припадков в структуре отмены алкоголя у носителей различных генотипов ОНВ rs1801260 гена *CLOCK* (Таблица 31). Однако статистически значимой регрессионной модели, включающей указанный предиктор, построить не удалось. Результаты, полученные при анализе группы пациентов без инсомнических нарушений представлены в таблице 32.

Таблица 31 – Встречаемость судорожных припадков в структуре отмены алкоголя у носителей различных генотипов ОНВ rs1801260 гена *CLOCK* в группе пациентов с инсомнией

№	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Ген (ОНВ)	Генотипы; n (%)			Хи-квадрат	p-value
	Судорожные припадки		CC	CT	TT		
1.		<i>CLOCK</i> (rs1801260)	1/9(11 %)	17/70 (24%)	28/55 (51%)	11,991	0,002*

* - $p < 0,05$

Таблица 32 – Выраженность баллов, полученных с применением шкалы тяжести синдрома отмены алкоголя у носителей различных генотипов исследуемых генов у пациентов без инсомнических нарушений

№	Ген (ОНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			H	p-value
	<i>HTR2A</i> (rs6313)		CC	CT	TT		
1.		Зрительные галлюцинации	92,9	79,1	96,6	6,734207	$p = 0,0345^*$
2.		Тревога	95,9	77,6	95,7	6,047801	$p = 0,0486^*$
3.		Слуховые галлюцинации	95,8	79,7	84,8	5,861878	$p = 0,0533^*$
	<i>MTNR1B</i> (rs10830963)		CC	CG	GG		
4.		Тревога	78,8	88,3	102,9	5,793143	$p = 0,0552^*$
5.		Пульс	87,4	72,9	99,9	6,164151	$p = 0,0459^*$
	<i>CLOCK</i> (rs1801260)		CC	CT	TT		
6.		Возбуждение	128,9	79,2	86,6	8,237668	$p = 0,0163^*$
	<i>DRD2</i>		CC	CT	TT		

7.	(rs1800497)	Головная боль	86,4	74,5	60,5	8,614721	p=0,0135*
----	-------------	---------------	------	------	------	----------	-----------

* - $p < 0,05$

Статистически значимых ассоциаций между частотой встречаемости алкогольного делирия, судорог после отмены алкоголя и носительством исследуемых генотипов в группе пациентов без инсомнических нарушений обнаружено не было.

Таким образом, мы обнаружили клинико-генетические ассоциации, характерные для пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

Клинико-генетические ассоциации депрессивных нарушений и связанных с ними феноменов и носительства полиморфных вариантов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде и без таковых.

При анализе ассоциаций депрессивных симптомов, интенсивности суицидальных идей и носительства полиморфных вариантов генов у пациентов с инсомническими нарушениями были обнаружены статистически значимые отличия (Таблица 33).

Таблица 33 – Выраженность депрессивных нарушений, измеренных с применением Шкалы депрессии Монтгомери Асберга, а также интенсивности суицидальных идей у носителей различных генотипов исследуемых генов у пациентов с инсомническими нарушениями

№	Ген (ОНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Генотипы; Среднее ранговое (Mean Rank)			H	p-value
	<i>HTR2A</i> (rs6313)		CC	CT	TT		

1.		Нарушение концентрации внимания	65	65,7	91	6,187096	p =0,0453*
	<i>MTNR1A</i>		CC	CT	TT		
2.	(rs34532313)	Нарушение концентрации внимания				7,748859	p =0,0208*
3.		Интенсивность суицидальных идей	68,9	59,2	96,8	11,54899	p =0,0031*
4.		Утрата способности чувствовать	73,4	62	56,3	6,353945	p =0,0417*
	<i>MTNR1B</i>		CC	CG	GG		
5.	(rs10830963)	Нарушение концентрации внимания	64,6	61,8	83,1	8,562591	p =0,0138*
		Общий балл по шкале MADRS	60,2	66,7	82,07	5,998471	p =0,0498*
	<i>DRD2</i>		CC	CT	TT		
6.	(rs1800497)	Интенсивность суицидальных идей	55,07	68,5	55,2	6,735364	p =0,0345*

* - p<0,05

На рисунке 16 представлены результаты сравнения выраженности депрессивных нарушений у носителей различных генотипов гена *MTNR1B* в группе пациентов с инсомническими нарушениями.

Важно отметить, что результаты, представленные на рисунке 16, сопоставимы с аналогичным исследованием выраженности инсомнических нарушений, что дает возможность предположить наличие общих ассоциаций указанных феноменов. Статистически значимых ассоциаций депрессивных нарушений и носительством исследуемых генотипов в группе пациентов без инсомнических нарушений обнаружено не было.

При анализе ассоциаций суицидальных мыслей и идей и носительства различных генотипов генов *HTR2A* (rs6313), *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963), *CLOCK* (rs1801260), *DRD2* (rs1800497) у пациентов с инсомническими нарушениями были получены статистически значимые результаты, представленные в таблице 34.

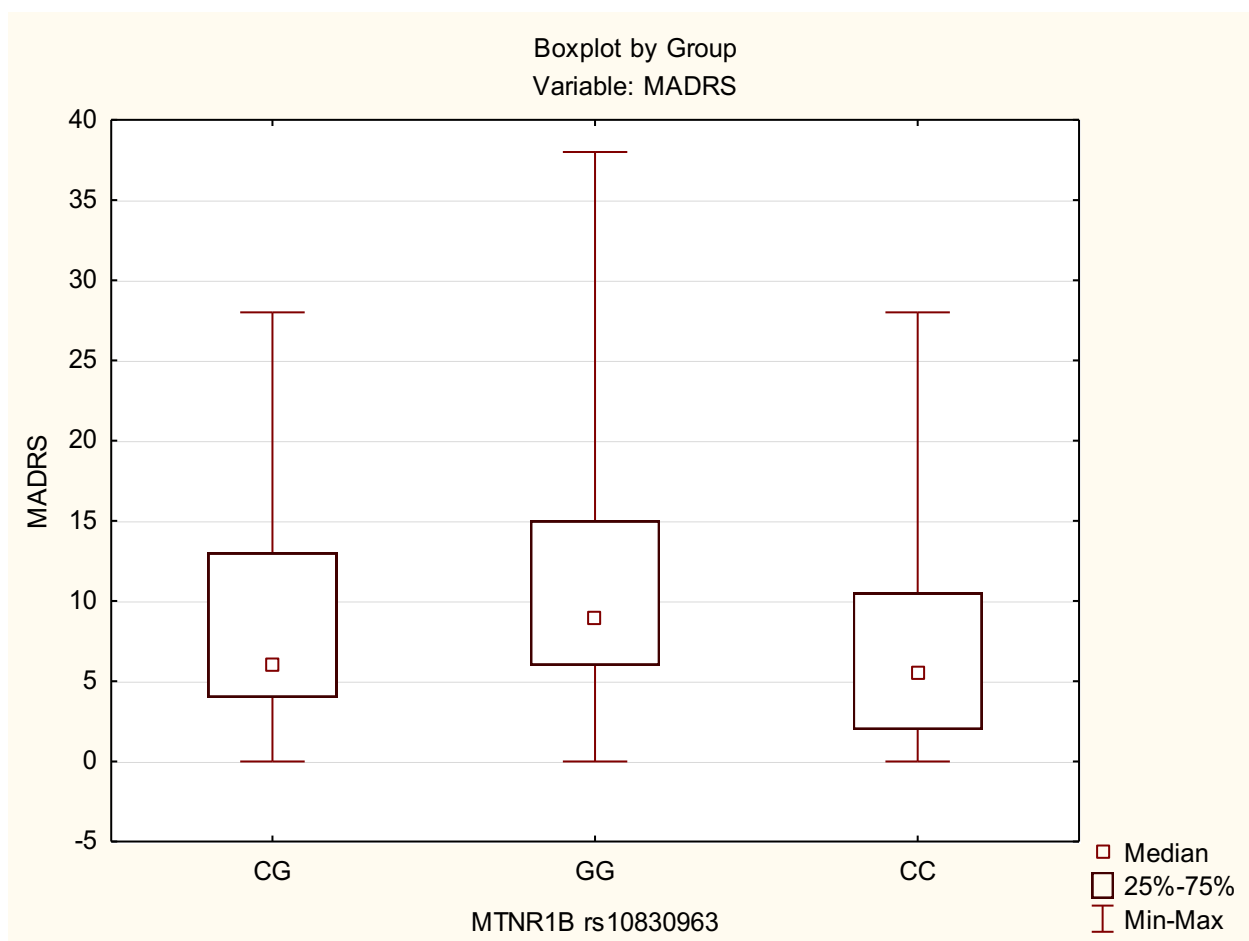


Рисунок 16 – Выраженность депрессивных нарушений у носителей различных генотипов гена *MTNR1B*. По оси ординат – результаты по MADRS

Таблица 34 – Сравнение частоты встречаемости суицидальных мыслей и поведения в анамнезе у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых

№	Ген (ОНВ)	Симптом (вопрос шкалы CIWA-Ar)	Генотипы; n (%)			Хи-квадрат	p-value
	<i>MTNR1A</i> (rs34532313)		CC	CT	TT		
1.		Наличие суицидальных идей в анамнезе	26/68 (38%)	13/56 (23%)	7/10 (70%)	9,173	0,01*
2.		Попытка суицида в анамнезе	8/68 (12%)	3/56 (5%)	4/10 (40%)	10,289	0,006*
3.	<i>HTR2A</i> (rs6313)	Самоповреждения в анамнезе	22/123 (18%)		5/11 (45%)	4,77	0,029*
4.	<i>CLOCK</i> (rs1801260)	Самоповреждения в анамнезе	11/79 (14%)		16/55 (29%)	4,636	0,031*

* - $p < 0,05$

Анализируя данные в таблицах, можно предположить наличие ассоциации между носительством генотипа ТТ гена *MTNR1A* и суицидальных мыслей, идей в анамнезе. С целью проверки выдвинутой гипотезы был применен метод построения логистической регрессии, где зависимыми переменными выступили наличие суицидальных мыслей и идей, а предиктором – носительства указанного генотипа. Результаты логистического анализа представлены в таблицах 35 и 36.

Таблица 35 – Результаты логистического анализа носительства генотип ТТ гена *MTNR1A* на наличие суицидальных идей в анамнезе

Для переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	p-value	Сводка для модели		
				-2 Log правдоподобие	Кокса и Снелла	Нейджелкерк
<i>MTNR1A</i> , ТТ	1,626	0,717	0,023*	166,639	0,042	0,058
Константа	-0,779	0,193	0,000*			

* - $p < 0,05$

Таблица 36 – Результаты логистического анализа носительства генотип ТТ гена *MTNR1A* на наличие суицидальных попыток в анамнезе

Для переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	p-value	Сводка для модели		
				-2 Log правдоподобие	Кокса и Снелла	Нейджелкерк
<i>MTNR1A</i> , ТТ	1,924	0,719	0,007*	87,474	0,045	0,09
Константа	-2,329	0,316	0,000*			

Таким образом, можно сделать вывод о наличии роли носительства генотипа ТТ гена *MTNR1A* в формировании суицидального поведения у пациентов с алкогольной зависимостью и инсомническими нарушениями в

постабстинентном периоде. Также нами были построены ROC-кривые, изображенные на рисунках 17 и 18. Характеристики ROC кривых представлены в таблице 37.

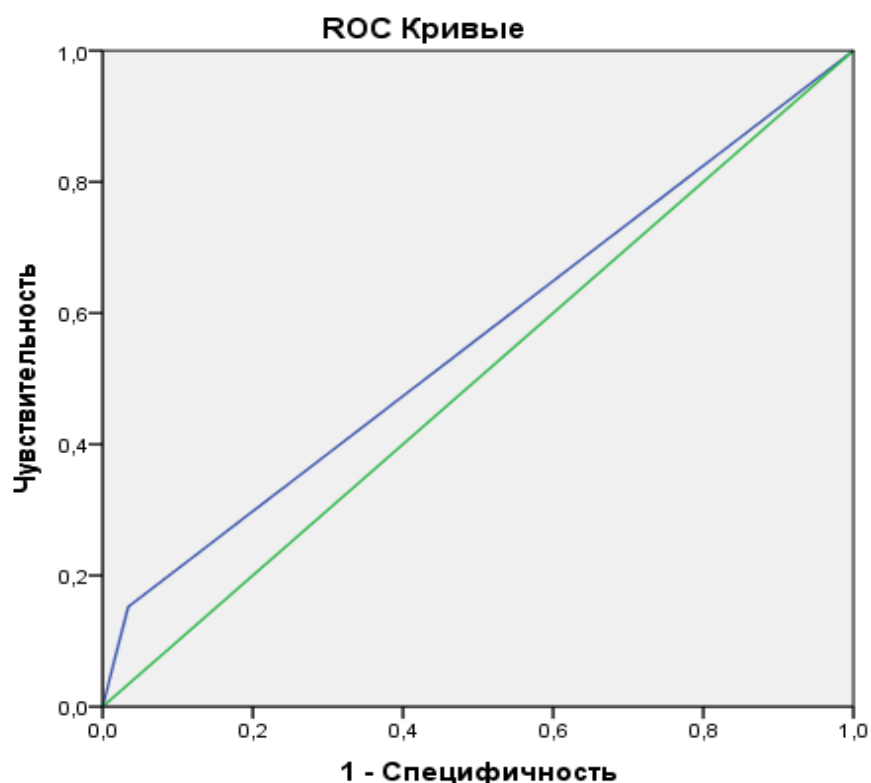


Рисунок 17 – ROC кривая суицидальные идеи в анамнезе и носительства генотипа ТТ гена *MTNR1A*

Таблица 37 – Характеристики ROC-кривой зависимости наличия суицидальных идей и попыток от носительства генотипа ТТ гена *MTNR1A*

	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Нижняя граница	Верхняя граница
Суицидаль- ные идеи	0,559	0,054	0,263	0,453	0,665
Суицидаль- ные попытки	0,608	0,086	0,173	0,439	0,777

Также из таблицы 34 видно, что носительство генотипа ТТ гена *HTR2A* (rs6313) и ТТ гена *CLOCK* (rs1801260), дает возможность предположить наличие причинно следственной связи. С целью её проверки мы применили логистическую регрессию и построили ROC-кривые. Результаты анализа

представлены в таблице 38. Характеристики ROC-кривых представлены в таблице 39. ROC-кривые представлены на рисунках 19 и 20.

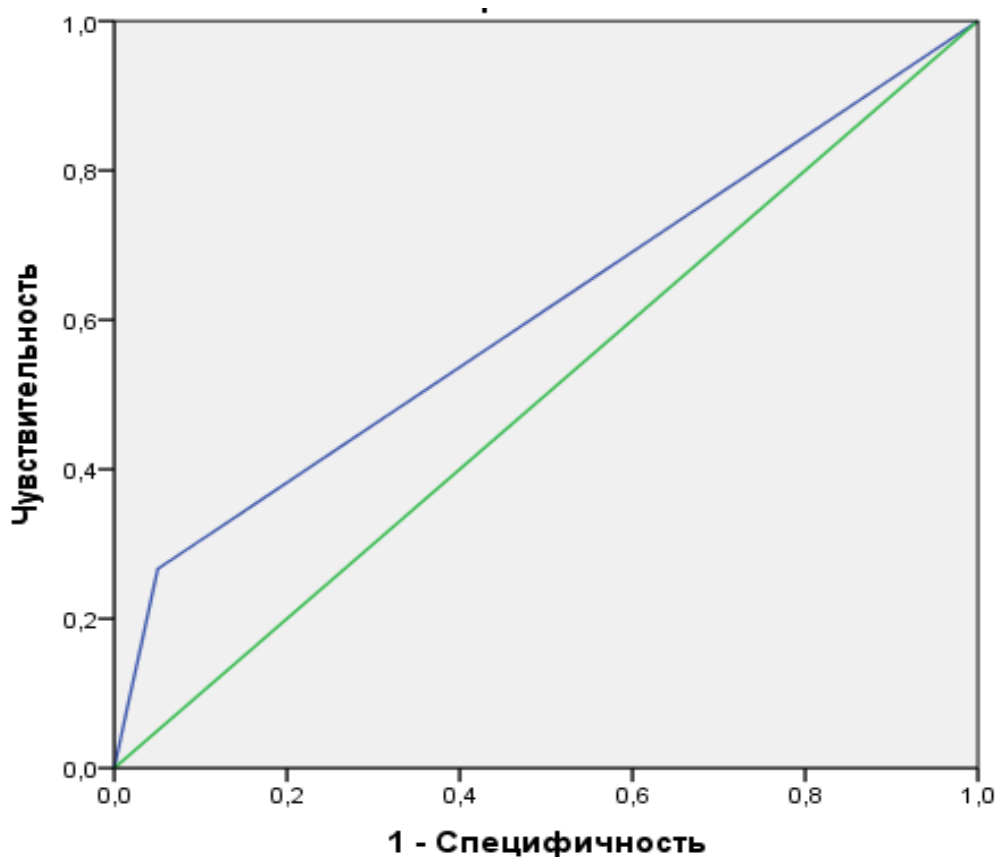


Рисунок 18 – ROC кривая суицидальные попытки в анамнезе и носительства генотипа TT гена *MTNR1A*

Таблица 38 – Результаты логистического анализа влияния инсомнических нарушений на наличие суицидальных мыслей и попыток в анамнезе

Для переменной	В	Среднеквадратичная ошибка	p-value	Сводка для модели		
				-2 Log правдоподобие	Кокса и Снелла	Нейджелкерк
<i>HTR2A</i> , TT	1,357	0,668	0,045*	126,213	0,061	0,096
<i>CLOCK</i> , TT	0,939	0,449	0,036*			

* - $p < 0,05$

Статистически значимых ассоциаций суицидальных мыслей и поведения в анамнезе и носительством исследуемых генотипов в группе пациентов без инсомнических нарушений обнаружено не было. Также не было обнаружено

статистически значимых ассоциаций между выраженностью тревоги по шкале тревоги Гамильтона и носительством исследуемых генов.

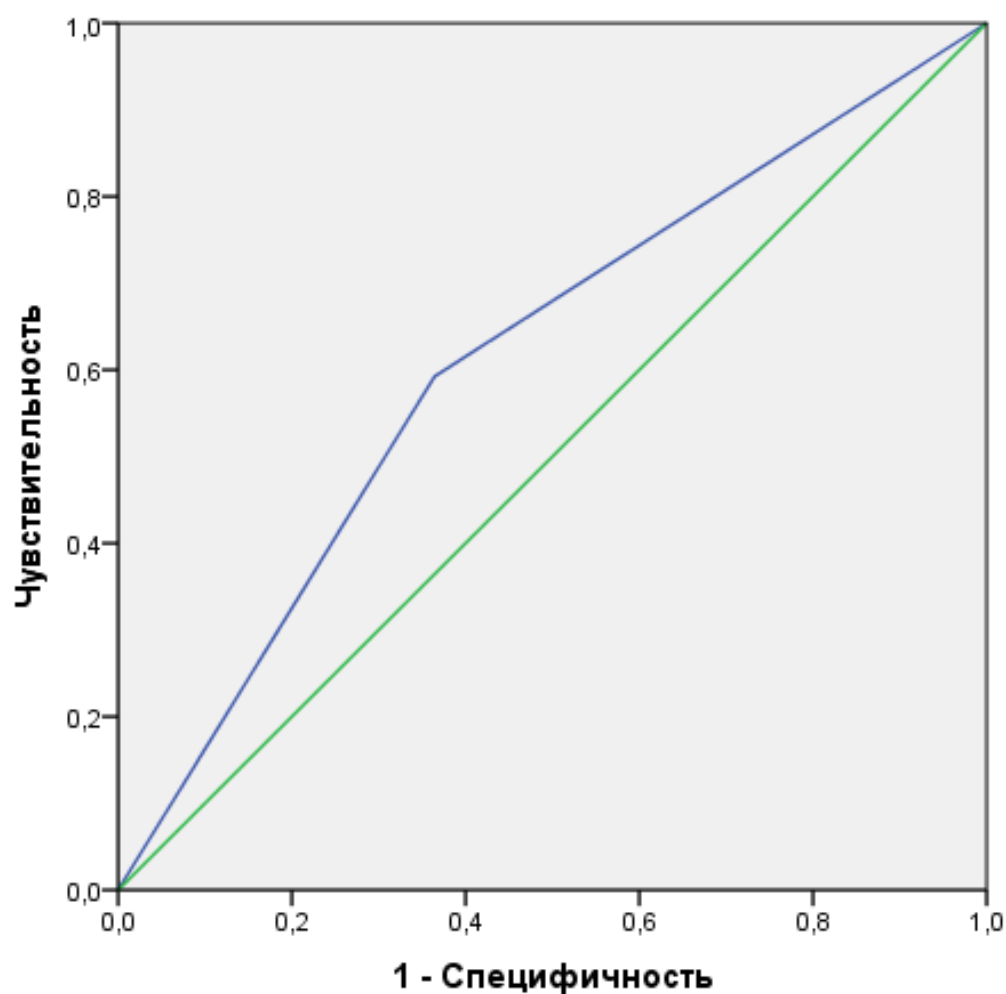


Рисунок 19 – ROC кривая самоповреждения в анамнезе и носительства генотипа TT гена *CLOCK*

Таблица 39 – Характеристики ROC-кривой зависимости наличия депрессивных нарушений от выраженности инсомнических нарушений

	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Нижняя граница	Верхняя граница
<i>HTR2A</i> , TT	0,565	0,065	0,301	0,436	0,693
<i>CLOCK</i> , TT	0,614	0,061	0,068	0,494	0,734

* - $p < 0,05$

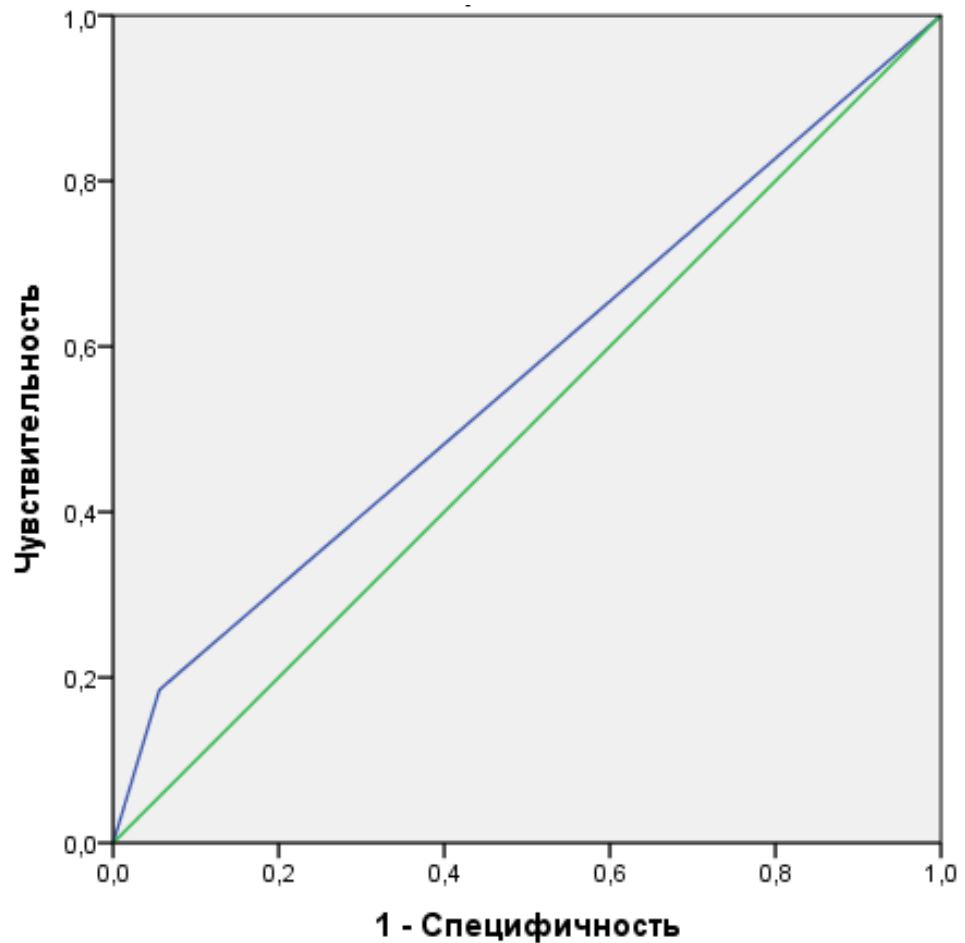


Рисунок 20 – ROC кривая самоповреждения в анамнезе и носительства генотипа ТТ гена *HTR2A*

Таким образом, можно сделать вывод о наличии статистически значимых ассоциаций у пациентов с инсомническими нарушениями, не обнаруженных у пациентов без инсомнических нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ изученной литературы по теме диссертации показал, что на настоящий момент является актуальным изучение феноменов, ассоциированных с тяжестью клинической картины алкогольной зависимости, к которым можно отнести инсомнические нарушения, встречающиеся у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в постабстинентном периоде.

Было показано, что важным звеном развития инсомнических нарушений являются нарушения обмена мелатонина, а также его предшественников, которыми сопровождается злоупотребление алкоголем. При этом, большую роль играет носительство полиморфных вариантов генов рецепторов мелатонина, серотонина, дофамина, генов-регуляторов циркадного ритма. В качестве генов - кандидатов нами были выбраны: ген рецептора серотонина, как предшественника мелатонина *HTR2A* (rs6313); гены рецепторов мелатонина *MTNR1A* (rs34532313), *MTNR1B* (rs10830963); ген циркадного ритма *CLOCK* (rs1801260), как один из центральных регуляторов циркадного ритма; ген дофамина рецептора *DRD2* (rs1800497), так как ассоциирован с алкогольной зависимостью и связан с обменом мелатонина.

Обследование пациентов проходило с февраля 2019 года по сентябрь 2020 года. Был проведен сплошной скрининг пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, проходивших стационарное лечение в наркологическом диспансере, на 7-14 день пребывания (постабстинентный период). У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости от алкоголя средней стадии. У всех пациентов на момент включения в исследование отсутствовал синдром отмены алкоголя. Пациенты на момент исследования не получали психотропные препараты. Всем пациентам было проведено неврологическое обследование, тяжелой неврологической патологии не выявлено. В скрининге участвовало 325 пациентов, 19 пациентов не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. В итоговую выборку попали 306 пациентов. Средний возраст пациентов составил $41,92 \pm 7,9$ лет. Среди включенных в исследование:

21% (64/306) - женщины, 79% (242/306) - мужчины, что, в целом, соответствует распределению по полу в генеральной совокупности у страдающих алкогольной зависимостью. Выборку можно считать репрезентативной для обследованной группы населения.

Инсомнические нарушения встречались у 43% пациентов в исследуемой выборке, наиболее часто отмечались трудности засыпания, трудности поддержания сна с ранним пробуждением, недостаточное качество и продолжительность сна, дневная дисфункция.

В процессе анализа мы выявили, что наличие инсомнических нарушений в постабстинентном периоде взаимосвязано с тяжестью синдрома отмены алкоголя, а также частотой осложнений синдрома отмены алкоголя судорожными припадками и алкогольным делирием. Также нами были обнаружены данные, говорящие о наличии взаимосвязи между суицидальными идеями в анамнезе и инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, что подтверждается статистически значимой регрессионной моделью.

Также мы обнаружили ассоциации генов *MTNR1B*, *CLOCK* и инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Выявили, что имеют место статистически значимые клинико-генетические ассоциации у пациентов с инсомническими нарушениями, не обнаруженные у пациентов без инсомнических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде в анамнезе на 12 % чаще встречаются судорожные припадки после отмены алкоголя и на 11 % чаще алкогольный делирий. Показатели инсомнии по индексу тяжести инсомнии связаны прямой корреляционной связью с результатами по шкале тяжести синдрома отмены алкоголя.

2. Инсомнические нарушения в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя связаны прямой корреляционной связью с показателями депрессивных нарушений по шкале депрессии MADRS и выраженностью тревоги по шкале тревоги Гамильтона, а также суицидальным поведением в анамнезе.

3. Выявлены ассоциации инсомнических нарушений в постабстинентном периоде у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя и генотипа GG гена *MTNR1B* (rs10830963), а генотип TT гена *CLOCK* (rs1801260) ассоциирован с отсутствием инсомнических нарушений в постабстинентном периоде.

4. Определены различия клинико-генетических ассоциаций течения синдрома отмены алкоголя у пациентов с инсомническими нарушениями и без таковых. Для исследуемой группы выявлены ассоциации: генотипа GG гена *MTNR1B* (rs10830963) с пароксизмальной потливостью и дезориентацией по шкале CIWA-Ar; генотипа TT гена *HTR2A* (rs6313) и пароксизмальной потливостью; генотипа TT гена *CLOCK* (rs1801260) и судорожных припадков в структуре синдрома отмены алкоголя; генотипа TT гена *MTNR1A* (rs34532313) и слуховых галлюцинаций, тахикардии и артериальной гипертензии. Для пациентов без инсомнических нарушений: носительство гомозиготных генотипов гена *HTR2A* (rs6313) связано с тревогой, зрительными и слуховыми галлюцинациями; генотип GG гена *MTNR1B* (rs10830963) ассоциирован с тревогой и тахикардией;

носительство генотипа CC гена *CLOCK* (rs1801260) ассоциировано с возбуждением; генотип CC гена *DRD2* (rs1800497) ассоциирован с головной болью.

5. Установлено, что генетическими маркерами риска суицидального поведения у пациентов с инсомническими нарушениями в постабстинентном периоде, в отличие от пациентов без инсомнических нарушений, является генотип TT гена *MTNR1A* (rs34532313), генотип TT гена *HTR2A* (rs6313), генотип TT гена *CLOCK* (rs1801260). Генотип GG гена *MTNR1B* (rs10830963) ассоциирован с депрессивными нарушениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проводить оценку наличия и выраженности инсомнических нарушений в постабстинентном периоде в качестве значимого признака для прогнозирования тяжести протекания алкогольной зависимости, тяжести синдрома отмены алкоголя при возможных последующих госпитализациях, риска развития судорожного синдрома в структуре отмены алкоголя и алкогольного делирия, а также депрессивных нарушений и суицидального риска.

2. Рекомендуется определять носительство ОНВ гена *MTNR1B* (rs10830963) для определения группы риска развития инсомнических нарушений и депрессивных нарушений в постабстинентном периоде, тяжелого течения синдрома отмены алкоголя.

3. Предлагается определять носительство ОНВ гена *CLOCK* (rs1801260) для определения группы риска инсомнических нарушений в постабстинентном периоде и развития судорожных припадков после отмены алкоголя.

4. Рекомендуется определять носительство ОНВ гена *HTR2A* (rs6313) для выявления группы риска развития алкогольного делирия.

5. Предлагается определять носительство ОНВ гена *MTNR1A* (rs34532313) и *DRD2* (rs1800497) для определения группы риска суицидального поведения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<i>HTR2A</i>	ген серотониновых рецепторов 5-HT _{2A}
<i>MTNR1A</i>	ген рецепторов мелатонина 1A
<i>MTNR1B</i>	ген рецепторов мелатонина 1B
<i>CLOCK</i>	ген белка CLOCK
<i>DRD2</i>	ген рецепторов дофамина D2
ISI	индекс тяжести инсомнии (англ. – Insomnia Severity Index)
PSQI	питтсбургский опросник на определение индекса качества сна (англ. – Pittsburgh Sleep Quality Index)
CIWA-Ar	шкала оценки состояния отмены алкоголя (англ. – Clinical Institute Withdrawal Assessment-Alcohol, revised scale)
CGI-S	шкала общих клинических впечатлений (англ. – Clinical Global Impression of Severity)
MADRS	шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг (англ. – Montgomery—Asberg Depression Rating Scale)
HARS	шкала тревоги Гамильтона (англ. – Hamilton Anxiety Rating Scale)
C-SSRS	колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений (англ. – Columbia Suicide Severity Rating Scale)
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ОНВ	однонуклеотидный вариант (англ. – SNP, Single Nucleotide Polymorphism)
Mean	среднее арифметическое
Med.	медиана
Std. Dev.	стандартное отклонение

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова, Д. В. Психологические особенности лиц, злоупотребляющих алкоголем и совершивших попытку суицида / Д. В. Антонова, А. Ю. Егоров // Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации. – 2016. – С. 4-4.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости [Электронный ресурс]. – Российской общество психиатров (РОП), 2019. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/4251> (Дата обращения 30.07.2021 г.)
3. Курасов, Е. С. Инсомнические нарушения у пациентов молодого возраста, перенесших неотложные кардиологические состояния / Е. С. Курасов, И. С. Рудой // Доктор. ру. – 2012. – № 5. – С. 77-81.
4. Менделевич, В. Д. Диссомнические (инсомнические) расстройства: психоневрологическая дилемма в диагностике и терапии / В. Д. Менделевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 11. – С. 18-23.
5. Полуэктов, М. Г. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М. Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, В.М. Авербух и др. // Неврология и ревматология. Consilium Medicum. – 2016. – Т. 2. – С. 41-51.
6. Полуэктов, М. Г. Расстройства сна при алкоголизме / М. Г. Полуэктов, П. В. Пчелина, А. Д. Пальман // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 4. – С. 34-39.
7. Семёнова, Н.В. Полиморфизм 3111T/C гена CLOCK у женщин с инсомнией / Н. В. Семёнова, И. М. Мадаева, Т. А. Баирова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2017. - Т. 163, № 4. - С. 458-461.
8. Сиволап, Ю. П. Двойной диагноз: «депрессия» и «расстройство употребления алкоголя» / Ю. П. Сиволап, Е. М. Крупицкий, В. Д. Менделевич и

др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121., №. 7. – С. 135-140.

9. Сиволап, Ю. П. Злоупотребление алкоголем: диагностические критерии, коморбидные расстройства и возможности терапии / Ю. П. Сиволап // Вопросы наркологии. – 2019. – №. 8. – С. 39-39.

10. Таранов, А. О. Ассоциации хронотипа, аварийности и полиморфизмов генов, связанных с биологическими часами и дофаминергической системой / А. О. Таранов, А. Н. Пучкова, П. А. Сломинский и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4. – С. 28-33.

11. Цукарзи, Э. Э. Суицид: оценка рисков и первая помощь Определение уровня суицидального риска с помощью Колумбийской Шкалы Оценки Тяжести Суицида (C-SSRS) / Э. Э. Цукарзи // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 30-40.

12. Щербак, Е. А. Принципы профилактики депрессивных расстройств при синдроме зависимости от алкоголя / Е. А. Щербак, Ю.П. Сиволап, В.А. Куташов и др. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2018. – №. 4. – С. 16-23.

13. Al-Ghoul, W. M. Melatonin receptor subtype expression in human cerebellum / W. M. Al-Ghoul, M. D. Herman, M. L. Dubocovich // Neuroreport. – 1998. – Vol. 9, № 18. – P. 4063-4068.

14. Allebrandt, K. V. CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations / K. V. Allebrandt, M. Teder-Laving, M. Akyol [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, № 11. – P. 1040-1047.

15. Amaral, M. O. P. Prevalence and risk factors for insomnia among Portuguese adolescents / M. O. P. Amaral, C. M. de Figueiredo Pereira, D.I.S. Martins [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2013. – Vol. 172, № 10. – P. 1305-1311.

16. Angarita, G. A. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review / G. A. Angarita, N. Emadi, S. Hodges [et al.] // Addict. Sci. Clin. Practice. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 1-17.

17. Arey, R. N. An important role for cholecystokinin, a CLOCK target gene, in the development and treatment of manic-like behaviors / R. N. Arey, J. F. Enwright, S. M. Spencer [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19, № 3. – P. 342-350.
18. Arnedt, J. T. Insomnia in patients with a substance use disorder / J. T. Arnedt // *UpToDate*. – 2017. – Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/insomnia-in-patients-with-a-substance-use-disorder>.
19. Badamasi, I. M. Genetic endophenotypes for insomnia of major depressive disorder and treatment-induced insomnia / I. M. Badamasi, M. S. Lye, N. Ibrahim [et al.] // *J. Neural Transmis.* – 2019. – Vol. 126, № 6. – P. 711-722.
20. Bastien, C. H. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research / C. H. Bastien, A. Vallières, C. M. Morin // *Sleep Med.* – 2001. – Vol. 2, № 4. – P. 297-307
21. Benedetti, F. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression / F. Benedetti, S. Dallaspèzia, M.C. Fulgosi [et al.] // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* – 2007. – Vol. 144, № 5. – P. 631-635.
22. Benleulmi-Chaachoua, A. Melatonin receptors limit dopamine reuptake by regulating dopamine transporter cell-surface exposure / A. Benleulmi-Chaachoua, A. Hegron, M. Le Boulch [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2018. – Vol. 75, № 23. – P. 4357-4370.
23. Benna, C. Associations of clock genes polymorphisms with soft tissue sarcoma susceptibility and prognosis / C. Benna, S. Rajendran, G. Spiro [et al.] // *J. Translat. Med.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 1-11.
24. Bernert, R. A. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor / R. A. Bernert, J.S. Kim, N.G. Iwata [et al.] // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 15.
25. Bidwell, L. C. DRD2 promoter methylation and measures of alcohol reward: functional activation of reward circuits and clinical severity / L. C. Bidwell, H. C. Karoly, R. E. Thayer [et al.] // *Addict. Biol.* – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 539-548.

26. Blumenthal, H. The links between social anxiety disorder, insomnia symptoms, and alcohol use disorders: findings from a large sample of adolescents in the United States / H. Blumenthal, D.J. Taylor, R.M. Cloutier [et al.] // *Behav. Ther.* – 2019. – Vol. 50, № 1. – P. 50-59.
27. Bourin, M. *Physiology and Pharmacology of Melatonin* / M. Bourin // *Psychiatry and Neuroscience Update.* – Springer, Cham, 2021. – P. 261-277.
28. Brooks, A. T. Sleep regularity index in patients with alcohol dependence: daytime napping and mood disorders as correlates of interest / A. T. Brooks, S. Raju, J. J. Barb [et al.] // *Int. J. Environm. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 331.
29. Brower, K. J. Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders / Brower K. J. // *Alcohol.* – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 417-427.
30. Brower, K. J. PER3 polymorphism and insomnia severity in alcohol dependence / K. J. Brower, M. Wojnar, E. Sliwerska [et al.] // *Sleep.* – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 571-577.
31. Brower, K. J. Prevalence and correlates of withdrawal-related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey / K. J. Brower, B. E. Perron // *Am. J. Addict.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 238-244.
32. Burke, L. P. Effects of photoperiod, melatonin and pinealectomy on ethanol consumption in rats / L. P. Burke, S. Z. Kramer // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1974. – Vol. 2, № 4. – P. 459-463.
33. Buysse, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds III, T.H. Monk [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 28, № 2. – P. 193-213.
34. Canham, S. L. Binge drinking and insomnia in middle-aged and older adults: the Health and Retirement Study / S. L. Canham, C. N. Kaufmann, P.M. Mauro [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 284-291.
35. Chakravorty, S. Suicidal ideation in veterans misusing alcohol: relationships with insomnia symptoms and sleep duration / S. Chakravorty, M. A. Grandner, S. Mavandadi [et al.] // *Addict. Behav.* – 2014. – Vol. 39, № 2. – P. 399-405.

36. Chakravorty, S. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study / S. Chakravorty, A.L. Hanlon, S.T. Kuna [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. 350-354.
37. Chaudhary, N. S. Insomnia in alcohol dependent subjects is associated with greater psychosocial problem severity / N. S. Chaudhary, K. M. Kampman, H. R. Kranzler [et al.] // Addict. Behav. – 2015. – Vol. 50. – P. 165-172.
38. Chen, H. Sleep problems in relation to smoking and alcohol use in Chinese adolescents / H. Chen, Q. G. Bo, C.X. Jia [et al.] // J. Nerv. Ment. Dis. – 2017. – Vol. 205, № 5. – P. 353-360.
39. Chen, Y. Functional polymorphisms in circadian positive feedback loop genes predict postsurgical prognosis of gastric cancer / Y. Chen, D. Wang, Y. Song [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 1919-1929.
40. Colrain, I. M. Alcohol and the sleeping brain / I. M. Colrain, C. L. Nicholas, F. C. Baker // Handbook Clin. Neurol. – 2014. – Vol. 125. – P. 415-431.
41. Corella, D. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial / D. Corella, E. M. Asensio, O. Coltell [et al.] // Cardiovasc. Diabetol. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 1-12.
42. Corniello, A. Clinical institute withdrawal assessment alcohol scale-revised (CIWA-Ar) / A. Corniello, C. Skowronsky // Clin. Nurse Specialist. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. E9-E9.
43. Costanzi, E. Two neuroendocrine G protein-coupled receptor molecules, somatostatin and melatonin: Physiology of signal transduction and therapeutic perspectives / E. Costanzi, C. Simioni, I. Conti [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2021. – Vol. 236, № 4. – P. 2505-2518.
44. Couto, P. Association between CLOCK, PER3 and CCRN4L with non-small cell lung cancer in Brazilian patients / P. Couto, D. Miranda, R. Vieira [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 435-440.
45. da Silva Junior, F. C. The association of A-1438G and T102C polymorphisms in HTR2A and 120 bp duplication in DRD4 with alcoholic dependence

in a northeastern Brazilian male population / F. C. da Silva Junior, R. M. L. Araujo, A. S. C. Sarmiento // *Gene Reports*. – 2020. – Vol. 21. – P. 100889.

46. Dashti, H. S. Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants / H. S. Dashti, J. L. Follis, C. E. Smith [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 101, № 1. – P. 135-143.

47. Doebling, A. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution / A. Doebling, N. von Hentig, J. Graff [et al.] // *Pharmacogenet. Genom.* – 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 407-414.

48. Dolsen, M. R. Life-time history of insomnia and hypersomnia symptoms as correlates of alcohol, cocaine and heroin use and relapse among adults seeking substance use treatment in the United States from 1991 to 1994 / M. R. Dolsen, A. G. Harvey // *Addiction*. – 2017. – Vol. 112, № 6. – P. 1104-1111.

49. Eban-Rothschild, A. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive / A. Eban-Rothschild, L. Appelbaum, L. de Lecea // *Neuropsychopharmacology*. – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 937-952.

50. Emet, M. A review of melatonin, its receptors and drugs / M. Emet, H. Ozcan, L. Ozel [et al.] // *Eurasian J. Med.* – 2016. – Vol. 48, № 2. – P. 135.

51. Escobar-Córdoba, F. Complaints of insomnia in hospitalized alcoholics / F. Escobar-Córdoba, J. D. Ávila-Cadavid, M. Cote-Menendez // *Brazil. J. Psychiatr.* – 2009. – Vol. 31. – P. 261-264.

52. Esposito, T. The melatonin receptor 1A (MTNR1A) gene is associated with recurrent and idiopathic calcium nephrolithiasis / T. Esposito, D. Rendina, A. Aloia [et al.] // *Nephrol. Dialys. Transplant.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 210-218.

53. Fernandez-Mendoza, J. The Spanish version of the Insomnia Severity Index: a confirmatory factor analysis / J. Fernandez-Mendoza, A. Rodriguez-Muñoz, A. Vela-Bueno [et al.] // *Sleep Med.* – 2012. – Vol. 13, № 2. – P. 207-210.

54. Fortuna, L. R. Sleep disturbance as a predictor of time to drug and alcohol use treatment in primary care / L. R. Fortuna, B. Cook, M. V. Porche [et al.] // *Sleep Med.* – 2018. – Vol. 42. – P. 31-37.
55. Foster, J. H. Impaired sleep in alcohol misusers and dependent alcoholics and the impact upon outcome / J. H. Foster, T. J. Peters // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1999. – Vol. 23,– № 6. – P. 1044-1051.
56. Fund, N. The epidemiology of sleep disorders in Israel: results from a population-wide study / N. Fund, A. Green, G. Chodick [et al.] // *Sleep Med.* – 2020. – Vol. 67. – P. 120-127.
57. Garaulet, M. Chronobiology and obesity: the orchestra out of tune / M. Garaulet, P. Gómez-Abellán, J. A. Madrid // *Clin. Lipidol.* – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 181-188.
58. Garaulet, M. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet / M. Garaulet M. D. Corbalán, J. A. Madrid [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 516-523.
59. Garaulet, M. SIRT1 and CLOCK 3111T> C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity / M. Garaulet, A.E. Tardido, Y.C. Lee [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2012. – Vol. 36, № 11. – P. 1436-1441.
60. Garaulet, M. Timing of food intake and obesity: a novel association / M. Garaulet, P. Gómez-Abellán // *Physiol. Behav.* – 2014. – Vol. 134. – P. 44-50.
61. Gehrman, P. R. Genetics of insomnia / P. R. Gehrman, E. Byrne, N. Gillespie [et al.] // *Sleep Med. Clin.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 191-202.
62. Gehrman, P. R. The role of genes in the insomnia phenotype / P. R. Gehrman, C. Pfeiffenberger, E. M. Byrne // *Sleep Med. Clin.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. 323-331.
63. Geller, I. Ethanol preference in the rat as a function of photoperiod / I. Geller // *Science.* – 1971. – Vol. 173, № 3995. – P. 456-459.

64. Geoffroy, P. A. An ASMT variant associated with bipolar disorder influences sleep and circadian rhythms: a pilot study / P. A. Geoffroy, C. Boudebesse, A. Henrion [et al.] // *Genes Brain Behav.* – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 299-304.
65. Gerber, M. Validation of the German version of the insomnia severity index in adolescents, young adults and adult workers: results from three cross-sectional studies / M. Gerber, C. Lang, S. Lemola [et al.] // *BMC Psychiatr.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 1-14.
66. Gizatullin, R. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression / R. Gizatullin, G. Zaboli, E. G. Jönsson [et al.] // *Biol. Psychiatr.* – 2006. – Vol. 59, № 4. – P. 295-300.
67. Goodhines, P. A. Self-medication for sleep in college students: Concurrent and prospective associations with sleep and alcohol behavior / P. A. Goodhines, L.A. Gellis, J. Kim [et al.] // *Behav. Sleep Med.* – 2019. – Vol. 17, № 3. – P. 327-341.
68. Gortney, J. S. Alcohol withdrawal syndrome in medical patients / J. S. Gortney, J. N. Raub, P. Patel [et al.] // *Clevel. Clin. J. Med.* – 2016. – Vol. 83, № 1. – P. 67-79.
69. Guo, R. Chronic alcohol consumption in rats leads to desynchrony in diurnal rhythms and molecular clocks / R. Guo, S. M. Simasko, H. T. Jansen // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 291-300.
70. Haario, P. Bidirectional associations between insomnia symptoms and unhealthy behaviours / P. Haario, O. Rahkonen, M. Laaksonen [et al.] // *J. Sleep Res.* – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 89-95.
71. Hagerty, S. L. DRD2 methylation is associated with executive control network connectivity and severity of alcohol problems among a sample of polysubstance users / S. L. Hagerty, S. L. YorkWilliams, L. C. Bidwell [et al.] // *Addict. Biol.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. e12684.
72. Hamilton, M. A. X. The assessment of anxiety states by rating / M. A. X. Hamilton // *British journal of medical psychology.* – 1959. – Vol. 32., №. 1. – C. 50-55.

73. Hartwell, E. E. The association of alcohol severity and sleep quality in problem drinkers / E. E. Hartwell, S. Bujarski, S. Glasner-Edwards [et al.] // *Alcohol Alcoholism*. – 2015. – Vol. 50, № 5. – P. 536-541.
74. Hasler, B. P. A longitudinal study of insomnia and other sleep complaints in adolescents with and without alcohol use disorders / B. P. Hasler, C. S. Martin, D. S. Wood [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 2225-2233.
75. Hasler, B. P. Restless sleep and variable sleep timing during late childhood accelerate the onset of alcohol and other drug involvement / B. P. Hasler, L. Kirisci, D. B. Clark // *J. Stud. Alcohol Drugs*. – 2016. – Vol. 77, № 4. – P. 649-655.
76. Hasler, B. P. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder / B. P. Hasler, A. M. Soehner, D. B. Clark // *Alcohol*. – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 377-387.
77. He, S. The relationship between alcohol craving and insomnia symptoms in alcohol-dependent individuals / S. He, A. T. Brooks, K. M. Kampman [et al.] // *Alcohol Alcoholism*. – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 287-294.
78. Hohjoh, H. Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome / H. Hohjoh, M. Takasu, K. Shishikura [et al.] // *Neurogenetics*. – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 151-153.
79. Hui, P. Association between 5-HT gene polymorphism rs140700 and primary insomnia in Chinese population / P. Hui, J. Yang, J. Wang [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2021. – Vol. 51, № 5. – P. 732-738. doi: 10.1111/imj.14813.
80. Jakubczyk, A. The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients / A. Jakubczyk, M. Wrzosek, J. Łukaszkiwicz [et al.] // *Journal of psychiatric research*. – 2012. – T. 46. – №. 1. – P. 44-49.
81. Jakubczyk, A. The CC genotype in the T102C HTR2A polymorphism predicts relapse in individuals after alcohol treatment / A. Jakubczyk, A. Klimkiewicz, M. Kopera [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 4. – P. 527-533.

82. Jesse, S. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management / S. Jesse, G. Bråthen G., M. Ferrara [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2017. – Vol. 135, № 1. – P. 4-16.
83. Johnson, B. A. Ritalin in the treatment of alcohol dependence—a multi-center clinical trial / B. A. Johnson, D. R. Jasinski, G. P. Galloway [et al.] // *Psychopharmacology.* – 1996. – Vol. 128, № 2. – P. 206-215.
84. Jung, J. S. Association between restless legs syndrome and CLOCK and NPAS2 gene polymorphisms in schizophrenia / J. S. Jung, H. J. Lee, C. H. Cho [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2014. – Vol. 31, № 7. – P. 838-844.
85. Jutras-Aswad, D. Cannabis-dependence risk relates to synergism between neuroticism and proenkephalin SNPs associated with amygdala gene expression: case-control study / D. Jutras-Aswad, M. M. Jacobs, G. Yiannoulos [et al.] // *PloS One.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. e39243.
86. Kadouri, A. The improved Clinical Global Impression Scale (iCGI): development and validation in depression / A. Kadouri, E. Corruble, B. Falissard // *BMC Psychiatr.* – 2007. – Vol. 7, № 1. – P. 1-7.
87. Kim, J. I. Alcohol use disorders and insomnia mediate the association between PTSD symptoms and suicidal ideation in Korean firefighters / J. I. Kim, H. Park, J. H. Kim // *Depres. Anxiety.* – 2018. – Vol. 35, № 11. – P. 1095-1103.
88. Kishi, T. CLOCK may predict the response to fluvoxamine treatment in Japanese major depressive disorder patients / T. Kishi, T. Kitajima, M. Ikeda [et al.] // *Neuromol. Med.* – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 53-57.
89. Kissling, C. A polymorphism at the 3'-untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention-deficit hyperactivity disorder / C. Kissling, W. Retz, S. Wiemann [et al.] // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 147, № 3. – P. 333-338.
90. Klimkiewicz, A. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych u osób uzależnionych od alkoholu / A. Klimkiewicz, P. Serafin, M. Wojnar // *Psychiatria.* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 7-17.

91. Klimkiewicz, A. The association between insomnia and suicidal thoughts in adults treated for alcohol dependence in Poland / A. Klimkiewicz, A.S. Bohnert, A. Jakubczyk [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 122, № 1-2. – P. 160-163.
92. Klose, M. K. Sleep drive reconfigures wake-promoting clock circuitry to regulate adaptive behavior / M. K. Klose, P. J. Shaw // *PLoS Biol.* – 2021. – Vol. 19, № 6. – P. e3001324.
93. Knight, E. Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol–Revised might be an unreliable tool in the management of alcohol withdrawal / E. Knight, L. Lappalainen // *Canad. Fam. Physic.* – 2017. – Vol. 63, № 9. – P. 691.
94. Ko, S. J. Influence of severity of problem drinking, circadian rhythm and sleep quality on sleep disorder in alcohol use disorder patients / S. J. Ko, Y. Park, M. Kang [et al.] // *J. Korean Biol. Nurs. Sci.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 48-54.
95. Kolla, B. P. The association between sleep disturbances and alcohol relapse: A 12-month observational cohort study / B. P. Kolla, T. Schneekloth, M. P. [et al.] // *Am. J. Addict.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 362-367.
96. Kolla, B. P., Bostwick J. M. Insomnia: the neglected component of alcohol recovery / B. P. Kolla, J. M. Bostwick // *J. Addict. Res. Ther.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. e2.
97. Koob, G. F. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework / G. F. Koob, I. M. Colrain // *Neuropsychopharmacology.* – 2020. – Vol. 45, – № 1. – P. 141-165.
98. Krystal, A. D. Psychiatric disorders and sleep / A. D. Krystal // *Neurol. Clin.* – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 1389-1413.
99. Lahan, V. Translation and validation of the insomnia severity index in hindi language / V. Lahan, R. Gupta // *Indian J. Psychol. Med.* – 2011. – Vol. 33, № 2. – P. 172-176.
100. Landolt, H. P. Sleep abnormalities during abstinence in alcohol-dependent patients / H. P. Landolt, J. C. Gillin // *CNS Drugs.* – 2001. – Vol. 15, № 5. – P. 413-425.

101. Le Bon, O. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations / O. Le Bon, J. R. Murphy, L. Staner, [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 377-383.
102. Lee, H. K. Factors influencing sleep in people with alcoholism / H. K. Lee // J. Korean Acad. Psychiatr. Mental Health Nurs. – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 271-277.
103. Lee, K. Y. Association between CLOCK 3111T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder / K. Y. Lee, J. Y. Song, S. H. Kim [et al.] // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr. – 2010. – Vol. 34, № 7. – P. 1196-1201.
104. Li, C. Association between genetic variations in MTNR1A and MTNR1B genes and gestational diabetes mellitus in Han Chinese women / C. Li, B. Qiao, Y. Zhan [et al.] // Gynecol. Obstetr. Investig. – 2013. – Vol. 76, № 4. – P. 221-227.
105. Lin, F. Y. Interactions between environmental factors and melatonin receptor type 1A polymorphism in relation to oral cancer susceptibility and clinicopathologic development / F. Y. Lin, C. W. Lin, S. F. Yang [et al.] // PloS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0121677.
106. Lind, M. J. Genetic pathways to insomnia / M. J. Lind, P. R. Gehrman // Brain Sci. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 64.
107. Lucht, M. Influence of DRD2 and ANKK1 genotypes on apomorphine-induced growth hormone (GH) response in alcohol-dependent patients / M. Lucht, A. Samochowiec, J. Samochowiec [et al.] // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatr. – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 45-49.
108. Magnée, E. H. B. Sleep disturbances are associated with reduced health-related quality of life in patients with substance use disorders / E. H. B. Magnée, G. H. de Weert-van Oene, T.A. Wijdeveld [et al.] // Am. J. Addict. – 2015. – Vol. 24, № 6. – P. 515-522.
109. Mahmoudi, F. Evaluation of the Association of Htr2a Gene Rs6313 Polymorphism with Heroin Dependence in a Sample from Northwest Iran / F.

Mahmoudi, N. Zeinalzadeh // Scientific journal of ilam university of medical sciences. – 2021. – Vol.29, №. 4. – P. 1-7.

110. Martindale, S. L. Chronic alcohol use and sleep homeostasis: Risk factors and neuroimaging of recovery / S. L. Martindale, R. A. Hurley, K. H. Taber // J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. A6-5.

111. Melkonian, A. Assessment of a hospital-wide CIWA-Ar protocol for management of alcohol withdrawal syndrome / A. Melkonian, R. Patel, A. Magh [et al.] // Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcom. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 344-349.

112. Miller, M. B. Insomnia moderates the association between alcohol use and consequences among young adult veterans / M. B. Miller, A. M. DiBello, K. B. Carey [et al.] // Addict. Behav. – 2017. – Vol. 75. – P. 59-63.

113. Miller, M. B. Insomnia treatment in the context of alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis / M. B. Miller, M. L. Donahue, K. B. Carey [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2017. – Vol. 181. – P. 200-207.

114. Miller, M. B. Sleep and alcohol use among young adult drinkers with insomnia: a daily process model / M. B. Miller, L. K. Freeman, C. B. DeRoche [et al.] // Addict. Behav. – 2021. – Vol. 119. – P. 106911.

115. Miller, M. B. The prospective association between sleep and initiation of substance use in young adolescents / M. B. Miller, T. Janssen, K. M. Jackson // J. Adolesc. Health. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 154-160.

116. Montgomery, S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery, M. Åsberg // Brit. J. Psychiatr. – 1979. – Vol. 134, № 4. – P. 382-389.

117. Morin, C. M. Insomnia: Psychological assessment and management / C. M. Morin. – Guilford press, 1993. – 238 p.

118. Morin, C. M. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response / C. M. Morin, G. Belleville, L. Bélanger [et al.] // Sleep. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 601-608

119. Morioka, H. Associations between sleep disturbance and alcohol drinking: a large-scale epidemiological study of adolescents in Japan / H. Morioka, O. Itani, Y. Kaneita [et al.] // *Alcohol*. – 2013. – Vol. 47, № 8. – P. 619-628.
120. Morosini, P. L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning / P. L. Morosini, L. Magliano, L. A. Brambilla [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 101, № 4. – P. 323-329.
121. Moyer, R. A. Intronic polymorphisms affecting alternative splicing of human dopamine D2 receptor are associated with cocaine abuse / R. A. Moyer, D. Wang, A. C. Papp [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 36, № 4. – P. 753-762.
122. Müller, C. P. The role of serotonin in alcohol use and abuse / C. P. Müller, G. Schumann, J. Kornhuber [et al.] // *Handbook of Behavioral Neuroscience*. – Elsevier, 2020. – Vol. 31. – P. 803-827.
123. Myung, W. Genetic association study of individual symptoms in depression / W. Myung, J. Song, S. W. Lim [et al.] // *Psychiatr. Res.* – 2012. – Vol. 198, № 3. – P. 400-406.
124. Nadorff, M. R. Explaining alcohol use and suicide risk: a moderated mediation model involving insomnia symptoms and gender / M. R. Nadorff, T. Salem, E. S. Winer [et al.] // *J. Clin. Sleep Med.* – 2014. – Vol. 10, № 12. – P. 1317-1323.
125. Nguyen-Louie, T. T. Effects of sleep on substance use in adolescents: a longitudinal perspective / T. T. Nguyen-Louie, T. Brumback, M. J. Worley [et al.] // *Addict. Biol.* – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 750-760.
126. Olsson, L. 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 / L. Olsson, E. Pettersen, A. Ahlbom [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1375-1378.
127. Onaolapo, O. J. Melatonin in drug addiction and addiction management: Exploring an evolving multidimensional relationship / O. J. Onaolapo, A. Y. Onaolapo // *World J. Psychiatr.* – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 64.

128. Ong, H. S. Chronobiology and the case for sleep health interventions in the community / H. S. Ong, C. S. Lim, A. L. C. Png [et al.] // Singapore Med. J. – 2021. – Vol. 62, № 5. – P. 220-224.
129. Özdem, M. Antioxidant effects of melatonin in heart tissue after induction of experimental periodontitis in rats / M. Özdem, F. Y. Kırzioğlu, H. R. Yılmaz [et al.] // J. Oral Sci. – 2017. – Vol. 59, № 1. – P. 23-29.
130. Pallesen, S. The 5-HTTLPR rs25531 LALA-genotype increases the risk of insomnia symptoms among shift workers / S. Pallesen, D.P. Jacobsen, M.B. Nielsen [et al.] // Sleep Med. – 2019. – Vol. 60. – P. 224-229.
131. Panduro, A. High frequency of the DRD2/ANKK1 A1 allele in Mexican Native Amerindians and Mestizos and its association with alcohol consumption / A. Panduro, O. Ramos-Lopez, O. Campollo [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2017. – Vol. 172. – P. 66-72.
132. Park, S. Y. The effects of alcohol on quality of sleep / S. Y. Park, M.K. Oh, B. S. Lee [et al.] // Korean J. Fam. Med. – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 294.
133. Park, H. J. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients / H. J. Park, J. K. Park, S. K. Kim [et al.] // J. Mol. Neurosci. – 2011. – Vol. 45, № 2. – P. 304.
134. Partonen, T. Clock genes in human alcohol abuse and comorbid conditions / T. Partonen // Alcohol. – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 359-365.
135. Patel, D. Insomnia in the elderly: a review / D. Patel, J. Steinberg, P. Patel // J. Clin. Sleep Med. – 2018. – Vol. 14, № 6. – P. 1017-1024.
136. Pereira, D. S. The G619A Aa-nat gene polymorphism does not contribute to sleep time variation in the Brazilian population / D. S. Pereira, M. Pedrazzoli, B.D.V. Koike [et al.] // Behav. Genet. – 2007. – Vol. 37, № 4. – P. 637-638.
137. Peres, R. Ethanol consumption and pineal melatonin daily profile in rats / R. Peres, F. G. do Amaral, T. C. Madrigrano [et al.] // Addict. Biol. – 2011. – Vol. 16, № 4. – P. 580-590.

138. Perney, P. Insomnia in alcohol-dependent patients: prevalence, risk factors and acamprosate effect: an individual patient data meta-analysis / P. Perney, P. Leheret // *Alcohol Alcoholism*. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 611-618.
139. Perney, P. Measuring sleep disturbances in patients with alcohol use disorders: a short questionnaire suitable for routine practice / P. Perney, H. Rigole, B. Mason [et al.] // *J. Addict. Med.* – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 25-30.
140. Pieters, S. Puberty-dependent sleep regulation and alcohol use in early adolescents / S. Pieters, H. Van Der Vorst, W.J. Burk [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2010. – Vol. 34, № 9. – P. 1512-1518.
141. Piltz, S. H. Mapping recovery from sleep deprivation / S. H. Piltz, C. Athanasouli, C. G. D. Behn [et al.] // *Commun. Nonline Sci. Numer. Simul.* – 2021. – Vol. 96. – P. 105686.
142. Plemenitaš, A. Genetic variability in tryptophan hydroxylase 2 gene in alcohol dependence and alcohol-related psychopathological symptoms / A. Plemenitaš, B. K. Plesničar, M. Kastelic [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2015. – № 604. – P. 86-90.
143. Popovici, I. Binge drinking and sleep problems among young adults / I. Popovici, M. T. French // *Drug Alcohol Depend.* – 2013. – Vol. 132, № 1-2. – P. 207-215.
144. Posner, K. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants / K. Posner, M. A. Oquendo, M. Gould [et al.] // *Am. J. Psychiatr.* – 2007. – Vol. 164, № 7. – P. 1035-1043.
145. Prasad, P. Dopamine D2 receptor polymorphisms and susceptibility to alcohol dependence in Indian males: a preliminary study / P. Prasad, A. Ambekar, M. Vaswani // *BMC Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 1-8.
146. Rabstein, S. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from the GENICA study / S. Rabstein, V. Harth, C. Justenhoven [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2014. – Vol. 31, № 10. – P. 1115-1122.

147. Reszka, E. Rotating night shift work and polymorphism of genes important for the regulation of circadian rhythm / E. Reszka, B. Peplonska, E. Wiecezorek [et al.] // *Scand. J. Work Environ. Health.* – 2013. – Vol. 39, № 2. – P. 178-186.
148. Riemann, D. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia / D. Riemann, C. Baglioni, C. Bassetti [et al.] // *J. Sleep Res.* – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 675-700.
149. Riemann, D. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? / D. Riemann, U. Voderholzer // *J. Affect. Dis.* – 2003. – Vol. 76, № 1-3. – P. 255-259.
150. Riemann, D. Sleep, insomnia, and depression / D. Riemann, L.B. Krone, K. Wulff [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2020. – Vol. 45, № 1. – P. 74-89.
151. Roehrs, T. Insomnia as a path to alcoholism: tolerance development and dose escalation / T. Roehrs, T. Roth // *Sleep.* – 2018. – Vol. 41, № 8. – P. zsy091.
152. Samsonsen, C. The seizure precipitating effect of alcohol: A prospective observational cross-over study / C. Samsonsen, H. Myklebust, T. Strindler [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2018. – Vol. 143. – P. 82-89.
153. Saper, C. B. Wake–sleep circuitry: an overview / C. B. Saper, P. M. Fuller // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 44. – C. 186-192.
154. Sasabe, T. Association analysis of the dopamine receptor D2 (DRD2) SNP rs1076560 in alcoholic patients / T. Sasabe, A. Furukawa, S. Matsusita [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2007. – Vol. 412, № 2. – P. 139-142.
155. Scott, E. M. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man / E. M. Scott, A. M. Carter, P. J. Grant // *Int. J. Obes.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 658-662.
156. Seneviratne, C. Characterization of a functional polymorphism in the 3' UTR of SLC6A4 and its association with drinking intensity / C. Seneviratne, W. Huang, N. Ait-Daoud [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 332-339.
157. Serretti, A. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism / A. Serretti, F. Benedetti, L. Mandelli [et al.] // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* – 2003. – Vol. 121, № 1. – P. 35-38.

158. Shapour, B. A. Reliability and validity of the Chinese translation of insomnia severity index and comparison with Pittsburgh sleep quality index / B. A. Shapour, C. K. Gang // *Malaysian J. Psychiatr.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 3-9.
159. Sharma, R. Rats exposed to chronic alcohol display protracted insomnia and daytime sleepiness-like behavior during alcohol withdrawal☆ / R. Sharma, P. Sahota, M. M. Thakkar // *Physiol. Behav.* – 2021. – Vol. 228. – P. 113200.
160. Shen, O. Variants of the CLOCK gene affect the risk of idiopathic male infertility in the Han-Chinese population / O. Shen, X. Ding, J. Nie [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2015. – Vol. 32, № 7. – P. 959-965.
161. Shi, J. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm / J. Shi, J. K. Wittke-Thompson, J. A. Badner [et al.] // *Am. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatr. Genet.* – 2008. – Vol. 147, № 7. – P. 1047-1055.
162. Siomos, K. E. Psychosocial correlates of insomnia in an adolescent population / K. E. Siomos, P.A. Avagianou, G.D. Floros [et al.] // *Child Psychiatry Hum. Dev.* – 2010. – Vol. 41, № 3. – P. 262-273.
163. Sivertsen, B. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years / B. Sivertsen, J. C. Skogen, R. Jakobsen [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2015. – Vol. 149. – P. 180-186.
164. Sjöholm, L. K. CLOCK is suggested to associate with comorbid alcohol use and depressive disorders / L. K. Sjöholm, L. Kovanen, S. T. Saarikoski [et al.] // *J. Circad. Rhythms.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 1-9.
165. Skarupke, C. Insomnia complaints and substance use in German adolescents: did we underestimate the role of coffee consumption? Results of the KiGGS study / C. Skarupke, R. Schlack, K. Lange [et al.] // *J. Neur. Transmis.* – 2017. – Vol. 124, № 1. – P. 69-78.
166. Slaugenhaupt, S. A. Mapping of the gene for the Mella-melatonin receptor to human chromosome 4 (MTNR1A) and mouse chromosome 8 (Mtnr1a) / S. A.

Slaugenhaupt, A. L. Roca, C. B. Liebert [et al.] // *Genomics*. – 1995. – Vol. 27, № 2. – P. 355-357.

167. Smith, L. J Posttraumatic stress, alcohol use, and alcohol use reasons in firefighters: the role of sleep disturbance / L. J. Smith, M. W. Gallagher, J. K. Tran [et al.] // *Comprehens. Psychiatr.* – 2018. – Vol. 87. – P. 64-71.

168. Song, H. M. Association of CLOCK, ARNTL, PER2, and GNB3 polymorphisms with diurnal preference in a Korean population / H. M. Song, C. H. Cho, H. J. Lee [et al.] // *Chronobiol. Int.* – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 1455-1463.

169. Sookoian, S. Common genetic variations in CLOCK transcription factor are associated with nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, G. Castaño, C. Gemma [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13, № 31. – P. 4242.

170. Sookoian, S. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity / S. Sookoian, C. Gemma, T. F. Gianotti [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – Vol. 87, № 6. – P. 1606-1615.

171. Soria, V. Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder / V. Soria, E. Martinez-Amoros, G. Escaramís, [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35, № 6. – P. 1279-1289.

172. Stuppaeck, C. H. Assessment of the alcohol withdrawal syndrome—validity and reliability of the translated and modified Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale (CIWA-A) / C. H. Stuppaeck, C. Barnas, M. Falk [et al.] // *Addiction*. – 1994. – Vol. 89, № 10. – P. 1287-1292.

173. Su, S. C. Association of melatonin membrane receptor 1A/1B gene polymorphisms with the occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma / S. C. Su, Y. C. Ho, Y. F. Liu [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 49, № 8. – P. 85655.

174. Suleiman, K. H. Translating the insomnia severity index into Arabic / K. H. Suleiman, B. C. Yates // *J. Nurs. Scholarship*. – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 49-53.

175. Sullivan, J. T. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar) / J. T. Sullivan, K. Sykora, J. Schneiderman [et al.] // *Brit. J. Addict.* – 1989. – Vol. 84, № 11. – P. 1353-1357.

176. Sung, Y. The association of alcohol use disorders with suicidal ideation and suicide attempts in a population-based sample with mood symptoms / Y. Sung, L. N. La Flair, R. Mojtabai [et al.] // Arch. Suicide Res. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 219-232.
177. Terracciano, A. Genome-wide association scan for five major dimensions of personality / A. Terracciano, S. Sanna, M. Uda [et al.] // Mol. Psychiatr. – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 647-656.
178. Thakkar, M. M. Alcohol disrupts sleep homeostasis / M. M. Thakkar, R. Sharma, P. Sahota // Alcohol. – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 299-310.
179. Truong, T. Breast cancer risk, nightwork, and circadian clock gene polymorphisms / T. Truong, B. Lique, F. Menegaux [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 629-638.
180. Valladares, M. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration / M. Valladares, A. M. Obregón, J. P. Chaput // J. Physiol. Biochem. – 2015. – Vol. 71, № 4. – P. 855-860.
181. van Schrojenstein Lantman, M. Alcohol hangover, sleep quality, and daytime sleepiness / M. van Schrojenstein Lantman, T. Roth, T. Roehrs [et al.] // Sleep Vigilance. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 37-41.
182. Vanderlind, W. M. Sleep and sadness: exploring the relation among sleep, cognitive control, and depressive symptoms in young adults / W. M. Vanderlind, C. G. Beevers, S. M. Sherman [et al.] // Sleep Med. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 144-149.
183. Vengeliene, V. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption / V. Vengeliene, H. R. Noori, R. Spanagel // Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 40, № 13. – P. 2897-2906.
184. Wallen, G. R. The prevalence of sleep disturbance in alcoholics admitted for treatment: a target for chronic disease management / G. R. Wallen, M. A. T. Brooks, M. B. Whiting [et al.] // Fam. Comm. Health. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 288.
185. Wrzosek, M. Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report / M. Wrzosek, J. Łukaszewicz, M. Wrzosek // Psychiatry research. – 2011. – Vol. 190., № 1. – P. 149-151.

186. Xu, X. Association study between a polymorphism at the 3'-untranslated region of CLOCK gene and attention deficit hyperactivity disorder / X. Xu, G. Breen, C.K. Chen [et al.] // *Behav. Brain Funct.* – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 1-5.
187. Yazdi, Z. Validity and reliability of the Iranian version of the insomnia severity index / Z. Yazdi, K. Sadeghniaat-Haghighi, M. A. Zohal [et al.] // *Malaysian J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 31.
188. Zaider, T. I. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder / T. I. Zaider, R. G. Heimberg, D. M. Fresco [et al.] // *Psychol. Med.* – 2003. – Vol. 33, № 4. – P. 611-622.
189. Zaki, N. F. W. Chronobiological theories of mood disorder / N. F. W. Zaki, D. W. Spence, A. S. BaHammam, [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, № 2. – P. 107-118.
190. Zhabenko, N. Prevalence and correlates of insomnia in a Polish sample of alcohol-dependent patients / N. Zhabenko, M. Wojnar, K. J. Brower // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2012. – Vol. 36, № 9. – P. 1600-1607.
191. Zhang, J. The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics / J. Zhang, G. Liao, C. Liu [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2011. – Vol. 38, № 1. – P. 349-354.
192. Zhou, F. Functional polymorphisms of circadian positive feedback regulation genes and clinical outcome of Chinese patients with resected colorectal cancer / F. Zhou, X. He, H. Liu [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118, № 4. – P. 937-946.
193. Zienolddiny, S. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts / S. Zienolddiny, A. Haugen, J. A. S. Lie [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 1-16.
194. Zill, P. SNP and haplotype analysis of a novel tryptophan hydroxylase isoform (TPH2) gene provide evidence for association with major depression / P. Zill, T.C. Baghai, P. Zwanzger [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9, № 11. – P. 1030-1036.

195. Zupanc, T. TPH2 polymorphisms and alcohol-related suicide / T. Zupanc, P. Pregelj, M. Tomori [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2011. – Vol. 490, № 1. – P. 78-81.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1.

ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ИНСОМНИИ

В каждом пункте обведите цифру, которая наиболее соответствует Вашему ответу.

1. Пожалуйста, оцените Ваши **ТЕКУЩИЕ** (то есть, за прошедшие 2 недели) проблемы со сном:

	Нет	Легкая	Умеренная	Тяжелая	Очень тяжелая
a) Проблема со сном					
b) Проблема с засыпанием	0	1	2	3	4
c) Проблема прерывистого сна	0	1	2	3	4
d) Проблема слишком раннего пробуждения	0	1	2	3	4

2. Насколько Вы **УДОВЛЕТВОРЕННЫ** (или не удовлетворены) процессом своего сна?

Очень удовлетворён	Удовлетворён	Относительно удовлетворён	Не удовлетворён	Очень не удовлетворён
0	1	2	3	4

3. Насколько, как Вам кажется, **ЗАМЕТНЫ** окружающим Ваши проблемы со сном в плане нарушения качества Вашей жизни?

Совсем незаметны	Чуть	Немного	Сильно	Очень сильно заметны
0	1	2	3	4

4. В какой степени Вас **БЕСПОКОЯТ** (заботят) текущие проблемы со сном?

Совсем не беспокоят	Чуть	Немного	Сильно	Очень сильно беспокоят
0	1	2	3	4

5. В какой степени Ваши проблемы со сном **МЕШАЮТ** Вашему повседневному функционированию (сказываются, например, в виде дневной усталости, на способности выполнять рабочие /ежедневные обязанности, концентрации, памяти, настроении и т.д.) **В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ?**

Совсем не мешают	Чуть	Немного	Сильно	Очень сильно мешают
0	1	2	3	4

ПИТТСБУРГСКИЙ ОПРОСНИК НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

Имя _____ Фамилия _____

Дата _____ Дата рождения _____

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ _____

2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?

КОЛИЧЕСТВО МИНУТ _____

3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА _____

4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца? (количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы...

(а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	☐
Достаточно хорошее	☐
Скорее плохое	☐
Очень плохое	☐

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно	☐
Лишь чуть-чуть сложно	☐
Несколько сложно	☐
Очень сложно	☐

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	☐
Партнер /сосед живут в другой комнате	☐
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели	☐
Делим одну постель (с партнером)	☐

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...

(а) Громкий храп.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

ШКАЛА ОЦЕНКИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОТ АЛКОГОЛЯ

1. Тошнота и рвота 0 нет тошноты или рвоты 1 незначительная тошнота 2 умеренная тошнота 3 осязаемая тошнота 4 тошнота с позывами на рвоту 5 постоянные позывы на рвоту 6 один эпизод рвоты за последний час 7 2 и более эпизодов рвоты за час	5. Возбуждение 0 нормальная активность 1 активность слегка повышена 2 легкое возбуждение периодами 3 легкое возбуждение постоянно 4 умеренное возбуждение периодами 5 умеренное возбуждение постоянно 6 выраженное возбуждение периодами 7 постоянное выраженное возбуждение
2. Тремор 0 нет 1 зрительно не видим, но ощущается тактильно 2 видимый 3 умеренный 4 умеренный 5 6 7 очень выраженный	6. Тактильные нарушения 0 нет 1 очень легкое ощущение покалывания, онемения, зуда, жжения и т.п. 2 легкие ощущения того же 3 умеренные ощущения (4 – 7 тактильные галлюцинации) 4 умеренные тактильные галлюцинации 5 выраженные тактильные галлюцинации периодами 6 выраженные тактильные галлюцинации непрерывные, пугающие 7 чрезвычайно выраженные нарушения, дезориентирован
3. Пароксизмальная потливость 0 нет 1 только ладоней 2 3 есть потливость, но без капель пота 4 капли пота на лбу 5 пот течет по лицу 6 одежда слегка взмокла от пота 7 одежда пропитана потом	7. Тревога 0 нет 1 легкое беспокойство 2 более постоянное беспокойство 3 постоянное беспокойство 4 умеренная тревога 5 постоянная тревога 6 выраженная тревога 7 паника (как при психозе)
4. Зрительные галлюцинации 0 нет 1 легкое повышение чувствительности к свету 2 легкое раздражающее действие света 3 умеренное раздражающее действие света 4 умеренные зрительные галлюцинации 5 выраженные галлюцинации (периодами) 6 чрезвычайно выраженные галлюцинации 7 дезориентирован полностью	8. Головная боль 0 нет 1 очень легкая 2 легкая 3 умеренная 4 умеренная/выраженная 5 выраженная 6 очень выраженная 7 чрезвычайно выраженная

9. Слуховые галлюцинации 0 нет (1 – 3 отсутствие истинных галлюцинаций) 1 звуки кажутся чуть более резкими и путающими 2 то же выражено легко 3 то же выражено умеренно (4 – 7 истинные слуховые галлюцинации) 4 умеренные слуховые галлюцинации 5 выраженные слуховые галлюцинации периодами 6 очень выраженные слуховые галлюцинации постоянно 7 галлюцинации очень выраженные и путающие, дезориентирован	12. Пульс 0 ≤79 1 80-89 2 90-99 3 100-109 4 110-119 5 120-129
10. Ориентация/ясность сознания 0 полностью ориентирован 1 затруднено последовательное сложение, неуверен в дате 2 дезориентирован в дате не больше, чем на 2 календарных дня 3 дезориентирован в дате более, чем на 2 календарных дня 4 дезориентирован в месте и / или личности	13. АД 1 ≤120 или ≤80 2 ≤130-140 или ≤90-95 3 ≤140-150 или ≤95-100 4 ≤150-160 или ≤100-105 5 ≤160-170 или ≤105-110 6 >170 или >110
11. Нарушения координации 0 нет 1 очень легкое нарушение координации 2 легкое нарушение координации 3 умеренное нарушение координации 4 выраженное нарушение координации 5 очень выраженное нарушение координации 6 чрезвычайно выраженное нарушение координации	Сумма баллов

ШКАЛА ОБЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ВПЕЧАТЛЕНИЯ**1. Выраженность заболевания** *(заполняется интервьюером)*

Учитывая Ваш общий клинический опыт с такой категорией пациентов, оцените, насколько сильно выражено психическое заболевание у пациента в данный момент

- ☐ 1 Психически здоров
- ☐ 2 На грани психического здоровья
- ☐ 3 Болен в легкой степени
- ☐ 4 Болен в умеренной степени
- ☐ 5 Болен в значительной степени
- ☐ 6 Болен в тяжелой степени
- ☐ 7 Относиться к группе наиболее тяжело больных пациентов

Шкала депрессии MADRS

1.Объективные (видимые) признаки подавленности

Проявления угнетенности, уныния, отчаяния (более выраженных, чем при обычном временном снижении настроения) в речи, в мимике и позе. Оцениваются в соответствии с глубиной снижения настроения.

- 0 = отсутствие;
- 1 =
- 2 = выглядит подавленным, но настроение легко улучшается;
- 3 =
- 4 = выглядит подавленным и несчастным большую часть времени;
- 5 =
- 6 = выглядит крайне подавленным и угнетенным все время;

2.Субъективные признаки подавленности

Сообщение пациента о депрессивном настроении независимо от того, насколько оно проявляется внешними признаками. Включает упадок духа, угнетенность или чувство беспомощности и безнадежности. Оценивается в соответствии с интенсивностью, продолжительностью и степенью того, насколько, по описанию пациента, сниженное настроение связано с внешними событиями.

- 0 = эпизодическая подавленность, связанная с внешними обстоятельствами;
- 1 =
- 2 = печальное или подавленное настроение, легко поддающееся улучшению
- 3 =
- 4 = глубокое чувство угнетенности или уныния; настроение еще подвержено влиянию внешних событий
- 5 =
- 6 = постоянное и неизменное чувство подавленности, отчаяния или угнетенности

3.Внутреннее напряжение

Чувство болезненного дискомфорта, смутения, раздражения, психического напряжения, доходящего до паники, сильного страха или душевной боли.

- 0 = спокойное состояние; только чувство внутреннего напряжения;
- 1 =
- 2 = эпизодическое чувство раздражения или болезненного дискомфорта;
- 3 =
- 4 = постоянное чувство внутреннего напряжения, периодическая паника, преодолеваемая больным с большим трудом;
- 5 =
- 6 = неослабевающий крайне выраженный страх или душевная боль; непреодолимая паника;

4.Недостаточный сон

Уменьшение продолжительности или глубины сна в сравнении с привычными для пациента характеристиками сна.

- 0 = обычный сон
- 1 =
- 2 = незначительно затрудненное засыпание или несколько укороченный, поверхностный или прерывистый сон;
- 3 =
- 4 = укороченный сон, не менее 2 часов;
- 5 =
- 6 = менее 2-3 часов сна;

5.Снижение аппетита

Утрата аппетита. Оценивается в соответствии со степенью утраты желания поесть или усилий заставить себя принять пищу.

- 0 = нормальный или повышенный аппетит;
- 1 =
- 2 = несколько сниженный аппетит;
- 3 =
- 4 = отсутствие аппетита; пища не имеет вкуса;
- 5 =
- 6 = необходимость принуждения для приема пищи;

6.Нарушение концентрации внимания

Трудности собраться с мыслями вплоть до утраты способности сконцентрироваться. Оценивается в соответствии с интенсивностью, частотой и степенью утраты способности концентрировать внимание.

- 0 = нет нарушений концентрации;
- 1 =
- 2 = эпизодически трудно собраться с мыслями;
- 3 =
- 4 = затруднения концентрации и длительного сосредоточения со снижением способности читать или поддерживать разговор;
- 5 =
- 6 = утрата способности читать или участвовать в разговоре без значительных усилий;

7.Апатия

Затруднения начать какую-либо деятельность или замедленность начала и выполнения повседневной деятельности.

- 0 = отсутствие затруднения начать какую-либо деятельность; отсутствие замедленности;
- 1 =
- 2 = затруднения начать какую-либо деятельность;
- 3 =
- 4 = затруднения начать простую повседневную деятельность, выполнение которых требует дополнительных усилий;
- 5 =
- 6 = полная апатия; неспособность выполнить что-либо без посторонней помощи;

8. Утрата способности чувствовать

Субъективное ощущение снижения интереса к окружающему или деятельности, обычно доставляющим удовольствие. Снижение способности адекватно эмоционально реагировать на внешние события или людей.

- 0 = нормальный интерес к окружающему и людям;
- 1 =
- 2 = снижение способности получать удовольствие от того, что обычно интересно;
- 3 =
- 4 = утрата интереса к окружающему; утрата чувств к друзьям и знакомым;
- 5 =
- 6 = ощущение эмоционального паралича, утраты способности испытывать гнев, печаль или удовольствие, полной или даже болезненной утраты чувств к близким и друзьям;

9. Пессимистические мысли

Идеи собственной вины, малоценности, самоуничтожения, греховности или раскаяния.

- 0 = отсутствие пессимистических мыслей;
- 1 =
- 2 = эпизодические идеи неудачливости в жизни, самоуничтожения или малоценности;
- 3 =
- 4 = постоянное самообвинение или конкретные, но еще рациональные, идеи виновности или греховности; нарастающая пессимистическая оценка будущего;
- 5 =
- 6 = бредовые идеи полного краха, раскаяния или нескрываемого греха; абсурдное и непоколебимое самообвинение;

10. Суицидальные мысли

Чувство, что жить больше не стоит, что естественная смерть – желаемый исход; суицидальные мысли и приготовления к самоубийству.

- 0 = жизнь приносит удовольствие или воспринимается такой, какая она есть;
- 1 =
- 2 = усталость от жизни; эпизодические мысли о самоубийстве;
- 3 =
- 4 = возможно лучше умереть; суицидальные мысли становятся привычными, а самоубийство рассматривается как возможный способ решения проблем при отсутствии конкретных суицидальных планов или намерений;
- 5 =
- 6 = конкретное планирование совершения самоубийства при первой возможности; активные приготовления к самоубийству;

СУММА БАЛЛОВ []

Шкала тревоги Гамильтона (заполняется пациентом)

Пожалуйста, оцените насколько сильно Вас беспокоили следующие симптомы за последние 30 дней	ПОКАЗАТЕЛИ (обвести соответствующие состоянию)				
	Отсутствуют	В слабой степени	В умеренной степени	В тяжелой степени	В очень тяжелой степени
1. Тревожное настроение (озабоченность, ожидание наихудшего, тревожные опасения, раздражительность)	0	1	2	3	4
2. Напряжение (ощущение напряжения, вздрагивание, легко возникающая плаксивость, дрожь, чувство беспокойства, неспособность расслабиться)	0	1	2	3	4
3. Страхи (темноты, незнакомцев, одиночества, животных, толпы, транспорта)	0	1	2	3	4
4. Инсомния (затрудненное засыпание, прерывистый сон, не приносящий отдыха, чувство разбитости и слабости при пробуждении, кошмарные сны)	0	1	2	3	4
5. Интеллектуальные нарушения (затруднение концентрации внимания, ухудшение памяти)	0	1	2	3	4
6. Депрессивное настроение (утрата привычных интересов, чувства удовольствия от хобби, подавленность, ранние пробуждения, суточные колебания настроения)	0	1	2	3	4
7. Соматические мышечные симптомы (боли, подергивания, напряжение, судороги клонические, скрипение зубами, срывающийся голос, повышенный мышечный тонус)	0	1	2	3	4
8. Соматические сенсорные симптомы (звон в ушах, нечеткость зрения, приливы жара и холода, ощущение слабости, покалывания)	0	1	2	3	4
9. Сердечно-сосудистые симптомы (тахикардия, сердцебиение, боль в груди, пульсация в сосудах, частые вздохи)	0	1	2	3	4
10. Респираторные симптомы (давление и сжатие в груди, удушье, частые вздохи)	0	1	2	3	4
11. Гастроинтестинальные симптомы (затрудненное глотание, метеоризм, боль в животе, изжога, чувство переполненного желудка, тошнота, рвота, урчание в животе, диарея, запоры, снижение веса тела)	0	1	2	3	4

12. Мочеполовые симптомы (учащенное мочеиспускание, сильные позывы на мочеиспускание, аменорея, менорагия, фригидность, преждевременная эякуляция, утрата либидо, импотенция)	0	1	2	3	4
13. Вегетативные симптомы (сухость во рту, покраснение или бледность кожи, потливость, головные боли с чувством напряжения)	0	1	2	3	4
14. Поведение при осмотре (ерзание на стуле, беспокойная жестикуляция и походка, тремор, нахмуривание лица, напряженное выражение лица, вздохи или учащенное дыхание, частое сглатывание слюны)	0	1	2	3	4

СУММА БАЛЛОВ[_____]

КОЛУМБИЙСКАЯ ШКАЛА: ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СУИЦИДАЛЬНЫХ НАМЕРЕНИЙ

1. СУИЦИДАЛЬНЫЕ ИДЕИ

Прямым шрифтом дана информация для озвучивания. Курсивом даны комментарии и инструкции для специалиста. Задайте вопросы 1 и 2. Если в обоих случаях ответ отрицательный, переходите к разделу «Суицидальное поведение». Если на вопрос 2 получен ответ «Да», то задайте вопросы 3, 4 и 5. Если на вопрос 1 и/или 2 получен ответ «да», заполните ниже секцию «интенсивность суицидальных идей».

Нет Да

1. Желание умереть

0□ 1□

Пациент подтверждает, что его посещают мысли о желании умереть или перестать жить, или же о желании заснуть и не просыпаться.

Возникло ли у Вас желание умереть или заснуть и не просыпаться? Если да, опишите:

2. Активные неспецифические мысли о самоубийстве

0□ 1□

Общие неспецифические мысли о желании покончить с собой/совершить самоубийство: «Я думал(а) о том, чтобы убить себя» при отсутствии размышлений о способах самоубийства / сопутствующих средствах, намерения или плана в период наблюдения за пациентом.

Думали ли Вы, в самом деле, о том, чтобы убить себя? Если да, опишите:

3. Актуальные суицидальные идеи, включая размышления о способе самоубийства (не о плане), при отсутствии намерения действовать

0□ 1□

Пациент подтверждает, что его посещают мысли о самоубийстве и что в течение периода наблюдения он/она думал(а) хотя бы об одном способе самоубийства. Данная ситуация отлична от такой, когда пациент разработал конкретный план: время, место или детали метода самоубийства (например, пациент думал о способе самоубийства, но не о конкретном плане). Сюда относятся люди, которые скажут: «Я думал(а) о передозировке таблеток, но так и не построил(а) конкретного плана о том, когда, где и как осуществить это, и я бы никогда не довел(а) дело до конца».

Думали ли Вы о том, как Вы могли бы это сделать? Если да, опишите:

4. Актуальные суицидальные идеи, включая некоторое намерение действовать при отсутствии конкретного плана.

0□ 1□

Активные мысли о самоубийстве при заявлении пациента о некотором намерении действовать в соответствии с этими мыслями, в отличие от подобного утверждения: «Такие мысли посещают меня, но я определенно не стану ничего предпринимать».

Посещали ли Вас подобные мысли, и было ли у Вас какое-нибудь намерение действовать в соответствии с ними? Если да, опишите:

5. Актуальные суицидальные идеи с конкретным планом и намерением

0□

1□

Мысли о самоубийстве, включая план с полностью или частично проработанными деталями и некоторое намерение пациента осуществить этот план.

Начали ли Вы разрабатывать или уже разработали детальный план самоубийства? Намереваетесь ли Вы осуществить этот план? Если да, опишите:

2. ИНТЕНСИВНОСТЬ СУИЦИДАЛЬНЫХ ИДЕЙ

Описание идеи

Наиболее опасные идеи _____ тип № (1-5)

Следующие ниже характеристики должны быть оценены по отношению к самой сильной по интенсивности суицидальной идеи (по шкале от 1 до 5, где 1 – наименьший по интенсивности показатель, а 5 – наибольший). Спросите его/ее, когда он/она испытал (а) самое сильное желание покончить с собой.

Наиболее опасные

Частота. Сколько раз Вас посещали подобные мысли? _____

1. Реже одного раза в неделю
2. Раз в неделю
3. 2-5 раз в неделю
4. Каждый день или почти каждый день
5. Многократно каждый день

Продолжительность. Когда подобные мысли посещают Вас, как долго они длятся? _____

1. Они мимолетны – несколько секунд или минут
2. Менее часа / недолго
3. 1-4 часа / долго
4. 4-8 часов / большую часть дня
5. Более 8 часов / они устойчивы или постоянны

Контролируемость. Могли /можете ли Вы при желании прекратить думать о самоубийстве или желании умереть? _____

1. С легкостью может контролировать такие мысли
2. Может контролировать такие мысли с незначительными затруднениями
3. Может контролировать такие мысли с некоторыми затруднениями
4. Может контролировать такие мысли с большими затруднениями
5. Не в состоянии контролировать такие мысли
0. Не пытается контролировать такие мысли

Сдерживающие факторы. Есть ли что-то или кто-то (например, семья, религия, страх перед болью / смертью), что удержало Вас от стремления к смерти или от попыток осуществления мыслей о самоубийстве? _____

1. Сдерживающие факторы определенно удержали Вас от попытки

самоубийства

2. Вероятно, сдерживающие факторы удержали Вас
3. Вы не уверены, что сдерживающие факторы не удержали Вас
4. Скорее всего, сдерживающие факторы не удержали Вас
5. Сдерживающие факторы определенно не удержали Вас
0. Данный пункт не применим

Основания суицидальных идей. Какие основания были у Вас для того, чтобы думать о желании умереть или самоубийстве? Вы хотели умереть для того, чтобы прекратить боль или перестать испытывать то, что Вы испытывали (иными словами, Вы не могли продолжать жить, испытывая эту боль или то, что Вы испытывали), или же Вашей целью было привлечение внимания, месть или получение отклика других людей? Или и то, и другое?

1. Исключительно для того, чтобы привлечь внимание, отомстить или добиться отклика других людей
2. Большею частью для того, чтобы привлечь внимание, отомстить или добиться отклика других людей
3. В равной степени для того, чтобы привлечь внимание, отомстить или добиться отклика других людей и для того, чтобы прекратить / остановить боль
4. Большею частью для того, чтобы прекратить / остановить боль (Вы не могли продолжать жить, испытывая эту боль или то, что Вы испытывали)
5. Исключительно для того, чтобы прекратить или остановить боль (Вы не могли продолжать жить, испытывая эту боль или то, что Вы чувствовали)
0. Данный пункт не применим

	Нет	Да
Истинная попытка самоубийства	0 ☐	1 ☐
<i>Акт, потенциально направленный против самого себя, совершенный, по крайней мере, с некоторым желанием умереть в результате данного акта. Осуществленные действия отчасти замыслились как способ убить себя. намерение убить себя необязательно должно быть стопроцентным. Акт может считаться истинной попыткой самоубийства, если с данным актом ассоциируется хоть какое-нибудь намерение / желание умереть. Реальное нанесение себе повреждений или увечий необязательно, достаточно потенциальной возможности нанесения себе повреждений или увечий. если человек нажимает на курок, держа пистолет во рту, но пистолет сломался, и поэтому человек не наносит себе повреждений, то это считается попыткой самоубийства.</i>		
Установление преднамеренности		
<i>Даже если человек отрицает свое намерение / желание умереть, преднамеренность его действий может быть клинически установлена на основании его поведения или на основании обстоятельств. например, случаи, когда речь идет о смертельно опасном действии, которое определенно не является несчастным случаем, и, следовательно, самоубийство является единственным возможным объяснением подобного действия (например, выстрел в голову, прыжок из окна с высокого этажа). Также можно сделать вывод о преднамеренности попытки самоубийства, если человек отрицает свое намерение умереть, однако считал, что его действия могут привести к смерти.</i>		
Предпринимали ли Вы попытку самоубийства?		
Предпринимали ли Вы какие-либо действия с целью нанести себе вред?	0 ☐	1 ☐
Предпринимали ли Вы какие-либо опасные действия, которые могли привести к Вашей смерти?		
Что Вы предпринимали?		
Совершали ли Вы _____ в качестве способа покончить с собой?		
Хотелось ли Вам умереть (хотя бы немного), когда Вы _____?		
Пытались ли Вы покончить с собой, когда Вы _____?		
Или полагали ли Вы, что можете умереть от _____?		
Или Вы сделали это по совершенно другим причинам/безо ВСЯКОГО намерения убить себя (например, с целью снять напряжение, почувствовать себя лучше, вызвать сострадание или потому, что хотели, чтобы что-нибудь случилось)?		
(Самоповреждающее поведение, без намерения совершить самоубийство)		
Если да, опишите:		
<i>Отмечалось ли у пациента несуицидальное самоповреждающее поведение?</i>		

Прерванная попытка самоубийства

0□

1□

Когда человека прерывают и ему не удается (по причине обстоятельств) начать действие, потенциально направленное против самого себя (иначе произошла бы истинная попытка самоубийства).

Передозировка Человек держит в руке таблетки, но ему не дают их проглотить. Как только человек проглатывает таблетки, попытка самоубийства считается скорее истинной, а не прерванной.

Выстрел Человек направил на себя пистолет, но кто-то забирает у него оружие или кто-то/что-то помешало ему нажать на курок. Как только человек спустил курок, даже если происходит осечка, попытка самоубийства считается истинной.

Прыжок Человек готов прыгнуть, но его хватают и стаскивают с края.

Повешение Человек завязал петлю вокруг шеи, но еще не повесился — его остановили.

Общее
количество
прерванных
попыток:

Случалось ли, что когда Вы начинали совершать какие-либо действия с целью покончить с собой, кто-то или что-то останавливал(о) Вас прежде, чем Вы фактически совершали что-либо?

Если да, опишите:

Остановленная попытка самоубийства

0□

1□

Когда человек начинает предпринимать шаги с целью осуществить попытку самоубийства, но останавливает себя раньше, чем фактически начинает совершать самодеструктивные действия. Примеры остановленных попыток самоубийства схожи с примерами прерванных попыток самоубийства, за исключением того, что человек останавливает себя сам, а не что-то другое останавливает его / ее.

Случалось ли, что когда Вы начинали совершать какие-либо действия с целью покончить с собой, Вы останавливали себя прежде, чем Вы фактически совершали что-либо?

Если да, опишите:

Подготовительные действия или поведение

0□

1□

Действия, служащие подготовлением к предстоящей попытке самоубийства. К таким действиям можно отнести все, что выходит за рамки вербализации или мыслей, как то: приобретение средств для реализации конкретного способа самоубийства (например, покупка таблеток, оружия) или приготовления к собственной смерти в результате суицида (например, раздача своих вещей, написание предсмертной записки).

Предпринимали ли Вы какие-либо шаги с целью осуществить попытку самоубийства или подготовиться к самоубийству (например, приобретали таблетки, оружие, раздавали ценные вещи или писали предсмертную записку)?

Если да, опишите:

Суицидальное поведение

0□

1□

Суицидальное поведение было выявлено во время периода наблюдения?

3. СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Отметьте все, что имело место, при условии, что речь идет о разных случаях; Вы должны спросить обо всех типах попытки суицида

Отвечать только для истинных попыток самоубийства

*Дата
самой
недавней
попытки:*

*Дата наиболее
тяжелой/опасной
попытки:*

*Дата
самой
первой
попытки:*

Реальная опасность /ущерб здоровью

0. Физических повреждений нет, или они весьма незначительны (например, неглубокие царапины).

1. Незначительные физические повреждения (например, вялая речь, ожоги первой степени, легкое кровотечение, растяжения).

2. Физические повреждения умеренной тяжести; требуется медицинская помощь (например, пациент в сознании, но сонлив, отчасти реагирует на внешние раздражители, ожоги второй степени, кровотечение из крупного сосуда).

3. Физические повреждения средней тяжести; требуется госпитализация и, вероятно, интенсивная терапия (например, коматозное состояние с сохранением рефлексов, ожоги третьей степени, покрывающие менее 20% кожи, сильная, однако не смертельная потеря крови, серьезные переломы).

4. Тяжелые физические повреждения; требуется госпитализация и интенсивная терапия (например, коматозное состояние без сохранения рефлексов, ожоги третьей степени, покрывающие более 20% кожи, сильная потеря крови с нестабильными признаками жизни, серьезные повреждения жизненно важных органов).

5. Смерть.

Введите
код

Введите код

Введите
код

Потенциальная опасность

Отвечать, только если реальная опасность = 0

Вероятная опасность истинной попытки самоубийства при отсутствии ущерба здоровью (в представленных ниже примерах, хотя определенные действия и не привели к реальным физическим повреждениям, они потенциально могли привести к фатальному исходу: человек сунул пистолет в рот и нажал на курок, но произошла осечка, и поэтому не было нанесено физических повреждений; человек лег на рельсы, по которым к нему приближался поезд, но его оттащили, и поезд

Введите
код

Введите код

Введите
код

его не переехал).

0 Поведение, которое вряд ли приведет к травмам

1 Поведение, которое, вероятно, приведет к травмам, но вряд ли повлечет за собой смерть

2 Поведение, которое, вероятно, приведет к смерти несмотря на возможность оказания медицинской помощи