

УДК: 616.89-008.441.13

Оригинальная статья

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-4-16-20>

Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя

Р.С. Ачуваков¹, И.С. Ефремов², Д.В. Бобрик¹, У.С. Ефремова¹, Р.А. Хакимова¹, А.Р. Асадуллин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

Контактное лицо: Ефремов Илья Сергеевич, efremovilya102@gmail.com

Аннотация. Цель: изучить ассоциацию однонуклеотидных вариантов гена CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя. **Материалы и методы:** проанализированы 399 пациентов (83 женщины (21%), 316 мужчин (79%)). Средний возраст пациентов составил 41,52±8,42 лет. Пациенты были разделены на две группы. Основная группа (пациенты, которые перенесли судорожный приступ в условиях стационара) — 108 пациентов (12 женщин (11%), 96 мужчин (89%)), группа сравнения — 291 пациент (71 (25%) женщина, 220 мужчин(75%)). Обследование пациентов проходило с февраля 2019 г. по август 2023 г. Лабораторное исследование включало сравнительное генетическое обследование двух групп пациентов: первая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя с судорожными припадками после отмены алкоголя (F10.2), вторая группа — пациенты с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2) без судорожных припадков после отмены алкоголя. Статистическая обработка проводилась с применением Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. При проведении частотного анализа использовался критерий χ^2 (Хи-квадрат Пирсона), а также оценивался показатель отношения шансов для каждого из генотипов. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. **Результаты:** при проведении частотного анализа встречаемости судорожных припадков после отмены алкоголя у носителей генотипа CC намного реже встречались судорожные припадки, чем у носителей других генотипов. **Заключение:** наличие в генотипе аллели T гена CLOCK ассоциировано с судорожными припадками после отмены алкоголя. Причём у носителей гомозиготного генотипа шанс встретить судорожные припадки выше, чем у носителей гетерозиготного.

Ключевые слова: алкоголизм, CLOCK, судорожные припадки, алкоголь, циркадные ритмы, синдром отмены алкоголя.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ачуваков Р.С., Ефремов И.С., Бобрик Д.В., Ефремова У.С., Хакимова Р.А., Асадуллин А.Р. Ассоциация однонуклеотидных вариантов генов CLOCK (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(4):16-20. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-16-20.

Association of single nucleotide variants of the clock gene (rs1801260) with seizures after alcohol withdrawal

R.S. Achuvakov¹, I.S. Efremov², D.V. Bobrik¹, U.S. Efremova¹, R.A. Khakimova¹, A.R. Asadullin¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²University of Science and Technology, Ufa, Russia

Corresponding author: Ilya S. Efremov, efremovilya102@gmail.com

Abstract. Objective: to study the association of single nucleotide variants of the CLOCK gene (rs1801260) and seizures after alcohol withdrawal. **Materials and methods:** 399 patients were analyzed, including 83 women (21%) and 316 men (79%). The average age of the patients was 41.52±8.42 years. The patients were divided into 2 groups. The main group (patients who suffered a seizure in a hospital setting) consisted of 108 patients, 12 women (11%), 96 men (89%), and the comparison group consisted of 291 patients, 71 (25%) women and 220 (75%) men. The examination of patients took place from February 2019 to August 2023. The laboratory study included a comparative genetic examination of two groups of patients: the first group — patients with alcohol dependence syndrome with seizures after alcohol withdrawal (F10.2); the second group — patients with alcohol dependence syndrome (F10.2) without seizures after alcohol withdrawal. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. During the frequency analysis, the criterion χ^2 (Pearson Chi-squared) was used, and the odds ratio for each of the genotypes was estimated. The differences were recognized as statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results: when conducting a frequency analysis of the occurrence of seizures after alcohol withdrawal, carriers of the CC genotype had seizures much less frequently than carriers of other genotypes. **Conclusion:** the presence of the T allele of the CLOCK gene in the genotype is associated with seizures after alcohol withdrawal. Moreover, carriers of the homozygous genotype have a higher chance of experiencing seizures than carriers of the homozygous genotype.

Keywords: alcoholism, CLOCK, seizures, alcohol, circadian rhythms, alcohol withdrawal syndrome.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Achuvakov R.S., Efremov I.S., Bobrik D.V., Efremova U.S., Khakimova R.A., Asadullin A.R. Association of single nucleotide variants of the clock gene (rs1801260) with seizures after alcohol withdrawal. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(4):16-20. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-4-16-20.

Введение

Чрезмерное употребление алкоголя является одним из самых распространённых факторов риска для развития различных заболеваний. Несмотря на позитивную динамику снижения роста продаж алкогольных напитков в 2,5 раза за последние 10 лет, число пациентов с впервые поставленными диагнозами F10.0-F10.9 (психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя) на конец 2022 г. составило 37,0 пациента на 100 тыс. населения. Стоит отметить, что из них на алкогольные психозы приходится 8,8 пациентов на 100 тыс. населения¹.

Одним из состояний, встречающихся у всех пациентов с алкогольной зависимостью средней стадии, является синдром отмены алкоголя. Под синдромом отмены алкоголя (СОА) понимают симптомокомплекс соматических (повышение артериального давления, температуры тела, потливость, тошнота, рвота и т.д.) и психических (дисфория, нарушение сна, тревога и т.д.) осложнений [1], проявляющихся во II и III стадии синдрома алкогольной зависимости после резкого и значительного снижения дозы или прекращения употребления спиртных напитков [2]. СОА может протекать в двух видах: неосложнённом (ограничивающимся соматической симптоматикой с нарушением эмоционально-волевой сферы психической деятельности) и осложнённом (включающим в себя алкогольный галлюциноз, алкогольный делирий и алкогольные судороги) [3].

Впервые такое понятие, как «алкогольные судороги», было введено немецким психиатром Эмилем Креплиным [4]. Судорожные припадки (СП), связанные с употреблением этилового спирта, преимущественно возникают у мужского пола [5], обычно спустя 6–72 часов с последнего употребления, зачастую без других проявлений СОА, состоящих из генерализованных тонико-клонических припадков с отсутствием парциального характера [6]. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от «классических» эпилептических припадков алкогольные не имеют закономерной смены фаз, они кратковременны и проявляются в меньшей степени, при этом память о приступе сохраняется [2]. К провоцирующим/предикторным факторам «алкогольных судорог» относят: пожилой возраст; черепно-мозговые травмы (ЧМТ); инфекции вирусного и бактериального происхождения; нарушения функций со стороны других органов, в особенности наличие неврологических заболеваний; обезвоживание; гипонатриемия

или гипокалиемия; повышенный уровень АСТ и ГГТ; низкие показатели тромбоцитов; имеющиеся в анамнезе ранее перенесённые приступы и другие осложнения СОА [6,7]. Однако не у всех пациентов с синдромом зависимости от алкоголя при СОА возникают СП.

Одной из возможных причин развития СП у пациентов с синдромом алкогольной зависимости может быть нарушения циркадного ритма, регулирующийся основным гормоном эпифиза — мелатонином. Было доказано, что циркадный мелатонин совместно с другими системами (молекулярными, клеточными, энергетическими) регулирует эпигенетические процессы в нейронах. Мелатонин влияет на активность многих генов в центральной нервной системе (ЦНС): *PER* (Period Circadian Protein), *BMAL* (Brain and Muscle Arnt-Like protein.), *CRY* (Cryptochrome) и *CLOCK* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) [8,9]. В проведённом Ефремовым И.С. и соавт. исследовании была обнаружена аллель С и генотип СТ полиморфного гена *CLOCK* (rs1801260). Полученные данные указывали на высокий риск нарушения сна у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, ассоциированный с *CLOCK* (rs1801260) [10]. Имеющиеся сведения о влиянии мелатонина на эпилептическую активность, нарушение сна у пациентов с алкогольной зависимостью и данные о роли гена *CLOCK* (rs1801260) в нарушении циркадного ритма позволяют предположить об их синергическом участии в развитии СП, что требует более подробного изучения ассоциации однонуклеотидных вариантов гена *CLOCK* (rs1801260) и СП при СОА.

Цель исследования — изучить ассоциацию однонуклеотидных вариантов гена *CLOCK* (rs1801260) и судорожных припадков после отмены алкоголя.

Материалы и методы

Было проведено лонгитюдное исследование пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, с судорожными припадками после приёма алкоголя и без таковых. Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя», соответствующего критериям МКБ-10; наличие в период госпитализации синдрома отмены алкоголя, осложнённого судорожными припадками; возраст от 18 до 55 лет; не менее 7 дней с момента госпитализации; период воздержания от употребления алкоголя не менее 7 и не более 30 дней. Критерии невключения: наличие на момент обследования синдрома отмены алкоголя; наличие у пациента зависимости от другого психоактивного вещества, кроме алкоголя и никотина; невозможность проведения интервьюирования

1 Здравоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. М., 2023: 171. Zdravoohranenie v Rossii. 2023: Stat.sb./Rosstat. M., 2023: 171. (In Russian)

Обсуждения

Обнаружение взаимосвязи вариантов гена *CLOCK* и судорожных припадков после отмены алкоголя дополняет уже представленные в литературе данные, так как ассоциация циркадных ритмов с припадками различного генеза широко описывается в исследованиях. Авторами показана взаимосвязь возбудимости нейронов и циркадных ритмов, реализуемая в первую очередь через активность рецепторов ГАМК, которая регулирует активность супрахиазматического ядра гипоталамуса [6,7]. С циркадным ритмом также ассоциированы судорожные припадки иного генеза, не вызванные отменой алкоголя, в частности эпилептические припадки, или, например, Udaya Seneviratne et al. (2017) указывают на роль цикла сон-бодрствование в возникновении психогенных неэпилептических припадков, патогенез которых на настоящий момент не изучен [4]. Таким образом, мы можем заподозрить участие гена *CLOCK* в регуляции судорожной активности без привязки к конкретному генезу.

Это делает изучение судорожных припадков после отмены алкоголя ещё более актуальной задачей для получения фундаментальных данных о судорожных припадках, а также дальнейшей персонализации помощи при судорогах.

Вывод

Наличие в генотипе аллели Т гена *CLOCK* ассоциировано с судорожными припадками после отмены алкоголя. Причём у носителей гомозиготного генотипа шанс встретить судорожные припадки выше, чем у носителей гомозиготного.

Соответствие принципам этики.

Исследование соответствует нормам современных этических стандартов согласно Хельсинской декларации ВМА, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол №3 от 06.05.2021 г.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Стуров Н.В., Варнакова Т.В. Общие особенности синдрома алкогольной абстиненции. *Трудный пациент*. 2008;6(11):51-54.
Sturov N.V., Varnakova T.V. Obshchie osobennosti sindroma alkogol'noj abstinencii. *Trudnyj pacient*. 2008;6(11):51-54. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 16898151 EDN: OFUIQV
- Генералов В.О., Федин А.И., Садыков Т.Р., Мишнякова Л.П., Казакова Ю.В., Амчелавская Е.В. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилепсии у лиц, злоупотребляющих алкоголем. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009;(5):45-48.
Generalov V.O., Fedin A.I., Sadykov T.R., Mishnyakova L.P., Kazakova YU.V., Amchelslavskaya E.V. Clinical-neurophysiologic specifications of epilepsy in patients with alcohol abuse. *Vestnik Bulletin of Russian State Medical University*. 2009;(5):45-48. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 14453908 EDN: MEHRFJ
- Сиволап Ю.П. Лечение синдрома отмены алкоголя. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(6):150-155.
Sivolap Y.P. Treatment of alcohol withdrawal syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(6):150-155. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/jnevro2021121061150>
- Максимова И.В., Березовская М.А., Коробичина Т.В. Особенности когнитивных расстройств у лиц, перенесших алкогольный психоз с судорожным припадком. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;6(96):85-87.
Maksimova I.V., Berezovskaya M.A., Korobicina T.V. Features of the cognitive disorders in people who have had alcoholic psychosis with convulsion seizures. *Siberian medical review*. 2015;6(96):85-87. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 25134022 EDN: VEAFFBN
- Шувалов С.А., Чупрова Н.А., Бродянский В.М., Ромашкин Р.А., Шурина А.В., Ясиновская Т.Н. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью. *Российский психиатрический журнал*. 2014;(6):41-50.
SHUVALOV S.A., CHUPROVA N.A., BRODYANSKIY V.M., ROMASHKIN R.A., SHURINA A.V., YASINOVSKAYA T.N. Clinical and genetic risk markers of acute alcoholic psychosis and seizures in patients with alcohol dependence. *Russian journal of psychiatry*. 2014;(6):41-50. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 22831744 EDN: TFQHRZ
- Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Судорожные приступы на фоне отмены алкоголя (обзор литературы). *Наркология*. 2022;21(6):54-62.
Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Brun E.A., Sychev D.A. Alcohol-related seizures (literature review). *Narkologia [Narcology]*. 2022;21(6):54-62. (In Russ.)
<https://doi.org/10.25557/1682-8313.2022.06.54-62>
- Кибитов А.О., Шувалов С.А. Генетические факторы риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков. *Вопросы наркологии*. 2012;(2):97-129.
Kibitov A.O., Shuvalov S.A. Geneticheskie faktory riska razvitiya ostryh alkogol'nyh psihozov i sudorozhnyh pripadkov. *Journal of addiction problems*. 2012;(2):97-129. (In Russ.)
eLIBRARY ID: 17897730 EDN: PBRBIN
- Романчук Н.П., Пятин В.Ф. Мелатонин: нейрофизиологические и нейроэндокринные аспекты. *Бюллетень науки и практики*. 2019;5(7):71-85.
Romanchuk N., Pyatin V. Melatonin: neurophysiological and neuroendocrine aspects. *Bulletin of Science and Practice*. 2019;5(7):71-85. (In Russ.)
<https://doi.org/10.33619/2414-2948/44/08>
- Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Ген *Clock*, мелатонин и цикл "сон-бодрствование". *Генетика*. 2021;57(3):247-254.
Semenova N.V., Madaeva I.M., Kolesnikova L.I. Clock gene, melatonin, and the sleep-wake cycle. *Russian Journal of Genetics*. 2021;57(3):251-257. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31857/S0016675821030127>
- Ефремов И.С., Асадуллин А.Р., Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Ахметова Э.А., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) и бессонницы при синдроме зависимости от алкоголя. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):34-39.
Efremov I.S., Asadullin A.R., Dobrodeeva V.S., Shnayder N.A., Akhmetova E.A., et al. Association of polymorphic variants of genes (*HTR2A*, *MTNR1A*, *MTNR1B*, *CLOCK*, *DRD2*) and insomnia in alcohol dependence syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):34-39.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-34-39>

Информация об авторах

Ачуваков Рустем Салаватович, соискатель кандидатской степени, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-9228-132X>; achuvakov.rustem@mail.ru.

Ефремов Илья Сергеевич, к.м.н., заместитель директора центра молекулярной медицины, Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>; efremovilya102@gmail.com.

Бобрик Дарья Владимировна, ординатор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7090-2136>; dbobrik@internet.ru.

Ефремова Ульяна Сергеевна, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5513-2946>; gloshka01@mail.ru.

Хакимова Регина Айратовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4686-0690>; reggibdd@mail.ru.

Асадуллин Азат Раилевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; droar@yandex.ru.

Вклад авторов

Р.С. Ачуваков — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания;

И.С. Ефремов — разработка дизайна исследования, получение и анализ данных, написание текста рукописи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания.

Д.В. Бобрик — получение и анализ данных, написание текста рукописи, переработка её важного научного и интеллектуального содержания;

У.С. Ефремова — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, переработка ее важного научного и интеллектуального содержания;

Р.А. Хакимова — обзор публикаций по теме статьи;

А.Р. Асадуллин — разработка дизайна исследования, переработка её важного научного и интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Rustem S. Achuvakov, is a candidate for a PhD in the Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9228-132X>; achuvakov.rustem@mail.ru.

Ilya S. Efremov, Cand. Sci (Med.), University of Science and Technology, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>; efremovilya102@gmail.com.

Darya V. Bobrik, a resident of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7090-2136>; dbobrik@internet.ru.

Ulyana S. Efremova, a student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5513-2946>; gloshka01@mail.ru.

Regina A. Khakimova, Cand. Sci (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4686-0690>; reggibdd@mail.ru.

Azat R. Asadullin, Dr. Sci (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>; droar@yandex.ru.

Authors' contribution

R.S. Achuvakov — research design development; obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript; processing its important scientific and intellectual content;

I.S. Efremov — research design development; obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript; processing its important scientific and intellectual content;

D.V. Bobrik — obtaining and analysis of the data; writing the text of the manuscript; processing its important scientific and intellectual content;

U.S. Efremova — writing the text of the manuscript; review of publications on the topic of the article; processing of its important scientific and intellectual content;

R.A. Khakimova — review of publications on the topic of the article;

A.R. Asadullin — research design development; processing of its important scientific and intellectual content.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 04.04.2024

Доработана после рецензирования / *Revised*: 05.07.2024

Принята к публикации / *Accepted*: 04.09.2024