

# РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СНА И МОДУЛЯТОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

К.А. Гасенко<sup>1</sup>, А.Р. Асадуллин<sup>2,3</sup>, Э.А. Ахметова<sup>2,3</sup>,  
Р.Ф. Насырова<sup>3</sup>, И.С. Ефремов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> БУЗОО «КПБ им. Н.Н. Солодникова», Омск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург

По современным данным от трети до половины страдающих шизофренией, злоупотребляют алкоголем или имеют сформированную зависимость от него. Алкоголизация в таких случаях ассоциирована с неблагоприятным течением основного заболевания – большим числом рецидивов и госпитализаций, худшей приверженностью к лечению, переносимостью терапии, сниженным комплаенсом. Механизмы возникновения коморбидной патологии являются предметом активных исследований. Алкогольная зависимость и шизофрения, в соответствии с современными представлениями, имеют общие патогенетические основы в обмене нейромедиаторов, а модуляторное воздействие мелатонина играет в регуляции этого обмена важную роль. В свою очередь, изменения в работе мелатонинергической системы находят отражение в расстройствах циркадных ритмов. Нарушение сна, одно из значимых клинических проявлений двух психических заболеваний при изолированном и коморбидном течении, является ещё и важным звеном патогенеза. Принимая во внимание специфику пациентов, страдающих шизофренией с сопутствующей алкогольной зависимостью, тактика их лечения предполагает особый подход, формирование которого тесно сопряжено с дальнейшим изучением расстройств сна и роли мелатонина в развитии коморбидной патологии.

**Цель** настоящего обзора – анализ проведенных исследований роли нарушений сна и модуляторного воздействия мелатонина в формировании алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией.

## Методы

Проведен поиск русскоязычных и англоязычных статей в базах данных: ELibrary.ru, Web of Science,

Scopus, Clinical Case, PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews. Поиск статей осуществлен по ключевым словам: шизофрения, алкоголизм, расстройство употребления алкоголя, мелатонин, нарушение сна. Критерии включения: полнотекстовые статьи на русском и английском языках, оригинальные исследования, кокрейновские обзоры, клинические наблюдения, дата публикации – с 2001 по 2020 год. Критерии исключения: абстракты, тезисы, монографии, руководства, учебные пособия, несоответствие заданным параметрам. Всего найдено 764 публикации. Критериям включения/исключения соответствовало 57 публикаций.

## Нарушения сна при шизофрении

Нарушения сна считаются важным объективным показателем, отражающим тяжесть и тип течения многих психических расстройств [16, 29]. По примерным оценкам, от 30 до 80% пациентов, страдающих шизофренией, испытывают проблемы со сном, которые могут персистировать во время продромального периода заболевания, манифеста, при очередном обострении, в период ремиссии [19, 32, 40]. Нарушения сна у данной категории пациентов также ассоциированы с неблагоприятным течением заболевания, в частности, с большей распространенностью депрессивных симптомов в структуре расстройства и большим количеством завершенных суицидов [41, 43]. Современные исследования демонстрируют связь расстройств сна с утяжелением психотической симптоматики у больных шизофренией [14]. Инсомния является одним из основных маркеров грядущего рецидива психоза, своевременная коррекция её может сыграть важную роль в превенции развития обострения, а также в терапии

развившихся психотических нарушений [40]. Отмечено, что расстройства сна коррелируют и с когнитивными нарушениями при шизофрении [24].

Практически все виды нарушений сна – гиперсомния (обусловленная приемом лекарственных препаратов, психическим расстройством, синдромом недостаточного сна), расстройства цикла «сон-бодрствование», представленные нарушениями ритма и протяженности фаз сна, инсомнические расстройства (вторичная инсомния, коморбидная инсомния, заболевание инициации и поддержания сна), парасомнии (напр., кошмары), расстройства дыхания, связанные со сном, двигательные расстройства (синдром «беспокойных ног», синдром периодических движений конечностей) – могут возникать у пациентов, страдающих шизофренией [29, 50]. Наиболее часто встречающимися являются гиперсомния, инсомния и нарушение циркадных ритмов [24, 25]. В работе L.V. Palmese и соавт., с участием 175 обследуемых, страдающих шизофренией вне обострения, было обнаружено, что 44% из них соответствовали критериям клинической бессонницы в соответствии с индексом тяжести инсомнии – *Insomnia Severity Index (ISI)* [41]. Современные исследования, основанные на клиническом интервьюировании, данных самоотчетов, полисомнографии, проведенные пациентам с шизофренией на амбулаторном лечении, сообщают о значительной латентности сна, низкой его эффективности и сокращении продолжительности сна. Те же нарушения сна наблюдается у пациентов с шизофренией, не получающих лекарств [15, 45]. Анализ полисомнографических исследований 321 пациента и 331 испытуемого контрольной группы показало, что в группе шизофрении достоверно чаще отмечены: задержка наступления сна, уменьшение общего времени сна, увеличение числа ночных пробуждений и снижение эффективности сна по сравнению со здоровыми испытуемыми [15]. Проспективные научные опыты с применением актиграфии согласуются с приведенными выше данными [34, 40]. Аналогичным образом, в исследовании K. Wulff и соавт., 20 амбулаторных пациентов, страдающих шизофренией, продемонстрировали большие время пребывания в постели и общую продолжительность сна, но также им потребовалось больше времени, чтобы заснуть, чем в контрольной группе. Более того, 50% включенных в исследование в группе шизофрении показали значительные нарушения в продолжительности и ритмике фаз сна [57]. Таким образом, помимо проблем с непрерывностью, продолжительностью, качеством сна, нарушения в цикле «сон-бодрствование» также нередко проявляются у лиц, страдающих шизофренией даже вне обострения [52]. Существует также достаточное количество данных, подтверждающих изменение архитектуры сна у пациентов с шизофренией [16]. Большинство публикаций показывают, что медленный сон, дельта-активность и скорость наступления

REM-фазы уменьшаются при шизофрении, независимо от того, являются пациенты клинически стабильными или нет [27]. Отмечена более низкая амплитуда сонных веретен (ЭЭГ-паттерн сна) у пациентов с шизофренией в сравнении с группой контроля [26].

Интересным является тот факт, что, в то время как часть пациентов с шизофренией на фоне лечения антипсихотическими препаратами отмечают увеличение продолжительности и улучшение качества сна, другая их часть на той же терапии продолжают предъявлять жалобы диссомнического характера [16, 52].

### **Коморбидность шизофрении и употребления алкоголя с пагубными последствиями**

По данным отечественных и зарубежных авторов, у 10–40% страдающих шизофренией обнаруживается стойкая мотивация к поиску способов достижения психического комфорта путем употребления алкоголя и других психоактивных веществ (ПАВ) [2–4, 39, 53]. В соответствии с одной из концепций [28], важным фактором, объясняющим столь высокую степень коморбидности алкогольной зависимости и шизофрении, является желание пациента, посредством психоактивного вещества смягчить дистресс, обусловленный проявлениями психического расстройства, в первую очередь – нарушения сна [53].

Многие теории были призваны объяснить высокую распространенность аддикций у пациентов с шизофренией [20, 28, 39], в рамках данного обзора остановимся на основных.

Следуя модели дистресс-диатеза, взаимодействие со стрессовыми факторами у лиц с повышенной уязвимостью может ускорить начало шизофрении или рецидива психоза [20]. Многие исследователи, в поддержку этой теории, отмечают, что употребление ПАВ связано с более ранним возрастом начала шизофрении [10]. Пациенты с шизофренией, таким образом, оказываются более уязвимыми к эффектам психоактивных веществ, когда небольшой уровень злоупотребления алкоголем или наркотиками способен привести к неблагоприятным последствиям.

Теория накопления факторов риска [39] предлагает, что у больных шизофренией больше риск развития злоупотребления ПАВ вследствие совокупности таких факторов как неудовлетворительное когнитивное, социальное, образовательное, профессиональное функционирование вместе с бедностью, виктимизацией и подверженностью девиантному и/или зависимому от ПАВ поведению в семье и ближайшем социальном окружении. Всё это известно как факторы риска развития злоупотребления ПАВ и зависимости от ПАВ, но не является специфичным именно для пациентов с шизофренией.

В соответствии с гипотезой самолечения, озвученной ранее [28, 35], пациенты, страдающие шизофренией, используют психоактивные вещества, чтобы уменьшить симптомы психического расстрой-

ства, нивелировать нарушения сна или уменьшить побочное действие антипсихотических средств. Представленная в 1985 году E.J.Khantzian, эта теория основывалась на трех базовых утверждениях:

Расстройство употребления ПАВ формируется в ответ на желание больного самостоятельно облегчить ту или иную психопатологическую симптоматику.

Выбор ПАВ обусловлен ведущим синдромом в психическом расстройстве и желаемым эффектом, которого пациент стремится достигнуть.

Лечение основного психического расстройства способно улучшить прогноз в отношении аддикции.

И хотя представленные постулаты выглядят достаточно убедительными, большинство исследователей [9, 31] не находят связи между употреблением ПАВ и клиническим улучшением: напротив, влияние коморбидных аддиктивных расстройств на течение шизофрении [4] приводит к учащению рецидивов и, соответственно, госпитализаций, к развитию более тяжелых психозов, повышению частоты и интенсивности суицидальных мыслей, увеличению числа суицидов, ухудшению комплаенса, необходимости коррекции лечения, увеличения дозы нейролептиков, чаще регистрируются экстрапирамидные расстройства, в том числе – поздняя дискинезия [44]. Низкая эффективность социальной реабилитации, ухудшение финансового и семейного статуса, бездомность, склонность к агрессии, конфликты с законом, судимости и пребывание в заключении – частые спутники двойного диагноза. Кроме того, злоупотребление алкоголем рассматривается в качестве одного из ведущих факторов, способствующих агрессии и насильственным действиям в отношении окружающих у больных шизофренией [30]. A.Lembke [31], в свете предложенных фактов, крайне негативно отзываясь о доказательной составляющей гипотезы самолечения, а также высказывает мнение об ошибочном смещении акцента в лечении на «подлежащее» психическое заболевание, в связи с чем аддикция рассматривается лишь как сопутствующее «самолечение» и в большинстве случаев игнорируется в терапии.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев, злоупотребление ПАВ оказывает неблагоприятное влияние на течение шизофрении и затрудняет ее лечение. Однако это не отменяет того факта, что многие пациенты психиатрических клиник, как отмечалось выше, стремятся улучшить психическое состояние (в частности, избавиться от дисфории, инсомнии и других тягостных проявлений основного заболевания) с помощью ПАВ и нередко на время добиваются в этом успеха, в долгосрочной перспективе ухудшая свой прогноз [4, 8].

В основе гипотезы, получившей распространение в 90-х годах XX века, лежит предположение о том, что дисрегулированность дофаминовых мезокортиколимбических проводящих путей головного мозга, предположительно вызывающая шизофре-

ническую симптоматику, также в известной мере подавляет и нейрофункциональную активность в системе положительного подкрепления у этих пациентов [13, 49]. Было сделано предположение, что злоупотребление ПАВ приводит к временному уменьшению выраженности этой дисфункции, тем самым позволяя пациентам с шизофренией получать большее удовлетворение от их жизнедеятельности, однако одновременно может усиливаться шизофреническая симптоматика. Существует несколько нейромедиаторных систем мозга, вовлеченных в патогенез шизофрении, воздействие ПАВ на которые, возможно, приводит и к учащению возникновения коморбидности между шизофренией и алкоголизмом. Одной из них является мезолимбическая дофаминовая система с ее афферентными и эфферентными путями, соединяющими различные отделы мозга. Дофамин служит медиатором передачи нервного импульса в сети нейрональных проекций из отдела среднего мозга, области вентральной покрышки, к аккумбентному ядру. Глутаматергические афферентные пути, начинаясь в префронтальной коре, регулируют уровень дофамина в аккумбентном ядре и могут быть ответственны за его повышение. В свою очередь пресинаптические  $\alpha$ -7-никотиновые рецепторы глутаматергических путей при соответствующей стимуляции могут усиливать выброс глутамата. Усиленный глутаматный поток, соединяясь с NMDA и другими, участвующими в глутаматном обмене рецепторами на постсинаптических дофаминовых нейронах, приводит к увеличению выброса дофамина. По крайней мере, на протяжении 30 лет известно о значении мезолимбической системы в патофизиологии шизофрении, что подтверждается лечебным эффектом антипсихотических препаратов, механизм которых основан на блокировании дофаминовых рецепторов. Предполагается, что перевозбужденная дофаминовая система у больных шизофренией, вероятно, приводит к активному поиску и использованию ПАВ и большей чувствительности к положительному подкрепляющему эффекту наркотических веществ [3].

Таким образом, основанием для формирования синдрома зависимости от алкоголя могут являться трудности этих пациентов в переживании «нормального» уровня вознаграждения от окружения и способность алкоголя компенсировать дефицит системы вознаграждения.

### **Нейробиология нарушений сна при коморбидной патологии**

Согласно современным представлениям, шизофрения и алкоголизм относятся к мультифакториальным заболеваниям, биологическую основу которых составляют общие элементы нарушений в обмене нейромедиаторов и кодирующих их генов [3, 7], а модуляторное воздействие мелатонина играет в регуляции этого обмена важную роль [21].

Психоактивные вещества, в соответствии со своим механизмом действия, вмешиваются в работу рецепторов и нейротрансмиттерных систем, в том числе и тех, которые отвечают за нормальную регуляцию сна. Это утверждение согласуется с данными о том, что инсомния значительно чаще встречается у пациентов с зависимостью от ПАВ, в три раза превышая распространенность в популяции [29]. В то же время, пациенты с бессонницей в два раза чаще злоупотребляют алкоголем, чем не имеющие проблем со сном, а зависимые от алкоголя более чувствительны к последствиям недосыпания. Нарушения сна могут персистировать на протяжении многих недель и месяцев после купирования синдрома отмены, а длительно сохраняющаяся инсомния может приводить к рецидиву, так как часто бывает не распознана и не скорректирована вовремя [54].

Исследования взаимодействия алкоголя и циркадных ритмов начались несколько десятилетий назад. Было показано, что оно является двусторонним [1, 18, 48]. Поведенческие и физиологические реакции на алкоголь, а также предпочтения в отношении алкоголя зависят от времени суток: так, например, показано, что крысы, находящиеся в полной темноте, пьют больше алкоголя, чем те, которые содержатся при постоянном освещении [11]. Также было показано увеличение потребления алкоголя у крыс-самцов при искусственно вызванном смещении времени бодрствования, имитирующем ночной или суточный тип работы у человека [55]. При этом у крыс, подвергшихся пинеалэктомии, не были выявлены подобные изменения предпочтения этанола при изменении освещения [11]. Известно, что мелатонин влияет на мишени посредством взаимодействия с рецепторами – MT1 и MT2. Было обнаружено, что в некоторых зонах мозга, таких, как префронтальная кора, полосатое тело, прилежащее ядро, миндалина и гиппокамп, рецептор MT1 играл критическую роль в ответе на введение ПАВ и формировании аддиктивного поведения [23].

Р.К.Parekh и соавт. было показано, что элементы дофаминергической системы вознаграждения находятся под циркадной регуляцией [42]. I.C.Webb и соавт. обнаружили, что циркадные гены могут оказывать воздействие на дофаминергическую активность среднего мозга, а также наличие ассоциации между уровнем мелатонина и потреблением алкоголя [56]. В.Р.Hasler и D.В.Clark описали концептуальную модель формирования расстройств употребления алкоголя у подростков, когда циркадное рассогласование может ухудшить ингибиторный контроль и другие когнитивные процессы, связанные с употреблением алкоголя, что может повлиять на их вовлечение в употребление алкоголя, изменяя функцию мозга, связанную с вознаграждением [22]. Одна из ролей мелатонина заключается в торможении высвобождения дофамина. Также мелатонин проявляет эффект, противоположный глутамату, который явля-

ется возбуждающим нейротрансмиттером. В норме глутаматные воздействия из гиппокампа и префронтальной коры изменяют активность аккумбентного ядра, которое вместе с другими отделами мозга (миндалина, таламус) влияет и на поведенческие отклонения. Одна из гипотез предполагает, что при шизофрении нарушается нормальное подавляющее действие глутаматных связей гиппокампа и префронтальной коры на аккумбентное ядро, что приводит к поведению, направленному на поиск активирующего вещества, его употребление, и это, в конечном итоге, ведет к алкогольной зависимости [12].

Пациенты, страдающие шизофренией, также склонны к расстройствам циркадных ритмов [36], однако данные современных научных изысканий подчас противоречивы. Большая часть исследователей сходятся в том, что уровень мелатонина ночью у пациентов с шизофренией достоверно ниже, чем в контрольной группе [36, 38]. Также были описаны нормальный суточный ритм секреции мелатонина [33], пониженный в утренние часы (7.00–8.00) [46] и без достоверной разницы между здоровыми и страдающими шизофренией [5]. Интерес представляет исследование группы португальских ученых. Р.Аfonso и соавт. [6] установили, что среди монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении, сиблинг с шизофренией имел более низкую продукцию мелатонина и более низкий порог начала секреции мелатонина в условиях тусклого освещения (Dim Light Melatonin Onset – DLMO < 3 пг/мл) по сравнению с здоровым близнецом, показавшим нормальные колебания концентрации мелатонина. Однако в другом исследовании, опубликованном год спустя [5], те же авторы сообщили об отсутствии различий между пациентами с шизофренией и здоровыми субъектами в DLMO, а также с уровнем мелатонина, измеренным ежедневно в слюне с 20:00 до 23:00 вечера. К.Wulff и соавт. [57] в своей работе сообщили о выделении двух подгрупп пациентов с параноидной шизофренией. У всех участников исследования, страдающих шизофренией, были отмечены значительные нарушения сна: часть из них продемонстрировала серьезные нарушения в цикле «сон-бодрствование», варьирующиеся от смещения фаз до изменения продолжительности цикла (отличного от 24-часового), и снижение уровня мелатонина, а другая часть – спектр нарушений от чрезмерного сна до крайне нерегулярных и фрагментированных фаз сна, но с неизменной концентрацией мелатонина, аналогичной здоровым пациентам. Дополнительной проблемой в изучении мелатонинергического воздействия на сон пациентов с шизофренией является психофармакотерапия, чье влияние на выработку мелатонина является не до конца изученным [16, 38]. Описано отсутствие разницы в концентрации мелатонина у пациентов с шизофренией, получающих лечение антипсихотическими препаратами, не получающих терапии, и

группы контроля, состоящей из здоровых пациентов [46]. В соответствии с несколькими независимыми исследованиями, пациенты, не получающие лечения, не продемонстрировали изменений в уровне мелатонина после начала антипсихотической терапии [36, 47]. K.Mann и соавт. в своем исследовании также не обнаружили влияния терапии оланзапином на уровень мелатонина у пациентов с шизофренией, ранее не получавших антипсихотик [33]. По другим данным, кветиапин не влияет на содержание мелатонина у здоровых исследуемых [17]. В то же время одно из самых ранних исследований в этой области, проведенное J.A.Smith и соавт., демонстрирует повышенную концентрацию мелатонина в ответ на лечение хлорпромазином [51].

### Обсуждение

Связь шизофрении и зависимости от алкоголя сложна и многогранна, а многие точки соприкосновения этих двух заболеваний лежат в области нарушений регуляции сна. За последние десятилетия накоплен большой объем знаний о циркадных ритмах и их роли в патогенезе психических заболеваний, но вопрос по-прежнему остается недостаточно изученным. По данным современных исследований при шизофрении выявляются значительная латентность сна, низкая его эффективность и сокращение продолжительности сна, изменяется архитектура сна – медленный сон, дельта-активность и скорость наступления REM-фазы уменьшаются, отмечено снижение амплитуды сонных веретен. Расстройства сна при шизофрении являются установленным фактом и часто приводят к декомпенсации заболевания, ухудшению социального функционирования и снижению качества жизни, а также в большом проценте случаев являются важным фактором развития коморбидной аддикции, которая, в свою очередь, утяжеляет течение болезни, затрудняет

подбор терапии, снижает шансы на качественную реабилитацию. Тем не менее, многие пациенты, страдающие шизофренией, стремятся компенсировать диссомнические нарушения алкоголем, что в долгосрочной перспективе негативно сказывается на прогнозе заболевания. Потребность в особом подходе дополнительно подчеркивается тем, что пациенты с сочетанным диагнозом отличаются от таковых с изолированными психическими и аддиктивными расстройствами не только клиническими симптомами, но и нейробиологическими особенностями. В соответствии с последними научными изысканиями, мелатонин, являясь «внутренними часами» организма, оказывает модуляторное воздействие и на другие нейромедиаторные системы, вовлеченные в патогенез формирования зависимости и эндогенных заболеваний. Большая часть исследователей сходятся в том, что уровень мелатонина ночью у пациентов с шизофренией достоверно ниже, чем у здоровых людей. Что касается синдрома зависимости от алкоголя, то алкоголизация с одной стороны способна изменять циркадный профиль потребителя, с другой, циркадное рассогласование и, соответственно, изменение уровня секреции мелатонина меняет характер употребления алкоголя в сторону увеличения. Также было обнаружено, что элементы дофаминергической системы находятся под циркадной регуляцией. Эти данные, в целом, соответствуют современным представлениям о патогенетической общности шизофренического процесса и зависимости от алкоголя. Сочетание шизофрении и алкоголизма создает значительные трудности в лечении, и, в связи с этим, предполагает особые мишени терапии в лечении пациентов с двойным диагнозом. Таким образом, дальнейшие исследования в области нарушений сна при коморбидной патологии являются перспективными и обладают высокой практической значимостью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин А.Р. и соавт. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя // Наркология. 2020. Т. 19. № 3. С. 66–75.
2. Булейко А.А. и соавт. Шизофрения и алкогольная зависимость: проблема взаимовлияния // Наркология. 2019. Т. 18. № 2. С. 75–86.
3. Ерышев О.Ф. и соавт. Сочетание аддиктивных расстройств и шизофрении в аспекте патогенеза и лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2010. Т. 110. № 5. С. 67–73.
4. Сиволап Ю.П., Янушкевич М.В., Савченков В.А. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами // Неврологический вестник. 2017. Т. 49. № 2С. С. 57–60.
5. Afonso P., Figueira M.L., Paiva T. Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls // Int. J. Psychiatr. Clin. Practice. 2011. Т. 15. № 4. С. 311–315.
6. Afonso P. et al. Discrepant nocturnal melatonin levels in monozygotic twins discordant for schizophrenia and its impact on sleep // Schizophrenia research. – 2010. – Т. 1. – №. 120. – С. 227–228.
7. Assimakopoulos K. et al. Genetic variations associated with sleep disorders in patients with schizophrenia: A systematic review // Medicines. 2018. Vol. 5. N 2. P. 27.
8. Brunette M.F. et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis // Schizophr. Res. 2018. Vol. 194. P. 4–12.
9. Brunette M.F. et al. Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse // J. Nervous Mental Dis. 1997. Vol. 185. N 1.P. 13–20.
10. Bühler B. et al. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes // Schizophr. Res. 2002. Vol. 54. N 3. P. 243–251.
11. Burke L.P., Kramer S.Z. Effects of photoperiod, melatonin and pinealectomy on ethanol consumption in rats // Pharmacol. Biochem. Behavior. 1974. Vol. 2. N 4. P. 459–463.
12. Carol G. et al. Alcohol & Drug Abuse: A Preliminary Investigation of Cocaine Craving Among Persons With and Without Schizophrenia // Psychiatric Serv. 2001. Vol. 52. N 8. P. 1029–1031.
13. Chambers R.A., Krystal J.H., Self D.W. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 50. N 2. P. 71–83.
14. Chemerinski E. et al. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia // Comprehensive Psychiatry. 2002. Vol. 43. N5. P. 393–396.
15. Chouinard S. et al. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis // Schizophr. Bull. 2004. Т. 30. N 4. P. 957–967.
16. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia // CNS drugs. 2008. Vol. 22. N 11. P. 939–962.

17. Cohrs S. et al. Quetiapine reduces nocturnal urinary cortisol excretion in healthy subjects //Psychopharmacol. 2004. Vol. 174. N 3. P. 414–420.
18. Coiro V., Vescovi P.P. Alcoholism abolishes the effects of melatonin on growth hormone secretion in humans //Neuropeptides. 1998. Vol. 32. N 3. P. 211–214.
19. Davies G. et al. A systematic review of the nature and correlates of sleep disturbance in early psychosis //Sleep Med.Rev. 2017. Vol. 31. P. 25–38.
20. Fowles D.C. Schizophrenia: Diathesis-stress revisited //Ann.Rev. Psychol. 1992. Vol. 43. N 1. P. 303–336.
21. Galván-Arrieta T. et al. The role of melatonin in the neurodevelopmental etiology of schizophrenia: A study in human olfactory neuronal precursors //J.Pineal Res. 2017. Vol. 63. N 3. P. e12421.
22. Hasler B.P., Clark D.B. Circadian misalignment, reward-related brain function, and adolescent alcohol involvement //Alcoholism: Clin.d Exp. Res. 2013. Vol. 37. N 4. P. 558–565.
23. He S., Hasler B.P., Chakravorty S. Alcohol and Sleep-Related Problems //Curr.Opinion Psychol. 2019.
24. Holbert R.C. et al. Sleep and schizophrenia //Psychiatric Annals. 2016. Vol. 46. N 3. P. 192–196.
25. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges //Nature Science Sleep. 2017. Vol. 9. P. 227.
26. Kaskie R.E., Graziano B., Ferrarelli F. Topographic deficits in sleep spindle density and duration point to frontal thalamo-cortical dysfunctions in first-episode psychosis //J. Psychiatric Res. 2019. Vol. 113. P. 39–44.
27. Kaskie R.E., Ferrarelli F. Sleep disturbances in schizophrenia: what we know, what still needs to be done //Curr.Opinion Psychol. 2019.
28. Khantjian E.J. The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications //Harvard Review Psychiatry. 1997. Vol. 4. N 5. P. 231–244.
29. Khurshid K.A. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: An update //Innovations Clin.Neurosci. 2018. Vol. 15. N 3–4. P. 28.
30. Kudumija Slijepčević M. et al. Alcohol abuse as the strongest risk factor for violent offending in patients with paranoid schizophrenia //Croatian Med. J.2014. Vol. 55. N 2. P. 156–162.
31. Lembke A. Time to abandon the self-medication hypothesis in patients with psychiatric disorders //Am. J. Drug Alcohol Abuse. 2012. T. 38. N 6. P. 524–529.
32. Lunsford-Avery J.R. et al. Adolescents at clinical-high risk for psychosis: circadian rhythm disturbances predict worsened prognosis at 1-year follow-up //Schizophr. Res. 2017. Vol. 189. P. 37–42.
33. Mann K. et al. Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine //Psychoneuroendocrinology. 2006. Vol. 31. N 2. C. 256–264.
34. Martin J.L., Jeste D.V., Ancoli-Israel S. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects //J.Psychiatric Res. 2005. Vol. 39. N 3. P. 251–259.
35. McKernan L.C. et al. Further evidence of self-medication: Personality factors influencing drug choice in substance use disorders //Psychodynamic Psychiatry. 2015. Vol. 43. N2. P. 243–275.
36. Monteleone P. et al. Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics //Neuropsychobiology. – 1997. – T. 36. – №. 4. – С. 159-163.
37. Monti J.M. et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia //Progress in Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 43. P. 209–216.
38. Morera-Fumero A.L., Abreu-Gonzalez P. Role of melatonin in schizophrenia //Int.J.Molecular Sci. 2013. Vol. 14. N 5. P. 9037–9050.
39. Mueser K.T., Drake R.E., Wallach M.A. Dual diagnosis: a review of etiological theories //Add. Behav. 1998. Vol. 23. N 6. P. 717–734.
40. Mulligan L.D. et al. High resolution examination of the role of sleep disturbance in predicting functioning and psychotic symptoms in schizophrenia: A novel experience sampling study //J.Abnorm.Psychol. 2016. Vol. 125. N 6. P. 788.
41. Palmese L.B. et al. Insomnia is frequent in schizophrenia and associated with night eating and obesity //Schizophr.Res. 2011. Vol. 133. N 1–3. C. 238–243.
42. Parekh P.K., Ozburn A.R., McClung C.A. Circadian clock genes: effects on dopamine, reward and addiction //Alcohol. 2015. Vol. 49. N 4. P. 341–349.
43. Pompili M. et al. Completed suicide in schizophrenia: evidence from a case-control study //Psychiatry Res. 2009. Vol. 167. N 3. P. 251–257.
44. Potvin S. et al. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder //J. Neurol., Neurosurgery, Psychiatry. 2006. Vol. 77. N 6. P. 796–798.
45. Poulin J. et al. Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy controls // Psychiatry Res. 2010. Vol. 179. N 3. P. 274–278.
46. Rao M.L. et al. Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naive, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects // Psychiatry Res. 1990. Vol. 34. N 3. P. 243–257.
47. Robinson S. et al. Serum melatonin levels in schizophrenic and schizoaffective hospitalized patients //ActaPsychiatrica Scand. 1991. Vol. 84. N 3. C. 221–224.
48. Rosenwasser A.M. Chronobiology of ethanol: animal models //Alcohol. 2015. Vol. 49. N 4. P. 311–319.
49. Roth R.M., Brunette M.F., Green A.I. Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? // Current Psychiatry Rep. 2005. Vol. 7. N 4. P. 283–291.
50. Sateia M.J. International classification of sleep disorders //Chest. – 2014. – T. 146. – №. 5. – С. 1387-1394.
51. Smith J.A., Mee T.J.X., Barnes J.L.C. Elevated melatonin serum concentrations in psychiatric patients treated with chlorpromazine //J. Pharmacy Pharmacol. 1977. Vol. 29. N S1. P. 30P–30P.
52. Soehner A.M., Kaplan K.A., Harvey A.G. Insomnia comorbid to severe psychiatric illness //Sleep Med.Clin.2013. Vol. 8. N 3. P. 361–371.
53. Tang V.K. et al. Substance use associated with short sleep duration in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder //Am. J. Med. Gen. Part B: Neuropsychiatric Gen. 2016. Vol. 171. N 4. P. 525–533.
54. Thakkar M.M., Sharma R., Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis //Alcohol. 2015. Vol. 49. N 4. P. 299–310.
55. Vengeliene V., Noori H.R., Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption //Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 40. N 13. P. 2897.
56. Webb I.C. et al. Diurnal variations in natural and drug reward, mesolimbic tyrosine hydroxylase, and clock gene expression in the male rat //J.Biol. Rhythms. 2009. Vol. 24. N 6. P. 465–476.
57. Wulff K. et al. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia //Br. J. Psychiatry. 2012. Vol. 200. N 4.P. 308–316.

## **РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СНА И МОДУЛЯТОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕЛАТОНИНА В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

**К.А. Гасенко, А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, Р.Ф. Насырова, И.С.Ефремов**

В обзоре проведен анализ литературы, посвященной проблеме нарушения сна при шизофрении, сочетанной с алкогольной зависимостью. Представлены данные о распространенности и роли нарушений сна в патогенезе шизофрении, описаны клинические особенности. Освещены основные концепции коморбидности шизофрении и алкоголизма, более подробно рассмотрены гипотезы самолечения и нару-

шений в системе положительного подкрепления. Также рассмотрена нейробиология расстройств сна при сочетанной патологии; представлены данные, отражающие взаимовлияние мелатонина и основных нейротрансмиттерных систем.

**Ключевые слова:** шизофрения, алкоголь, мелатонин, циркадные ритмы, нарушение сна, алкоголизм, коморбидная патология.

## THE ROLE OF SLEEP DISORDERS AND MODULATORY EFFECT OF MELATONIN IN FORMATION OF ALCOHOL DEPENDENCE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

**K.A. Gasenko, A.R. Asadullin, E.A. Akhmetova, R.F. Nasyrova, I.S. Efremov**

The literature review addresses the problem of sleep disturbances in patients with schizophrenia and comorbid alcohol addiction. Data on the prevalence and role of sleep disorders in the pathogenesis of schizophrenia is presented, and clinical features are described. The basic concepts of comorbidity of schizophrenia and alcohol use disorders are covered with the main focus on the self-medication hypothesis and the hypothesis

of reward system alterations. The neurobiological mechanisms of sleep disorders observed in patients with schizophrenia and comorbid alcohol addiction is described emphasizing the interference of melatonin and major neurotransmitter systems.

**Key words:** schizophrenia, alcohol, melatonin, circadian rhythms, sleep disturbances, alcohol use disorders, comorbid pathology.

---

**Гасенко Ксения Александровна** – врач-психиатр БУЗОО КПБ им. Н.Н.Солодников, Омск; e-mail: ksenia.gasenko@yandex.ru

**Асадуллин Азат Раилевич** – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, главный врач Республиканского наркологического диспансера №2; e-mail: droag@yandex.ru

**Ахметова Эльвина Аслямовна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ; e-mail: aea1202@yandex.ru

**Насырова Регина Фаритовна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, научный руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: reginaf@bekhterev.ru

**Ефремов Илья Сергеевич** – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-психиатр ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница; e-mail: efremovilya102@gmail.com