

**ШИЗОФРЕНИЯ И АЛКОГОЛЬНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ:
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ
В КОНТЕКСТЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
КАТЕХОЛ – ОРТО – МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ И ГЕНДЕРНОГО ФАКТОРА**

*Артем Алексеевич Булейко¹, Виктор Александрович Солдаткин¹,
Елена Владимировна Машкина², Вениамин Владиславович Куценко²*

*¹Ростовский государственный медицинский университет,
344022, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29,*

*²Южный федеральный университет, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42,
e-mail: artem.buleyko@gmail.com*

Реферат. Целью работы явилось изучение особенностей клинической картины шизофрении с сопутствующей алкогольной зависимостью, с учетом возможного влияния гендерных и генетических факторов. Выявлена ассоциация коморбидной алкогольной зависимости с большей продолжительностью приступа у женщин. Обнаружена связь аллеля Val158Met гена COMT с более ранним дебютом и ухудшением качества ремиссии у мужчин. Развитие алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией, ассоциировано с более ранним дебютом процессуального заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, алкогольная зависимость, COMT, полиморфизм, клинические особенности.

SCHIZOPHRENIA AND ALCOHOL ABUSE: THE CLINICAL FEATURES OF THE COMORBIDITY IN THE CONTEXT OF THE CATECHOL-ORTHO-METHYLTRANSFERASE GENE POLYMORPHISM AND THE GENDER

Artem A. Buleyko¹, Viktor A. Soldatkin¹,
Elena V. Mashkina², Veniamin V. Kushchenko²

¹Rostov State Medical University,
Russia, Rostov-on-Don, Nakchichevanskiy street, 29,
²South State University, Russia, Rostov-on-Don,
Bolshaya Sadovaya street, 105/42

The aim of the work was to study the features of the clinical picture of schizophrenia with alcohol abuse comorbidity, taking into account the possible influence of gender and genetic factors. The association of comorbid alcohol abuse with a long duration of an exacerbation in women has been revealed. The connection of the Val158Met allele of the COMT gene with an earlier debut and a deterioration in remission in men has been found. The development of alcohol abuse in patients with schizophrenia is associated with an earlier debut of the disease.

Key words: schizophrenia, alcohol abuse, COMT, polymorphism, clinical features.

Острой проблемой современной психиатрии является вопрос полноценного социального функционирования пациентов. Особый интерес представляют пациенты, страдающие шизофренией. Ухудшение качества жизни такого

контингента является тяжелым социально-экономическим бременем. Оценивая данные последних десятилетий, нельзя не отметить существенный рост алкоголизма, наркоманий и токсикоманий среди лиц, страдающих шизофренией [16, 17]. По некоторым данным число таких пациентов доходит до 20% [13]. Описаны различные виды патопластического взаимовлияния шизофрении и алкогольной зависимости [10]. При этом, данные проводимых исследований зачастую носят разнородный и противоречивый характер. Это может быть следствием отсутствия единого понимания патогенеза сочетанной патологии [1, 5, 6, 15].

Одна из основополагающих концепций развития шизофрении на сегодняшний день связана с нарушением обмена дофамина. Алкогольная зависимость также напрямую связана с «системой вознаграждения», опосредованной через нарушение передачи дофамина [9, 15]. Известна роль особенностей обмена дофамина в формировании зависимого поведения и его устойчивости к коррекции [3, 11].

По данным последних метаанализов можно проследить также определенную гендерную специфичность влияния обмена дофамина на симптоматику психических расстройств [19]. Ряд исследований указывает на общность патогенеза, приводящую к частой коморбидности шизофрении и алкогольной зависимости. Она реализуется посредством ферментативной активности моноаминоксидазы и катехол-орто-метилтрансферазы (COMT), в том числе с перекрытием ряда генов, их неполной пенетрантностью [8]. Данный фермент участвует в метаболизме дофамина, медиаторная роль которого доказана в развитии

обоих обсуждаемых заболеваний. Особенности полиморфизма COMT напрямую связаны с уровнем утилизации дофамина [4].

Ген COMT локализован в области q11 хромосомы 22. В 472 позиции участка ДНК может присутствовать как аденин, так и гуанин. В результате возможен синтез двух вариантов фермента – с валином или метионином в 158 положении. Достоверно известно, что носители аллеля 158Met обладают сниженной в 3-4 раза ферментативной активностью. Установлено, что у гетерозигот Val158Met инактивация моноаминов ниже в 1,5–2 раза, а у гомозигот по аллели 158Met – в 4 раза [4]. Учитывая вышеизложенное, представляется интересным оценить особенности клинической картины пациентов, страдающих шизофренией с учетом влияния полиморфизма COMT.

исключались пациенты при наличии актуального декомпенсированного соматического или неврологического расстройства. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено на заседании локального независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России. Общая выборка была разделена на основную группу (ОГ), в которую вошли пациенты с коморбидным синдромом зависимости от алкоголя, и контрольную группу (КГ), состоящую из здоровых в наркологическом плане. Синдром зависимости от алкоголя выявлен у 44,5% (n=89). Из них 38,2% – женщины, 61,8% – мужчины. Полученные цифры существенно превосходят уровень алкоголизации среди населения [14].

Таблица 1

Социодемографические характеристики групп сравнения

Признак	Возраст, лет	Пол		Социальный статус			Семейное положение	
		м	ж	инвалид	работающий трудового возраста	неработающий трудового возраста	холост	в браке
ОГ n=89 (44,5%)	43,4±10,9	n=55 61,8%	n=34 38,2%	n=70 78,6%	n=10 11,2%	n=9 10,1%	n=76 85,4%	n=13 14,6%
КГ n=111 (55,5%)	46,3±14,0	n=45 40,5%	n=66 59,5%	n=87 78,4%	n=12 10,8%	n=12 10,8%	n=62 55,9%	n=49 44,1%

Целью работы явилось изучение особенностей клинической картины шизофрении с сопутствующей алкогольной зависимостью, с учетом возможного влияния гендерных и генетических факторов. Задачи: 1) изучить особенности клинических проявлений шизофрении, сочетающейся с алкогольной зависимостью, 2) выявить особенности полиморфизма rs4680 Val158Met гена COMT у пациентов, страдающих шизофренией и алкогольной зависимостью, 3) определить гендерные особенности шизофрении в полученной выборке, 4) проанализировать возможное влияние полиморфизма гена COMT на особенности течения шизофрении с коморбидной зависимостью от алкоголя с учетом гендерного фактора.

В исследовании приняли участие пациенты, находившиеся на лечении в Аксайском филиале ГБУ РО «Психоневрологический диспансер». Выборка была представлена 200 пациентами, 100 мужчин и 100 женщин. Критериями включения являлись наличие верифицированного по МКБ-10 диагноза «Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом, эпизодический тип течения со стабильным дефектом, рекуррентный тип течения». Из исследования

Основные социодемографические характеристики исследуемых представлены в табл. 1.

Больные шизофренией с сопутствующей алкогольной зависимостью достоверно реже состояли в браке на момент опроса ($p=0,00001$). Существенно ($p=0,029$) отличается гендерное распределение в группах сравнения с преобладанием мужчин в ОГ и женщин в КГ. Подобная картина соответствует особенностям употребления алкоголя в нашей стране. При этом пропорция смещена в сторону более высокой частоты алкоголизации среди женщин [12].

На момент исследования 48 (54%) пациентов ОГ и 58 (52,3%) в КГ получали терапию галоперидолом в дозе 7 (5-10) мг/сут. У 37 (41,6%) в ОГ и 49 (44,1%) в КГ имела место монотерапия трифлуоперазином в дозе 12 (7,5-15) мг/сут. Единичные случаи представлены приемом рisperидона и оланзапина. Проводимая терапия соответствовала клиническим рекомендациям и Стандартам оказания помощи. Достоверные различия по этому признаку в группах сравнения отсутствовали.

Основным методом в исследовании являлся клинко-психопатологический. Для выявления

особенностей полиморфизма Val158Met применялся генетический метод. Осуществлялся забор цельной крови при помощи вакуумных систем с ЭДТА. На базе Южного федерального университета проводилось осаждение клеток крови путем центрифугирования; с дальнейшим выделением ДНК из лейкоцитов при помощи реагента «ДНК – экспресс – кровь» (Литех, Россия). Полиморфизм Val158Met гена COMT анализировали методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием реагентов «SNP-экспресс» (Литех, Россия). Для амплификации использовался термостат, программируемый для проведения ПЦР-анализа четырехканальный ТП4-ПЦР-01-«Терцик» (ДНК-Технология, Россия). Анализ продуктов амплификации проводили методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле.

Статистическая обработка: использовалась программа Statistica 10. Для получения результатов в группах использовался пакет порядковых описательных статистик, учитывающий тип распределения. Для сравнения групп применялся критерий Манна–Уитни. Для сопоставления наблюдений применялся двусторонний критерий Фишера, критерий хи-квадрат. При анализе множественных сравнений применялся медианный тест. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%-75%). Уровень достоверности соответствовал $p < 0,05$.

Результаты. На момент включения в исследование пациентов ОГ длительность злоупотребления алкоголем составила 16,1 (10–22) года. При этом у мужчин алкогольный стаж был достоверно больше: 19,3 (12–25) года, тогда как у женщин он составил 15,2 (9–20) года ($p = 0,028$). Толерантность на момент составляла 550 (300–700) мл/сут в водочном эквиваленте. Формы употребления алкоголя были представлены несистематическим частым злоупотреблением – 47,2%, систематическим частым злоупотреблением, в том числе с утренним опохмелением – 35,9%; запои были сформированы у 16,9%, продолжительность составляла 35 (21–40) дней. Алкогольные психозы имели место у 2 (5,9%) женщин и 5 (9,1%) мужчин среди лиц со сформированной алкогольной зависимостью. В подавляющем большинстве случаев их развитие предшествовало манифестному психозу.

Нельзя не отметить, что мужчины достоверно ($p = 0,04$) чаще женщин склонны к формированию алкогольной зависимости до дебюта

шизофрении. При анализе гендерных особенностей алкоголизации было установлено, что 23 (67,7%) женщины из ОГ стали злоупотреблять спиртными напитками на фоне имеющегося процессуального заболевания. Из них у 4 (11,8%) женщин формирование синдрома зависимости от алкоголя пришлось на инициальный период. У оставшихся 11 (32,3%) женщин алкогольная зависимость имела место до заболевания шизофренией. У мужчин в ОГ 36 (65,5%) лиц обнаруживали признаки синдрома зависимости от алкоголя до манифестного психоза. У 6 (10,9%) пациентов из этой группы удалось достоверно установить связь формирования алкогольной зависимости с инициальным этапом шизофрении. У остальных 19 (34,5%) синдром зависимости развился на фоне текущего шизофренического процесса.

Группы достоверно отличались по возрасту ($p = 0,02$), что позволяет говорить о более раннем начале заболевания среди лиц с коморбидным синдромом зависимости от алкоголя. Средний возраст дебюта шизофрении составил 23,0 (19–30) в ОГ и 26,0 (20–35) в КГ.

Отмечается тенденция к более легкому течению у женщин, что согласуется с литературными данными [2]. Типы течения шизофрении в полученной выборке были представлены эпизодическим с нарастающим дефектом: 46 (46%) мужчин и 38 (38%) женщин, эпизодическим со стабильным дефектом: 40 (40%) мужчин и 36 (36%) женщин и рекуррентным типом: 14 (14%) у мужчин и 26 (26%) у женщин.

Продолжительность приступов в обеих группах сравнения была сопоставима, составила 2 (1–2) месяца. Различия между группами недостоверно, поэтому можно предполагать, что факт алкоголизации непосредственно не оказывает существенного влияния на длительность обострения. Частота обострений также была сопоставима в обеих группах сравнения. Так средняя длительность ремиссии в ОГ составила 16,3 (12–18) месяца, в КГ 17,8 (9–24) месяца, различия недостоверны. Касательно качества ремиссии получены следующие результаты. Качественная стойкая ремиссия в ОГ обнаруживалась у 28 (31,5%) пациентов, в КГ – у 42 (37,8%). Неполная ремиссия с остаточной резидуальной симптоматикой была выявлена у 61 (68,5%) пациента в ОГ и 69 (62,2%) в КГ. Различия носят недостоверный характер. Полученные данные не подтверждают гипотезу о значимом влиянии алкоголизации на стойкость и продолжительность ремиссии.

Структура преобладающих синдромов в обострении в группах сравнения носит следующий характер. Преобладание аффективно-бредовой картины имело место у 25 (28,1%) пациентов ОГ, галлюцинаторно-параноидная симптоматика отмечалась у 61 (68,5%), оставшиеся единичные случаи (3,4%) были представлены преимущественно психопатоподобной симптоматикой. В КГ аффективно-бредовая симптоматика преобладала у 35 (31,5%), галлюцинаторно-параноидная у 76 (68,5%). Достоверных отличий по этому признаку не выявлено. Резюмируя вышесказанное, можно связать злоупотребление алкоголем с более ранним началом шизофренического процесса, при этом в рамках настоящего исследования нам не удалось выявить иные признаки существенного патопластического влияния коморбидной алкоголизации на клинические особенности течения шизофрении.

мужчин и 33 (50,00%) женщин. Неустойчивая некачественная ремиссия имело место у 36 (80,00%) мужчин и оставшейся половины женщин.

В КГ продолжительность приступа у женщин была достоверно меньше ($p=0,04$): 2 (1-2) месяца против 2 (2-2) у мужчин. Длительность обострения в рамках гендерных подгрупп в ОГ была сопоставима и достоверно не различалась: у женщин 2 (1-3) месяцев, у мужчин 2 (2-2) месяцев. Таким образом, можно говорить о сравнительно большей продолжительности приступа шизофрении у женщин, имеющих зависимость от алкоголя.

Результаты, полученные при анализе гендерного влияния на преимущественную структуру синдрома в обострении, представлены в табл. 2.

Во всех случаях отмечается тенденция к преобладанию галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Достоверных различий как между груп-

Таблица 2

Особенности преобладающей структуры синдрома с учетом половой принадлежности

Симптоматика / пол	ОГ (n=89)		КГ (n=111)	
	м (n=55)	ж (n=34)	м (n=45)	ж (n=66)
Аффективно-бредовая	12 (21,81%)	11 (32,35%)	14 (31,11%)	21 (31,82%)
Галлюцинаторно-параноидная	40 (72,73%)	23 (67,65%)	31 (68,89%)	45 (68,18%)

Таблица 3

Особенности возраста дебюта шизофрении с учетом полиморфизма Val158Met гена COMT

Группы	Val158Val (n=45) Медиана (25%-75%)	Val158Met (n=115) Медиана (25%-75%)	Met158Met (n=40) Медиана (25%-75%)
ОГ (n=89)	22,0 (18,0-24,0)	23,5 (19,0-29,0)	24,0 (21-32)
КГ (n=111)	28,5 (21,0-37,0)	25,0 (19,0-34,0)	26,0 (22,0-35,0)

При анализе клинико-динамических особенностей шизофрении с учетом гендерного фактора получены следующие результаты. Достоверно различался возраст дебюта шизофрении, причем в ОГ у женщин он составил 25,0 (20,0–33,0) года, а у мужчин 23,0 (18,0–27,0) года ($p=0,04$). В КГ у женщин средний этот показатель находился на уровне 30,5 (23,0–38,0) года, а у мужчин, в 22,0 (18,0–27,0) года ($p=0,00001$). Это согласуется с данными литературы [7], однако не позволяет говорить о модифицирующем влиянии пола на возраст дебюта шизофрении у пациентов с сопутствующей алкогольной зависимостью.

Качество ремиссии у мужчин в обеих группах сравнения было достоверно хуже (ОГ: $p=0,0009$; КГ: $p=0,002$). Качественная ремиссия наблюдалась в ОГ у 10 (18,18%) мужчин и 18 (52,94%) женщин. Остаточная симптоматика определялась у 45 (81,82%) мужчин и 16 (47,06%) женщин. В КГ качественной ремиссии достигли 9 (20,00%)

нами сравнения в рамках одного гендера, так и между мужчинами и женщинами выявлено не было. Таким образом, в рамках настоящего исследования не выявляется определяющего влияния пола на особенности структуры синдрома. Вместе с тем, прослеживается отчетливая связь между психопатоподобной клинической картиной, мужским полом и злоупотреблением алкоголем. В связи со скудной выборкой результаты недостоверны, однако представляется интересным проведение более масштабного исследования по этой теме.

Общие результаты распределения особенностей полиморфизма Val158Met гена COMT, представлены в табл. 3.

В обеих группах сравнения у носителей аллеля Val158Met женщины демонстрировали достоверно более поздний дебют. В ОГ показатель составил 29 (21–39) лет у женщин против 22 (17–25) лет у мужчин ($p=0,004$); в КГ женщины

Таблица 4

Длительность приступа с учетом полиморфизма с учетом полиморфизма Val158Met гена COMT

Группы	Val158Val (n=45) Медиана (25%-75%)	Val158Met (n=115) Медиана (25%-75%)	Met158Met (n=40) Медиана (25%-75%)
ОГ (n=89)	2,00 (1,00-3,00)	2,00 (1,75-2,00)	2,00 (1,50-2,00)
КГ (n=111)	2,00 (1,50-2,00)	2,00 (1,00-2,00)	2,00 (2,00-3,00)

Таблица 5

Преобладающая структура синдрома с учетом полиморфизма Val158Met гена COMT

Симптоматика	ОГ (n=89)			КГ (n=111)		
	Val158Val (n=19)	Val158Met (n=52)	Met158Met (n=18)	Val158Val (n=26)	Val158Met (n=63)	Met158Met (n=22)
Аффективно-бредовые	7 (7,87%)	13 (14,61%)	5 (5,62%)	10 (9,01%)	17 (15,32%)	8 (7,21%)
Галлюцинаторно-параноидные	12 (13,48%)	39 (43,81%)	13 (14,61%)	16 (14,41%)	46 (41,44%)	14 (12,61%)

заболевали в 30 (23–38) лет, в мужчины в 21 (18–27) лет ($p=0,001$). В общих группах сравнения достоверные отличия не выявлены.

Это можно объяснить версией о попытке нормализовать уровень дофамина в мезокортикальной области посредством «самолечения алкоголем». Нельзя также исключить связь уровня дофамина с особенностями утилизации нейромедиатора у носителей различных вариантов полиморфизма. У лиц, с генетически детерминированной более низкой активностью COMT может сохраняться сравнительно более высокий уровень дофамина в «системе вознаграждения». У пациентов с вариантами гена COMT, обуславливающего более высокую активность фермента, дофамин на фоне алкоголизации может быстрее деградировать в мезокортикальной области, что является условно протективным фактором в отношении более раннего развития психоза.

Длительность приступа в группах, сформированных по полиморфизму Val158Met гена COMT, представлена в табл. 4. Достоверных отличий не выявлено.

При рассмотрении качества ремиссии пациентов сквозь призму полиморфизма Val158Met гена COMT, получены следующие результаты. Обнаружены достоверные различия, заключающиеся в худшем качестве ремиссии у мужчин с полиморфизмом Val158Met, сопоставимые в обеих группах сравнения. В ОГ у мужчин качественная ремиссия наблюдалась у 6 (10,91%), остаточная симптоматика обнаружена у 27 (49,09%). У женщин эти показатели составили 10 (29,41%) и 9 (26,47%) соответственно ($p=0,01$). В КГ у мужчин стойкая ремиссия выявлялась у 5 (11,12%), нестойкая у 23 (51,12%). У женщин картина была представлена 16 (24,24%) и 19 (28,79%) соответственно ($p=0,03$).

В общих группах сравнения в ОГ среди носителей гомозиготного аллеля 158Met качественная ремиссия наблюдалась у 6 (6,74%); среди лиц, имеющих гомозиготный аллель Val158 у 12 (13,48%); у пациентов с гетерозиготным аллелем – 16 (17,98%). Остаточная психопродуктивная симптоматика в группах носителей гомозиготных аллелей выявлялась в варианте 158Met – у 6 (6,74%), Val158 у – 13 (14,6%); у пациентов с гетерозиготным аллелем у 36 (40,45%). В КГ качественная ремиссия среди лиц с гомозиготными аллелями составила в 158Met 9 (8,11%), в Val158 – 12 (10,81%); у носителей гетерозиготного аллеля была представлена 21 (18,92%). Неполная ремиссия наблюдалась у 13 (11,71%) лиц с Met158Met; 14 (12,61%) с Val158Val и у 42 (37,83%) носителей гетерозиготного аллеля. Различия, как между группами сравнения, так и по генотипу не являются достоверными.

Таким образом, отмечается ассоциация аллеля Val158Met гена COMT с ухудшением качества ремиссии среди всех пациентов, а также с более ранним дебютом шизофрении у мужчин. Отчетливой связи с алкоголизацией при этом не выявляется.

Изучая особенности структуры синдромов в обострении с учетом особенностей полиморфизма Val158Met гена COMT, мы получили следующие результаты (табл. 5). Достоверных отличий между группами не выявлено, в том числе с учетом возможного влияния гендерного фактора ($p>0,05$).

Сохраняется выявленная ранее тенденция, в рамках которой преобладающими являются проявления галлюцинаторно-параноидной симптоматики. Важно отметить, что ни половые особенности, ни изучаемый генетический аспект не оказывают достоверного влияния на клинические

особенности обострений в обеих группах сравнения.

Исходя из полученных результатов, можно сформулировать следующие выводы:

1. У женщин наличие сопутствующей алкогольной зависимости сопровождается удлинением приступов, у мужчин этой закономерности не выявлено.

2. Выявлена связь аллеля Val158Met гена COMT со сравнительно более ранним дебютом шизофрении и худшим качеством ремиссии среди мужчин, ассоциированная с более длительным алкогольным стажем, у женщин этой закономерности не выявлено.

3. Развитие алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией, ассоциировано с более ранним дебютом процессуального заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В., Деева М.А., Собакина О.Ю. Коморбидность шизофрении с синдромом зависимости от алкоголя (результаты изучения на протяжении века) // Наркология. 2015. Т. 14. № 4. С. 102–105.
2. Бобровникова А.С., Тарасова С.Ю., Якимова В.В. Гендерные различия развития шизофрении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4. Публикация 7-6.
3. Богданова И.В. Роль дофамина в механизмах формирования некоторых расстройств ЦНС и состояний зависимости (обзор литературы) // Український вісник психоневрології. 2011. Т. 19. № 2. С. 67.
4. Голиббет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении // Молекулярная биология. 2008. Т. 42. № 5. С. 830–839.
5. Горбунова Е.В. Исследование ассоциаций ряда генов-кандидатов с острым алкогольным психозом: автореф. дисс. ... канд. мед-биол. наук. Уфа, 2002. 21 с.
6. Гофман А.Г., Малков К.Д., Шлемина И.В. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. т.10. № 3. С. 23–27.
7. Ким А.С., Шумакова Е.А. Гендерно-ролевая асимметрия и ее роль в формировании структуры шизоформных симптомокомплексов // Вестник КРСУ. 2014. Т. 14. № 12. С. 106.
8. Колмакова Т.С., Григорян Н.А. Молекулярно-генетические основы формирования шизофрении и алкогольной зависимости как коморбидных состояний // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 6. С. 241.
9. Менделевич В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы // Наркология. 2014. №7. С. 93–100.
10. Психиатрия. Ростовская научно-педагогическая школа: учебник [Под ред. В.А. Солдаткина]. Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2016. С. 346–347.
11. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2008. 640 с.
12. Сомкина О.Ю., Меринов А.В. Современные представления о женском алкоголизме (обзор литературы) // РязГМУ. 2014. № 4. С. 128–135.
13. Шитов Е.А., Киселев Д.Н., Шустов Д.И. Краткий обзор проблемы «двойного диагноза» (сочетание

психических расстройств и расстройств зависимости от психоактивных веществ) // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. 2009. № 2. С. 100–105.

14. Шустов Д.И., Новиков С.А., Шустов А.Д. Психотерапия больных алкогольной зависимостью с учетом типа их личности и проявлений аутоагрессивного поведения // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13. № 5. С. 112–117.

15. Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes // Schizophr Res. 1999. Vol. 35 (suppl). P. 93–s100.

16. Fu Q., Heath A.C., Boucholz K.K., Nelson E. et al. Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence: contribution of antisocial personality disorder in men // Archives of General Psychiatry. 2002. Vol. 59. Vol. 12. P. 1125–1132.

17. Goldstein G., Allen D.X., Sanders R.D. Sensory-perceptual dysfunction in patients with schizophrenia and comorbid alcoholism // J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2002. P. 1010–1016.

18. Green A.I. First-episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol // Schizophr. Res. 2004. Vol. 66. № 2–3. P. 125–135. doi:10.1016/j.schres.2003.08.001.

19. Singh J. P., Volavka S., Czobor P., Van Dorn R.A. A meta-analysis of the Val158Met COMT polymorphism and violent behavior in schizophrenia // PloS One. 2012. Vol. 7, N. 8. P. e43423.

REFERENCES

1. Baryl'nik Yu.B., Filippova N.V., Deeva M.A., Sobakina O.Yu. *Narkologiya*. 2015. Vol. 14. № 4. pp. 102–105. (in Russian)
2. Bobrovnikova A.S., Tarasova S.Yu., Yakimova V.V. *Vestnik novyi meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*. 2015. № 4. Publikatsiya 7-6. (in Russian)
3. Bogdanova I.V. *Ukrain'skii visnik psikhonevrologii*. 2011. T. 19. № 2. pp. 67. (in Russian)
4. Golimbet V.E. *Molekulyarnaya biologiya*. 2008. Vol. 42. № 5. pp. 830–839. (in Russian)
5. Gorbunova E.V. Extended abstract of PhD dissertation (Biomedical). Ufa, 2002. 21 p. (in Russian)
6. Gofman A.G., Malkov K.D., Shlemina I.V. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2008. Vol. 10, № 3. pp. 23–27. (in Russian)
7. Kim A.S., Shumakova E.A. *Vetnik KRSU*. 2014. Vol. 14. № 12. pp. 106. (in Russian)
8. Kolmakova T.S., Grigoryan N.A. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2011. № 6. pp. 241. (in Russian)
9. Mendeleevich V.D. *Narkologiya*. 2014. №7. pp. 93–100. (in Russian)
10. *Psikhiatriya. Rostovskaya nauchno-pedagogicheskaya shkola: uchebnik* [ed. V.A. Soldatkin]. Rostov-on-Don: RostGMU, 2016. pp. 346–347. (in Russian)
11. Pyatnitskaya I.N. *Obschchaya i chastnaya narkologiya: Rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Meditsina, 2008. 640 p. (in Russian)
12. Somkina O.Yu., Merinov A.V. *RyazGMU*. 2014. № 4. pp. 128–135. (in Russian)
13. Shitov E.A., Kiselev D.N., Shustov D.I. *Ros. mediko-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova*. 2009. № 2. pp. 100–105. (in Russian)
14. Shustov D.I., Novikov S.A., Shustov A.D. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014. Vol. 13. № 5. pp. 112–117. (in Russian)

Поступила 06.07.17.