

© Коллектив авторов

УДК 616.895.81:616.89-008.441.13:616.89-008.45:575.191]-055.1/.2

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-23-32

Память, внимание, мышление больных шизофренией: связь с полом, алкоголизацией и полиморфизмом гена катехол-орто-метилтрансферазы

А.А. Булейко¹, В.А. Солдаткин¹, Е.В. Машкина², В.В. Кущенко²¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия²Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: анализ связи полиморфизма rs4860 Val158Met гена катехол-орто-метил трансферазы (COMT) с мышлением, памятью, вниманием больных шизофренией с учетом сопутствующей алкогольной зависимости и гендерной принадлежности. **Материалы и методы:** 200 пациентов с диагнозом параноидная шизофрения, 100 мужчин и 100 женщин, распределены в подгруппы по фактору сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя. При помощи психометрических методик проведена оценка краткосрочной памяти, внимания, мышления. Генетическим методом определен вариант полиморфизма rs4680 гена COMT. Проводилось сравнение подгрупп между собой. Исследовалась ассоциация алкогольной зависимости, гендерной принадлежности, генотипа с особенностями указанных когнитивных функций. **Результаты:** исследование продемонстрировало высокую распространенность алкогольной зависимости у больных шизофренией. Отчетливого прямого влияния алкоголизации на когнитивный статус не установлено. Обнаружены гендерные особенности когнитивного статуса больных шизофренией. У мужчин отмечается сопряженность генотипа Met158Met с большей сохранностью краткосрочной памяти и внимания на фоне более выраженных нарушений мышления по шизофреническому типу. **Выводы:** исследование не подтвердило значимого влияния сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя на когнитивные процессы пациентов, страдающих шизофренией. У мужчин, страдающих шизофренией, преобладают более тяжелые нарушения краткосрочной памяти и внимания, в отличие от женщин, у которых наблюдается большая глубина шизофренических изменений мышления. Вариант полиморфизма Met158Met ассоциирован с относительной сохранностью краткосрочной памяти и внимания среди мужчин, без сопутствующей алкогольной зависимости.

Ключевые слова: шизофрения, алкоголизм, COMT, полиморфизм, интеллект, пол.

Для цитирования: Булейко А.А., Солдаткин В.А., Машкина Е.В., Кущенко В.В. Память, внимание, мышление больных шизофренией: связь с полом, алкоголизацией и полиморфизмом гена катехол-орто-метилтрансферазы. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(3):23-32. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-23-32

Контакты: Булейко Артём, artem.buleyko@gmail.com.

Memory, attention, thinking of schizophrenia patients: connection with the gender, alcohol abuse and polymorphism of the genem catechol-ortho-methyltransferase

А.А. Buleyko¹, V.A. Soldatkin¹, E.V. Mashkina², V.V. Kushchenko²¹Rostov Sate Medical University, Rostov-on-Don, Russia²Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: analysis of the connection rs4860 Val158Met polymorphism of catechol-ortho-methyl transferase gene (COMT) with thinking, memory, attention of patients with schizophrenia taking into account comorbidity alcohol abuse and gender identity. **Materials and methods:** 200 patients with paranoid schizophrenia, 100 men and 100 women. Patients are distributed into subgroups by the factor of comorbidity alcohol abuse. Short-term memory, attention, thinking has been evaluated by psychometric scales. The variant of polymorphism rs4680 of gene COMT is determined by a genetic method. The subgroups were compared among themselves. The association of alcohol abuse, gender identity, genotype with features of these cognitive functions was investigated. **Results:** the study demonstrated a high prevalence of alcohol dependence in patients with schizophrenia. There is no clear direct effect of alcohol abuse on cognitive status. Gender peculiarities of the cognitive status of schizophrenic patients have been revealed. In men, the conjugation of the genotype Met158Met is noted with greater safety of short-term memory and attention against the background of more severe disorders of thinking in the schizophrenic type. **Conclusions:** the study did not

confirm the significant effect of the comorbidity alcohol abuse on the cognitive processes of patients with schizophrenia. In men more severe short-term memory, attention disturbance predominate, unlike women who have a greater depth of schizophrenic thinking disturbances. The variant of Met158Met polymorphism is associated with relative safety of short-term memory and attention among men, without comorbidity alcohol abuse.

Keywords: schizophrenia, alcohol abuse, COMT, polymorphism, intelligence, gender.

For citation: Buleyko A.A., Soldatkin V.A., Mashkina E.V., Kushchenko V.V. Memory, attention, thinking of schizophrenia patients: connection with the gender, alcohol abuse and polymorphism of the genem cathechol-ortho-methyltransferase. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(3):23-32. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-3-23-32

Corresponding author: Buleyko Artem, artem.buleyko@gmail.com.

Введение

Острой проблемой современной психиатрии является вопрос полноценного социального функционирования пациентов. Особый интерес представляют пациенты, страдающие шизофренией. Ухудшение качества жизни такого контингента идет рука об руку с огромным экономическим ущербом для государства. Одним из немаловажных моментов является утрата возможности полноценного когнитивного функционирования в рамках социальных взаимодействий [1]. Данный фактор существенно снижает адаптационные способности, что может приводить к усугублению и декомпенсации дефицитарной симптоматики.

Оценивая данные последних десятилетий, нельзя не отметить существенный рост алкоголизма, наркоманий и токсикоманий среди лиц, страдающих шизофренией [2]. По некоторым данным число таких пациентов доходит до 20% [3]. Разные виды сочетания алкогольной зависимости и шизофрении могут приводить к клиническим особенностям этих заболеваний [4]. При этом данные проводимых исследований зачастую носят разнородный и противоречивый характер. Это может быть следствием отсутствия единого понимания патогенеза сочетанной патологии [5,6].

Одна из основополагающих концепций развития шизофрении на сегодняшний день связана с нарушением обмена дофамина. Реализуется она посредством вариабельности активности ферментов, отвечающих за распад моноаминов. К ним относятся моноаминоксидаза-А и СОМТ. Роль последнего в развитии шизофрении доказана многочисленными исследованиями [7]. Кроме того, ряд исследований показывает заинтересованность в процессах внимания и интеллектуальной гибкости дофаминергической стимуляции префронтальной коры [8].

Ген СОМТ кодирует цитозольный фермент, ускоряющий инактивацию моноаминов. Последние выступают в роли нейротрансмиттеров, обеспечивая взаимосвязь различных клеток, в том числе нейронов. Особенности полиморфизма СОМТ напрямую связаны с уровнем утилизации дофамина [9]. В связи с весомыми на сегодняшний день дофаминовыми концепциями развития шизофрении и болезней зависимого поведения, изучение полиморфизма гена СОМТ представляется достаточно

интересным. Так как именно уровень дофамина и особенности его деградации могут являться предикторами развития указанных заболеваний.

Ген СОМТ 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 (rs4680). 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 [9].

Алкогольная зависимость также напрямую связана с «системой вознаграждения», опосредованной через нарушение передачи дофамина [10]. Известна роль особенностей обмена дофамина в формировании зависимого поведения и его устойчивости к коррекции [11]. Имеющиеся на сегодняшний день исследования демонстрируют снижение дофамина в подкорковых образованиях, отвечающих за систему «вознаграждения» [12]. В посмертных исследованиях обнаруживаются изменения уровня плотности рецепторов дофамина и изменение их корреляции в височной коре и прилежащем ядре [13].

По данным последних метаанализов можно проследить также определенную гендерную специфичность. Например, выявлена корреляция аллеля Met с более выраженным агрессивным поведением у мужчин, страдающих шизофренией, тогда как в женской популяции данная указанная связь не прослеживается [14].

Ряд исследований указывает на общие звенья патогенеза изучаемых заболеваний [15-17]. Некоторые исследования указывают на дисфункцию системы «вознаграждения» при шизофрении. В рамках данной концепции стремление к употреблению ПАВ объясняется возможностью модулирования дофамина с целью увеличения его количества в синапсах [18]. Учитывая вышеизложенное, представляется интересным оценить связь полиморфизма rs4860 гена СОМТ особенностями памяти, внимания, мышления больных шизофренией с учетом сопутствующей алкогольной зависимости.

Цель исследования — анализ связи полиморфизма rs4860 Val158Met гена СОМТ с мышлением, памятью, вниманием больных шизофренией с учетом сопутствующей алкогольной зависимости и гендерной принадлежности.

Социодемографические характеристики групп сравнения
Sociodemographic characteristics of comparison groups

Признак <i>Feature</i>	Возраст, лет <i>Age, years</i>	Пол <i>Gender</i>		Социальный статус		
		М <i>M</i>	Ж <i>F</i>	Инвалид <i>Disabled</i>	Работающие трудового возраста <i>Wemployed</i>	Неработающие трудового возраста <i>Unemployedage</i>
n=200	44,6±12,8	100 (50,0%)	100 (50,0%)	156 (78,5%)	22 (11,0%)	21 (10,5%)

Задачи:

1. Определить распространенность синдрома зависимости от алкоголя в полученной выборке.
2. Выявить особенности полиморфизма Val158Met гена COMT у пациентов, страдающих шизофренией с сопутствующей алкогольной зависимостью.
3. Проанализировать нарушения краткосрочной памяти, внимания и структуры мышления с учетом особенностей полиморфизма Val158Met гена COMT, алкогольной зависимости и гендерной принадлежности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты, находившиеся на лечении в Аксайском филиале ГБУ РО «Психоневрологический диспансер». Были набраны 200 пациентов, страдающих шизофренией, — 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 или рекуррентный тип течения». Из исследования 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 Ростовского государственного медицинского университета.

Основные социодемографические характеристики исследуемых представлены в табл. 1.

На момент исследования 108 пациентов (54%) получали терапию галоперидолом в средней дозе 7 (5-10) мг/сут. У 84 (42%) имела место монотерапия трифлуоперазином в средней дозе 12 (7,5-15) мг/сут. Единичные случаи представлены приемом рисперидона и оланзапина. Проводимая терапия соответствовала клиническим рекомендациям и Стандартам оказания помощи.

Исследования, посвященные влиянию традиционной психофармакотерапии шизофрении на явления нейрокогнитивного дефицита, носят достаточно разнородный характер. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу как незначительной редукции симптоматики, так и ее усугубления [19].

В настоящем исследовании все пациенты получали сопоставимую фармакологическую терапию. Таким образом, при сравнении подгрупп внутри общей выборки, можно предположить, что фактор проводимой терапии не будет играть определяющей роли. Влияние на нейрокогнитивный дефицит пациентов внутри сформированных групп сравнения будет сопоставимо.

Основным методом в исследовании являлся клинико-психопатологический. Для оценки когнитивного статуса и особенностей мышления применялся психологический метод, включающий в себя анализ пиктограмм по Б.Г. Херсонскому [20], методику «10 слов» [21], определение степени выраженности нарушений мышления по методикам «исключение лишнего» [22], тест зрительной ретенции Бентона [23], таблицы Шульте [24]. 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 агарозном геле (3%).

Изучалась связь полиморфизма Val158Met (rs4860) гена COMT с особенностями краткосрочной памяти и мышления. Выделялись подгруппы по факту наличия сопутствующей алкогольной зависимости, гендерной принадлежности, генотипов по изучаемому полиморфизму. Проводилось сравнение подгрупп между собой. Исследовалась ассоциация алкогольной зависимости, гендерной принадлежности, генотипа с особенностями указанных когнитивных функций.

Статистическая обработка

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 10. Для получения результатов в группах использовался пакет порядковых описательных статистик, учитывающий тип распределения. Для срав-

нения групп применялся критерий Манна-Уитни. Для сопоставления наблюдений применялся двусторонний критерий Фишера, критерий хи-квадрат. Для исследования влияния факторов использовался корреляционный анализ Спирмена. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25%-75%). Уровень достоверности соответствовал $p < 0,05$.

Результаты

Типы течения шизофрении в полученной выборке: эпизодический с нарастающим дефектом (46 (46%) мужчин и 38 (38%) женщин), эпизодический со стабильным дефектом (40 (40%) мужчин и 36 (36%) женщин) и рекуррентный (14 (14%) мужчин и 26 (26%) женщин). Отмечается тенденция к более легкому течению у женщин, что согласуется с литературными данными [25].

Средний возраст дебюта шизофрении составил 29,0 (22-38) лет у женщин и 22,5 (18-27) лет у мужчин. Группы достоверно различаются по возрасту ($p = 0,000001$), что согласуется с литературными данными [26]. Средняя продолжительность приступов была сопоставима и достоверно не различалась. У мужчин составила 2 (2-2) месяца, у женщин 2 (1-2) месяца. Частота обострений была также сопоставима в обеих гендерных группах. Среди мужчин длительность ремиссии составила 12 (6-18) месяцев, среди женщин 14 (9-18) месяцев ($p > 0,05$).

Качественная стойкая ремиссия преобладала у 19 (19%) мужчин и 51 (51%) женщин. Остаточная психотическая симптоматика имела место у 81 (81%) мужчин и 49 (49%) женщин. Данные позволяют судить о достоверно более низком качестве ремиссии у мужчин ($p = 0,00001$).

Структура синдрома на момент госпитализации была представлена следующим образом: выраженные аффективные нарушения выявлялись у 30 (30%) мужчин и 43 (43%) женщин. Преобладание галлюцинаторно-параноидной симптоматики имело место у 67 (67%) мужчин и 57 (57%) женщин. Оставшиеся случаи приходились преимущественно на психопатоподобную симптоматику среди мужчин (3%), у женщин не встречались. Достоверные различия по данному показателю отсутствуют. Имеющееся распределение существенно отличается от описанного в литературе [27].

В процессе анализа данных синдром зависимости от алкоголя был обнаружен у 47 человек (23,5%). Из них 14 (29,8%) — женщины, 33 (70,2%) — мужчины. Таким образом, показатель алкоголизации среди страдающих шизофренией выше такового в популяции [26]. Достоверно ($p = 0,027$) отличается гендерное распределение в пользу более массивного злоупотребления мужчинами. Подобная картина соответствует особенностям употребления алкоголя в нашей стране.

На момент включения в исследование пациентов с сопутствующей алкогольной зависимостью, длительность злоупотребления алкоголем составила 16 (10-22) лет. При этом у мужчин алкогольный стаж был достоверно больше: 19 (12-25) лет, тогда как у женщин он составил 15 (9-20) лет ($p = 0,028$). Толерантность на момент исследования составляла 600 (500-700) мл/сут в водочном эквиваленте, из них у женщин 500 (450-500) мл/сут, у мужчин 650 (550-700) мл/сут. Формы употребления алкоголя были представлены систематическим частым злоупотреблением, в том числе с утренним опохмелением — 68,1%; запои были сформированы у 31,9%, причем в подавляющем большинстве преобладали у мужчин (12 (25,5%) против 3 (6,4%)), средняя продолжительность составляла 35 (21-40) дней. В исследование включались пациенты с длительностью воздержания от алкоголя не менее 7 дней. Таким образом, исключалось возможное влияние проявлений абстинентного синдрома на результаты психологических методик. В неврологическом статусе пациентов на момент поступления отсутствовала актуальная декомпенсированная патология.

Алкогольные психозы имели место у 2 (5,9%) женщин и 5 (9,1%) мужчин среди лиц со сформированной алкогольной зависимостью. Причем, в подавляющем большинстве случаев их развитие предшествовало манифестному психозу.

Обсуждение

В соответствии с целью и задачами исследования группа была подвергнута анализу в зависимости от возможного влияния каждого из рассматриваемых факторов в отдельности.

А) Ассоциация сопутствующей алкогольной зависимости с показателями когнитивной сферы. Когорта паци-

Таблица/ Table 2

Методика «10 слов» 10 words technique

Запоминание 10 слов <i>remembering</i>	A3 (n=47) Медиана (25%-75%) <i>Alcohol abuse (n=47)</i> Median (25%-75%)	H3 (n=153) Медиана (25%-75%) <i>Without abuse (n=153)</i> Median (25%-75%)
1 предъявление <i>1st presenting</i>	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (5,0-7,0)
2 предъявление <i>2nd presenting</i>	7,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)
3 предъявление <i>3rd presenting</i>	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)
Отсроченное воспроизведение <i>Delayed playback</i>	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)

ентов была разделена по фактору наличия алкогольной зависимости на две группы: с сопутствующим синдромом зависимости от алкоголя (АЗ) и здоровых в наркологическом плане (НЗ). Средний возраст в АЗ составил $41,6 \pm 10,7$ лет, в НЗ — $47,4 \pm 14,2$ лет, различия между группами недостоверны. 25 (53,2%) лиц в АЗ и 76 (49,7%) получали монотерапию галоперидолом. 20 (42,6%) пациентов в АЗ и 71 (46,4%) принимали трифлуоперазин. Единичные случаи в обеих группах — 4,3% и 3,9% соответственно — были представлены приемом рисперидона и оланзапина. Достоверных различий по фактору получаемой терапии не выявлено.

Обе группы сравнения были полностью сопоставимы по показателям теста Бентона: 6,0 (5,0–7,0). В проводимом исследовании в обеих группах преобладали «ошибки внимания», 4,0 (2,0 – 6,0). «Органические» ошибки имели место в 42% случаев, 2,0 (1,0–3,0). Результаты методики «10 слов» представлены в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о снижении краткосрочной памяти, так как нормативным показателем считается воспроизведение 9–10 слов к третьему повторению и дальнейшее соблюдение этого уровня при последующих итерациях. Кроме того, кривая воспроизведения приближена к форме плато, что свидетельствует об эмоциональной вялости, отсутствии заинтересованности в исследовании [8]. Отличие между группами недостоверно ($p > 0,05$).

Для исследования внимания применялась методика отыскивания чисел по таблицам Шульте (табл. 3) Пре-

вышение нормативного показателя в 50 секунд свидетельствует о снижении внимания. Динамика временных показателей демонстрирует истощение внимания, иллюстрируемое нарастанием времени, затрачиваемого на каждую последующую таблицу [24]. Достоверного различия между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ структурных нарушений мышления проводился на основании выявления шизофренического патопсихологического симптомокомплекса по И. А. Кудрявцеву и определения степени его выраженности. Данные представлены в табл. 4.

Результаты сопоставимы во всех группах и в большинстве своем представлены умеренно выраженным искажением уровня мышления по шизофреническому типу. Различия между группами недостоверны ($p > 0,05$).

Таким образом, показатели краткосрочной памяти, внимания и выраженность искажений мышления находятся на уровне легкого снижения в обеих группах сравнения, что сочетается с умеренными и выраженными процессуальными изменениями. Для страдающих шизофренией вариант легкого дефицита является типичным, так как определяется следствием общего снижения мотивационно – волевой сферы, отсутствием установки на прохождение методики и, зачастую, воздействием нейролептиков [28].

Б) Ассоциация гендерной принадлежности с показателями когнитивной сферы. В гендерной структуре показатели краткосрочной памяти были сопоставимы и

Таблица/ Table 3

**Методика «Таблицы Шульте»
«Schultetable» technique**

Отыскивание чисел <i>Search for numbers</i>	АЗ (n=47) Медиана (25%-75%) <i>Alcohol abuse (n=47)</i> Median (25%-75%)	НЗ (n=153) Медиана (25%-75%) <i>Without abuse (n=153)</i> Median (25%-75%)
1 таблица <i>1st table</i>	47,0 (39,0-54,0)	41,0 (35,0-50,0)
2 таблица <i>2nd table</i>	49,0 (43,0-56,0)	46,0 (35,0-56,0)
3 таблица <i>3rd table</i>	53,0 (41,0-62,0)	51,0 (39,0-57,0)
4 таблица <i>4th table</i>	55,0 (43,0-67,0)	55,0 (41,0-65,0)
5 таблица <i>5th table</i>	59,0 (50,0-75,0)	57,0 (43,0-71,0)

Таблица/ Table 4.

**Степень искажения мышления по шизофреническому типу (n=200)
Degree of disturbance of thinking in schizophrenic type**

	Легкие <i>Easy</i>	Умеренные <i>Medium</i>	Выраженные <i>Severe</i>
АЗ <i>Alcohol abuse</i>	4,26% (n=2)	48,94% (n=23)	44,68% (n=21)
НЗ <i>Without abuse</i>	3,92% (n=6)	49,67% (n=76)	46,41% (n=71)

соответствовали легкому снижению. Показатель по тесту Бентона составил среди обоих полов 6,0 (5,0-7,0). Результаты по методике 10 слов представлены на рис. 1.

Обращает на себя внимание снижение внимания и краткосрочной памяти, достигающие легкой степени. Рис. 2 иллюстрирует легкое снижение внимания среди представителей обоих полов по результатам методики «Таблицы Шульте». Достоверные различия между группами сравнения отсутствуют, однако у мужчин просле-

живается тенденция к более выраженному истощению.

При исследовании искажений мышления у женщин легкие были выявлены у 2 (2%), умеренные у 45 (45%) и выраженные у 53 (53%). У мужчин легкий уровень искажения обнаруживали 5 (5%), умеренный 57 (57%) и выраженный 38 (38%). При сопоставлении выраженности шизофренических изменений мышления среди обеих групп обращает на себя внимание преобладание более грубых нарушений у женщин ($p=0,03$).

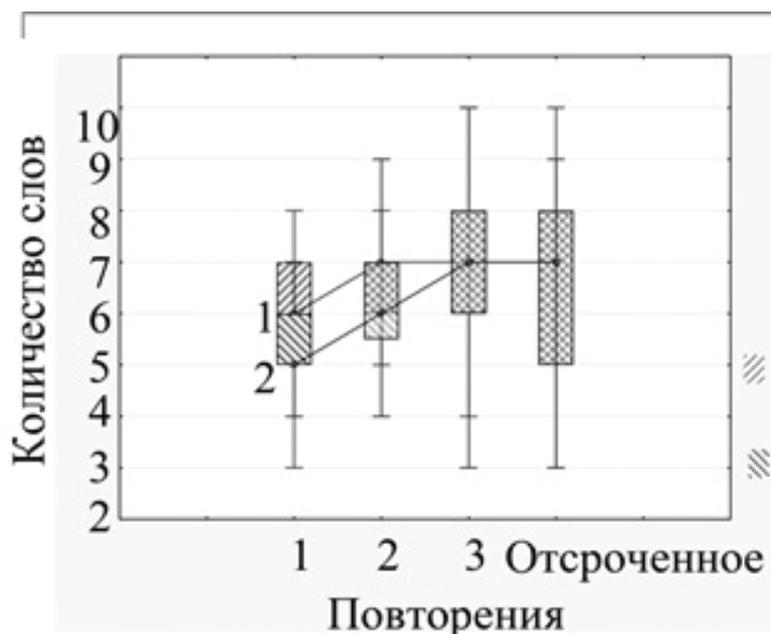


Рис. 1. Результаты методики «10 слов» в гендерном распределении.
Figure 1. Results of the «10 words» method in gender distribution.

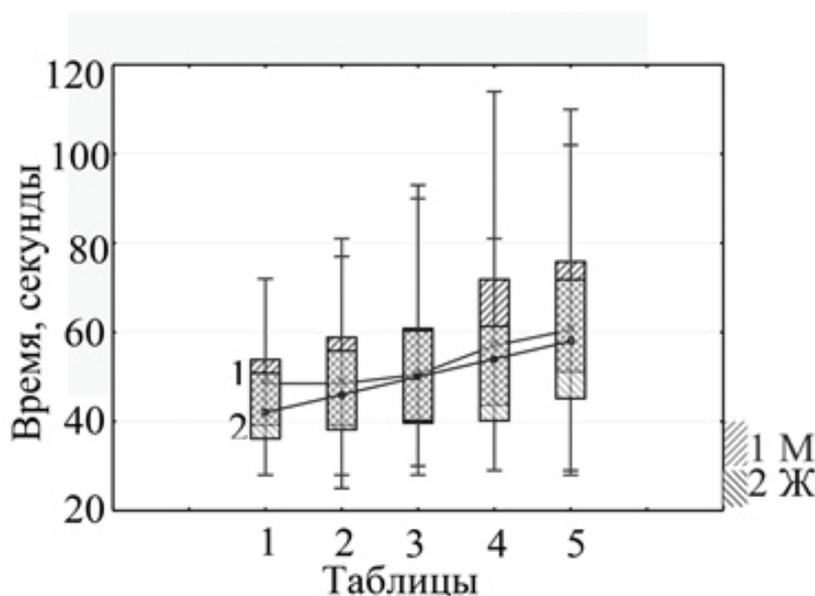


Рис. 2. Результаты методики «Таблицы Шульте» в гендерном распределении.
Figure 2. Results of the «Schulte Tables» method in gender distribution.

В) Ассоциация полиморфизма Val158Met с показателями когнитивной сферы. При анализе генетических особенностей пациентов в рамках полиморфизма Val158Met гена COMT получены следующие результаты (табл. 5, 6).

При сопоставлении показателей краткосрочной памяти во всех группах результаты были сопоставимы, представлены легким снижением 6 (5-7) по Бентону.

Результаты, полученные при анализе показателей внимания, среди обоих полов были сопоставимы в подгруппах, достоверно не различались ($p>0,05$), представлены легким снижением с признаками истощения.

Распределение структурных нарушений мышления в зависимости от вариантов полиморфизма представлено в табл. 7. Достоверные различия между подгруппами отсутствуют ($p>0,05$).

Таблица/ Table 5.

Частоты аллелей и генотипов в общей выборке и в подгруппах, сформированных с учетом алкогольной зависимости

The frequencies of alleles and genotypes in the general sample and in subgroups formed with allowance for alcohol dependence

	Val158Val n=45 (22,5%)	Val158Met n=115 (57,5%)	Met158Met n=40 (20,0%)
A3 <i>Alcohol abuse</i>	n=19 (9,5%)	n=52 (26,0%)	n=18 (9,0%)
H3 <i>Without abuse</i>	n=26 (13,0%)	n=63 (31,5%)	n=22 (11,0%)

Таблица/ Table 6.

Частоты аллелей и генотипов в подгруппах, сформированных с учетом гендерной принадлежности и алкогольной зависимости

The frequencies of alleles and genotypes in subgroups, formed taking into account gender and alcohol dependence

	М n=100 (50%) М		Жn=100 (50%) F	
	A3 <i>Alcohol abuse</i>	H3 <i>Without abuse</i>	A3 <i>Alcohol abuse</i>	H3 <i>Without abuse</i>
Val158Val	n=11 (5,5%)	n=8 (4,0%)	n=8 (4,0%)	n=18 (9%)
Val158Met	n=33 (16,5%)	n=28 (14,0%)	n=19 (9,5%)	n=35 (17,5%)
Met158Met	n=11 (5,5%)	n=9 (4,5%)	n=7 (3,5%)	n=13 (6,5%)

Таблица / Table 7.

Распределение частоты искажений мышления в зависимости от генотипа по полиморфизму Val158Met гена COMT
Frequency distribution of distortions of thinking depending on the genotype according to polymorphism Val158Met of COMT gene

Генотип Genotype	Val158Val (n=45)	Met158Met (n=40)	Val158Met (n=115)
Легкие <i>Easy</i>	2,2%	2,5%	4,4%
Умеренные <i>Medium</i>	57,8%	55,0%	46,9%
Выраженные <i>Severe</i>	40,0%	42,5%	48,7%

Таблица/ Table 8.

Показатели по тесту Бентона, распределенные по гендеру и генотипу по полиморфизму Val158Met гена COMT
Indicators for the Benton test, distributed according to gender and genotype by polymorphism Val158Met of the COMT gene

Генотип <i>genotype</i>	АЗ Медиана (25%-75%) <i>Alcohol abuse</i> Median (25%-75%)		НЗ Медиана (25%-75%) <i>Without abuse</i> Median (25%-75%)	
	Мужчины <i>Male</i>	Женщины <i>Female</i>	Мужчины <i>Male</i>	Женщины <i>Female</i>
Val158Val	5,0 (5,0-6,0)	5,5 (4,5-6,0)	6,5 (5,5-7,0)	6,0 (5,0-7,0)
Met158Met	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (5,0-6,0)	7,0 (6,5-7,5)	6,0 (6,0-7,0)
Val158Met	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	6,5 (5,5-8,0)	6,0 (5,0-7,0)

После дискретного анализа каждого изучаемого фактора представляется целесообразным комплексное исследование в рамках суперпозиции.

Данные, полученные при оценке функций краткосрочной памяти в зависимости от генетического полиморфизма изолированно среди мужчин и женщин, представлены в табл. 8. Не выявлено достоверной связи между полиморфизмом Val158Met и снижением рассматриваемых когнитивных функций как у мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$).

На уровне тенденций ($p > 0,05$), у мужчин в НЗ показатели по тестам на краткосрочную память в целом выше, приходясь на пограничный уровень в 6 баллов. Достоверно лучшие результаты продемонстрировали носители гомозиготного аллеля Met158Met ($p = 0,04$) среди мужчин — 7 (6,5-7,5). Наиболее низкие показатели памяти — 5 баллов — ассоциированы с алкоголизацией и гомозиготным по валину вариантом полиморфизма ($p = 0,048$), что согласуется с полученными выше данными. Нельзя также исключить факт более высоких толерантности и относительной частоты формирования запоев у мужчин. Подобное распределение может оказывать патопластическое влияние на гендерную специфику изучаемых когнитивных функций.

Результаты, полученные при анализе показателей внимания, среди обоих полов были сопоставимы во всех подгруппах, достоверно не различались ($p > 0,05$), представлены легким снижением с признаками истощения.

Отмечается тенденция ($p > 0,05$) к ухудшению внимания среди женщин, страдающих алкогольной зависимостью, с генотипом Met158Met, что согласуется с данными, полученными ранее, а также с уровнем краткосрочной памяти. Связь нарушения исследуемых когнитивных функций с фактом алкоголизации согласуется с рядом исследований [29]. Сравнительно более высокие показатели краткосрочной памяти у лиц с аллелем 158Met могут быть объяснены избытком дофамина в префронтальной коре.

При анализе выраженности структурных нарушений мышления в подгруппах по полиморфизму с учетом гендерного фактора получились следующие результаты. У мужчин доля умеренных нарушений среди носителей гомозиготного аллеля 158Met составила 10 (71,4%) в НЗ и

6(54,6%) в АЗ. Среди лиц, гомозиготных по аллели Val158 в АЗ умеренные нарушения были представлены 6 (66,7%), а в НЗ — 9 (75%). Гетерозиготные варианты составили 9 (52,9%) в АЗ и 23 (57,5%) в НЗ. Остальные наблюдения, соответственно, пришлось на выраженные искажения мышления. Случаи легких нарушений представлены единичным наблюдением. Среди женщин, имеющих гетерозиготный аллель, выраженные нарушения выявлены в НЗ у 34 (62,9%), тогда как в АЗ — у 3(30,0%). Среди носителей гомозиготных вариантов полиморфизма Val158 и 158Met в обеих группах сравнения умеренные и выраженные нарушения разделились практически поровну, легких выявлено не было. Достоверных различий между группами полиморфизма по степени искажения мышления выявлено не было ($p > 0,05$).

Резюмируя особенности когнитивного статуса в рамках изучаемых феноменов, следует сказать об ассоциировании варианта полиморфизма Met158Met с большей сохранностью краткосрочной памяти и внимания у мужчин в НЗ. Полученные данные могут свидетельствовать в пользу вовлеченности COMT в качестве одного из звеньев в структуре патогенеза нарушений мышления, имеющего особенности с учетом пола.

Таким образом, можно сформулировать следующие выводы:

1. Исследование не подтвердило значимого влияния сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя на когнитивные процессы пациентов, страдающих шизофренией.
2. У мужчин, страдающих шизофренией, преобладают более тяжелые нарушения краткосрочной памяти и внимания, в отличие от женщин, у которых наблюдается большая глубина шизофренических изменений мышления.
3. Вариант полиморфизма Met158Met ассоциирован с относительной сохранностью краткосрочной памяти и внимания среди мужчин, без сопутствующей алкогольной зависимости.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руденко С. Л., Рычкова О. В. Нарушения социального интеллекта и социального функционирования при шизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2013. – №1. – С. 27-33.
2. Fu Q, Heath A.C., Boucholz K.K., Nelson E., Goldberg J., Lyons M. J. 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. – N. 12. – P. 1125-1132. doi:10.1001/archpsyc.59.12.1125
3. Шитов Е. А., Киселев Д. Н., Шустов Д. И. Краткий обзор проблемы «двойного диагноза» (сочетание психических расстройств и расстройств зависимости от психоактивных веществ) // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. – 2009. – №. 2. – С. 100-105
4. *Психиатрия*. Ростовская научно – педагогическая школа: учебник Под ред. В. А. Солдаткина. – Ростов – н/Д: Профпресс, 2016. – С. 346-347
5. 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.
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. Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T. et al. Meta-analysis of association between genetic variants COMT and schizophrenia: an update // *Schizophrenia research*. – 2009. – Vol. 110. – № 1. – P. 140-148. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.019.
8. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – № 1. – С. 22-31.
9. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении // *Молекулярная биология*. – 2008. – Т. 42. – №. 5. – С. 830-839. doi:10.1134/s0026893308050117.
10. 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.
11. Пятницкая И.Н. *Общая и частная наркология: Руководство для врачей*. — М.: Медицина, 2008. — 640 с.
12. Nutt D.J., Nestor L.J. *Addiction*. - Oxford, UK: Oxford University press, 2013. – P. 104. doi:10.1093/med/9780199685707.001.0001
13. Tupala E., Halonen P, Tiihonen J. Visualization of the cortical dopamine transporter in type 1 and 2 alcoholics with human whole hemisphere autoradiography // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – V. 16. – № 8. – P. 552-560. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.02.008
14. 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. doi:10.1371/journal.pone.0043423
15. Кибитов А.О., Воскобоева Е.Ю., Бродянский В.М., Чупрова Н.А., Смирнова Е.В. Функциональный полиморфизм гена катехол-орто-метилтрансферазы (COMT) у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией // *Вопросы наркологии*. – 2008. – № 6. – С. 20-28.
16. 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.
17. Carrà G., Nicolini G., Crocamo C., Lax A., Amidani F, Bartoli F. et al. Executive control in schizophrenia: a preliminary study on the moderating role of COMT Val158Met for

REFERENCES

1. Rudenko SL, Rychkova OV. Disturbances of social intelligence and social functioning in schizophrenia. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2013;(1):27-33. (in Russ.).
2. Fu Q, Heath AC, Boucholz KK, Nelson E, Goldberg J, Lyons MJ, 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;59(12):1125-1132. doi:10.1001/archpsyc.59.12.1125
3. Shitov EA, Kiselev DN, Shustov DI. Comorbidity of mental disorders with alcohol and drug abuse (Review of the problem dual diagnose). *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2009;17(2):100-105. (in Russ.).
4. *Psychiatry*. Rostov scientific and pedagogical school: Textbook. Edited by. VA Soldatkin. Rostov – n/D: Profpress, 2016. (in Russ.).
5. Baryl'nik YuB, Filippova NV, Deeva MA, Sobakina OYu. Comorbidity of schizophrenia with alcohol dependence syndrome (study results over the course of a century). *Narkologiya*. 2015;14(4):102-105. (in Russ.).
6. Gofman AG, Malkov KD, Shlemina IV. Schizophrenia, combined with alcoholism (clinical picture and treatment). *Psikiatriya I psikhofarmakoterapiya*. 2008;10(3):23-27. (in Russ.).
7. Okochi T, Ikeda M, Kishi T, Kawashima K, Kinoshita Y, Kitajima T, et al. Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophrenia research*. 2009;110(1):140-148. doi: 10.1016/j.schres.2009.02.019.
8. Zakharov VV. Cognitive disorders without dementia: classification, underlying causes and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2006;(1):22-31. (in Russ.).
9. Golimbet, VE. Molecular genetic studies of cognitive deficit in schizophrenia. *Molekul'naya Biologiya*. 2008;42(5):738–746. (in Russ). doi:10.1134/s0026893308050117
10. Shustov DI, Novikov SA, Shustov AD. Psychotherapy of patients with alcohol dependence, taking into account the type of their personality and manifestations of autoaggressive behavior. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014;13(5):112-117. (in Russ).
11. Pyatnitskaya IN. *General and private narcology*. Moscow; 2008. (in Russ.).
12. Nutt DJ, Nestor LJ. *Addiction*. Oxford, UK: Oxford University press; 2013. doi:10.1093/med/9780199685707.001.0001
13. Tupala E, Halonen P, Tiihonen J. Visualization of the cortical dopamine transporter in type 1 and 2 alcoholics with human whole hemisphere autoradiography. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16(8):552–560. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.02.008
14. Singh JP, Volavka J, Czobor P, Van Dorn RA. A Meta-Analysis of the Val158Met COMT Polymorphism and Violent Behavior in Schizophrenia. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43423. doi:10.1371/journal.pone.0043423
15. Kibitov AO, Voskoboeva EYu, Brodyanskii VM, Chuprova NA, Smirnova EV. Functional polymorphism of the catechol-ortho-methyltransferase gene (COMT) in patients with alcoholism and heroin addiction. *Voprosy narkologii*. 2008;(6):20-28. (in Russ.).
16. Kolmakova TS, Grigoryan NA. Molecular-genetic bases of the formation of schizophrenia and alcohol dependence as comorbid states. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2011;(6):241. (in Russ.).
17. Carrà G, Nicolini G, Crocamo C, Lax A, Amidani F, Bartoli F, et al. Executive control in schizophrenia: a preliminary study on the moderating role of COMT Val158Met for comorbid

- comorbid alcohol and substance use disorders // *Nordic Journal of Psychiatry*. – 2017. – V. 71(5). – P.332-339. doi: 10.1080/08039488.2017.1286385
18. Green A.I., Tohen M.F., Hamer R.M., Strakowski S.M., Lieberman J.A., Glick I. et al. 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. Дорофейкова М.В., Петрова Н.Н. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и их коррекция // *Современная терапия психических расстройств*. – 2015. – № 1 - С. 2-10
20. Херсонский Б.Г. *Метод пиктограмм в психодиагностике психических заболеваний*. - К.: Здоровья; 1988.
21. Лурия А.Р. Заучивание 10 слов. В *Альманах психологических тестов*. – Москва: КСП; 1996. – С. 92-94.
22. Мироненко И.А. *Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии*: Учеб. Пособие – СПб.: Изд-во «Питер», 2000. – 560с.
23. Benton A.L. The visual retention test as a Constructional praxis task // *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. – 1962. – N 2. – P. 141-155. doi: 10.1159/000104348
24. Бурлачук Л.Ф. *Словарь-справочник по психодиагностике*. 3-е изд. – С-П.: Издательский дом «Питер», 2007.
25. Бобровникова А.С., Тарасова С.Ю., Якимова В.В. Гендерные различия развития шизофрении // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2015. – № 4. – Публикация 7-6. doi: 10.12737/16776.
26. Shumakova E., Kim A. Influence of the Gender Asymmetry On Process of Pathomorphosis Schizophorm Symptoms. // *European Psychiatry*. – 2015. – V.30(1). – P.1690. doi: 10.1016/s0924-9338(15)31296-7
27. Бузик О.Ж., Агибалова Т.В. Коморбидные расстройства у больных с зависимостью от алкоголя // *Российский медико-биологический вестник имени академика ИП Павлова*. – 2008. – № 3. – С. 79-86.
28. Захаров В. В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – № 1. – С. 22-31.
29. Говорин Н.В., Озорнин А.С., Озорнина Н.В., Васильева А.И. Клинико-динамические особенности психопатологических и когнитивных расстройств у больных с острой шизофренией при применении риссета и галоперидола // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2010. – №2 - С.71-74.
30. Joyal C.C., Haller P., Lapierre D., Hodgins S. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 63, N 3. – P. 297-299. doi: 10.1016/s0920-9964(02)00387-0
- alcohol and substance use disorders. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017;71(5):332-339. doi:10.1080/08039488.2017.1286385
18. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, et al. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr. Res.* 2004;66(2-3):125-135. doi: 10.1016/j.schres.2003.08.001
19. Dorofeikova MV, Petrova NN. Disorders of cognitive functions in schizophrenia and their correction. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2015;(1):2-10. (in Russ.).
20. Khersonskii BG. *Method of pictograms in psychodiagnosis of mental illnesses*. K.;1988. (in Russ.).
21. Luriya AR. Learning 10 words in *Al'manakh psikhologicheskikh testov*. Moscow;1996. (in Russ.).
22. Mironenko IA. *Praktikum po obshchei, eksperimental'noi i prikladnoi psikhologii*. St.Petersburg; 2000. (in Russ.).
23. Benton AL. The Visual Retention Test as a Constructional Praxis Task. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1962;22(2):141-155. doi: 10.1159/000104348
24. Burlachuk LF. *Slovar'-spravochnik po psikhodiagnostike*. St.Petersburg; 2007. (in Russ.).
25. Bobrovnikova AS, Tarasova SYu, Yakimova VV. Gender differences in schizophrenia. *Journal of New Medical Technologies. eJournal*. 2015;9(4). (in Russ.). doi: 10.12737/16776
26. Shumakova E, Kim A. Influence of the Gender Asymmetry On Process of Pathomorphosis Schizophorm Symptoms. *European Psychiatry*. 2015;30(1):1690. doi: 10.1016/s0924-9338(15)31296-7
27. Buzik OZh, Agibalova TV. Comorbid disorders in patients with alcohol dependence. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika IP Pavlova*. 2008;(3):79-86. (in Russ.).
28. Zakharov VV. Cognitive Impairment no Dementia: Classification, Major Causes, and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(1):22-31. (in Russ.)
29. Govorin NV, Ozornin AS, Ozornina NV, Vasil'eva AI. Clinical and dynamic features of psychopathological and cognitive disorders in patients with acute schizophrenia with risset and haloperidol. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2010;(2):71-74.(inRuss.).
30. Joyal CC, Hallé P, Lapierre D, Hodgins S. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2003;63(3):297-299. doi: 10.1016/s0920-9964(02)00387-0

Информация об авторах

Булейко Артем Алексеевич, аспирант кафедры психиатрии и наркологии, Ростовский государственный медицинский университет. E-mail: artem.buleyko@gmail.com

Солдаткин Виктор Александрович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, Ростовский государственный медицинский университет. E-mail: sva-rostov@mail.ru

Машкина Елена Владимировна, к.б.н., доцент кафедры генетики факультета биологических наук, Южный федеральный университет. E-mail: lenmash@mail.ru

Кущенко Вениамин Владиславович, аспирант кафедры генетики, Южный федеральный университет.

Information about the author

Artem A. Buleyko, postgraduate, department of psychiatry and narcology, Rostov state medical university, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: artem.buleyko@gmail.com

Viktor A. Soldatkin, Ph.D, assistant professor, head of the department of psychiatry and narcology, Rostov state medical university, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: sva-rostov@mail.ru

Elena V. Mashkina, Ph.D, associate professor of the department of genetics, Faculty of Biological Sciences, South State University, Russia, Rostov-on-Don. E-mail: lenmash@mail.ru

Veniamin V. Kushchenko, postgraduate, department of genetics, Faculty of Biological Sciences, South State University, Russia, Rostov-on-Don.

Получено/Received: 25.06.2017

Принято к печати / Accepted: 01.08.2017