

УДК 616.895.8:613.84:613.816:575.174.015.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-105-111>

Ассоциации полиморфных вариантов генов *GRIN2A* и *GRIN2B* со злоупотреблением алкоголем и табаком у больных шизофренией

Тигунцев В.В.¹, Герасимова В.И.¹, Корнетова Е.Г.¹, Федоренко О.Ю.¹, Семке А.В.¹, Корнетов А.Н.²

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнить частоты генотипов полиморфных вариантов генов *GRIN2A* и *GRIN2B* в группах больных шизофренией с аддиктивным поведением (злоупотребление алкоголем и курение табака) и без него в славянской популяции Томской области.

Материалы и методы. Обследованы 219 пациентов с установленным диагнозом «шизофрения», проходивших стационарное лечение в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ и Томской клинической психиатрической больницы. Наличие злоупотребления алкоголем и курения в анамнезе выявлялось в процессе клинического интервью и сбора объективных сведений. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом.

Для генотипирования было выбрано 15 SNP в гене *GRIN2A* и 9 полиморфизмов в гене *GRIN2B*. Определение аллельных вариантов проводили методом real-time PCR со специфическими праймерами. Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 17.0. Распределение частот генотипов оценивалось при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точного теста Фишера.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия в частотах аллелей полиморфизма rs9788936 в гене *GRIN2A* ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,04$), а также полиморфного варианта rs10845838 в гене *GRIN2B* ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,04$) в группах пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и непьющих. Было установлено, что полиморфный вариант rs8049651 гена *GRIN2A* имеет четкую ассоциацию ($F = 8,06$; $p = 0,029$) с формированием зависимости от табака у больных шизофренией.

Заключение. Показаны ассоциации злоупотребления алкоголем с полиморфным вариантом rs9788936 в гене *GRIN2A* и полиморфным вариантом rs10845838 в гене *GRIN2B* у пациентов с шизофренией, а также ассоциация полиморфных вариантов rs8049651 и rs7190619 гена *GRIN2A* с формированием табачной зависимости у больных шизофренией.

Ключевые слова: шизофрения, генетика, однонуклеотидные полиморфизмы, курение, алкоголизм, глутамат

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 21-15-00212 «Роль метилирования ДНК и полиморфизма генов глутаматергической системы в клинике, когнитивном дефиците и терапии шизофрении», 2021–2023 гг.

Соответствие принципам этики. Все лица, входившие в основную и контрольную группы, дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 142 от 14.05.2021).

✉ Тигунцев Владимир Владимирович, crystal2009@live.ru

Для цитирования: Тигунцев В.В., Герасимова В.И., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Семке А.В., Корнетов А.Н. Ассоциации полиморфных вариантов генов *grin2a* и *grin2b* со злоупотреблением алкоголем и табаком у больных шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):105–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-105-111>.

Association of polymorphic variants of *GRIN2A* and *GRIN2B* genes with alcohol and tobacco abuse in patients with schizophrenia

Tiguntsev V.V.¹, Gerasimova V.I.¹, Kornetova E.G.¹, Fedorenko O.Y.¹, Semke A.V.¹, Kornetov A.N.²

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To compare the frequency of genotypes for polymorphic variants of *GRIN2A* and *GRIN2B* genes in patients with schizophrenia and addictive behavior (alcohol / tobacco abuse) and in patients with schizophrenia without addictive behavior in the Slavic population of the Tomsk region.

Materials and methods. The study included 219 inpatients with the established diagnosis of schizophrenia who received treatment in the clinics of Mental Health Research Institute and Tomsk Clinical Psychiatric Hospital. A history of alcohol / tobacco abuse was identified during a clinical interview and objective data collection. DNA was isolated from peripheral blood leukocytes by standard phenol – chloroform extraction.

15 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *GRIN2A* gene and 9 polymorphisms in the *GRIN2B* gene were selected for genotyping. Allelic variants were determined by real-time polymerase chain reaction (PCR) with specific primers. The SPSS 17.0 software package was used for statistical data processing. The distribution of genotype frequency was assessed using the Pearson's χ^2 test with the Yates' correction and the Fisher's exact test.

Results. Significant differences in the allele frequency for the rs9788936 polymorphism in the *GRIN2A* gene ($\chi^2 = 4.23$, $p = 0.04$) and for the rs10845838 polymorphism in the *GRIN2B* gene ($\chi^2 = 4.27$, $p = 0.04$) were revealed between the groups of patients with and without alcohol abuse. It was found that the polymorphic variant rs8049651 of the *GRIN2A* gene had a clear association ($F = 8.06$, $p = 0.029$) with the development of tobacco addiction in patients with schizophrenia.

Conclusion. The study identified the association between alcohol abuse and the rs9788936 polymorphism in the *GRIN2A* gene and the rs10845838 polymorphism in the *GRIN2B* gene in patients with schizophrenia. The association between the rs8049651 and rs7190619 polymorphisms in the *GRIN2A* gene and the development of tobacco abuse in patients with schizophrenia was revealed.

Keywords: schizophrenia, genetics, single nucleotide polymorphisms, smoking, alcohol addiction, glutamate

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 21-15-00212 “The role of DNA methylation and gene polymorphism of the glutamatergic system in clinical practice, cognitive deficit, and schizophrenia therapy”, 2021–2023.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the treatment and control groups signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at the Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC (Protocol No. 142 of 14.05.2021).

For citation: Tiguntsev V.V., Gerasimova V.I., Kornetova E.G., Fedorenko O.Y., Semke A.V., Kornetov A.N. Association of polymorphic variants of *GRIN2A* and *GRIN2B* genes with alcohol and tobacco abuse in patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):105–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-105-111>.

ВВЕДЕНИЕ

Употребление психоактивных веществ пациентами с шизофренией – довольно распространенное явление. Так, риск развития расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголем, у данной категории больных по сравнению с населением в целом в 3 раза выше [1]. Один недавний метаанализ продемонстрировал, что пожизненная распространенность расстройств, связанных с употреблением алкоголя, в этой когорте составляет 24,3% [2]. Нередко симптомы злоупотребления присутствуют еще до манифестации психотического расстройства [3]. Какое бы заболевание из этих двух ни манифестировало раньше, их сочетание характеризуется малой курабельностью, учащением и ухудшением течения рецидивов, неустойчивостью ремиссий [4]. У лиц с шизофренией злоупотребление алкоголем ассоциируется с депрессией, высоким риском суицида, несоблюдением режима приема антипсихотической терапии, хроническим течением соматических заболеваний, бездомностью, высоким уровнем агрессии и частыми госпитализациями [5]. Злоупотребление алкоголем у больных шизофренией часто способствует формированию враждебного атрибутивного стиля мышления, который тесно связан с бредом, бредовым мышлением и способностью распознавать эмоции [6].

В настоящий момент существует ряд теорий, ставящих целью объяснить высокий уровень коморбидности шизофрении и злоупотребления алкоголем. В первую очередь, это модель «стресс–диатез», предложенная в 1970 г. для описания вклада в развитие заболевания нейробиологической уязвимости и факторов окружающей среды [7]. Альтернатива представляет собой гипотезу о «самолечении», предполагающую, что лица с шизофренией используют психоактивные вещества для облегчения симптомов или в попытке уменьшить побочные эффекты, возникающие при лечении антипсихотическими препаратами. Однако это не было подтверждено исследованиями: среди молодых людей, перенесших первый эпизод психоза, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, часто развивалось до приема лекарств [8]. Существует также объединяющая гипотеза о том, что коморбидность шизофрении и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, может быть ассоциирована с нарушением регуляции мезокортиколимбической системы вознаграждения в мозге (гипотеза первичной зависимости или синдром дефицита вознаграждения), что было изучено с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [9].

Одной из наиболее перспективных выглядит теория, предполагающая, что раннее нарушение развития мозга может привести к появлению симптомов шизофрении в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте. Характерно, что при моделировании шизофрении на животных (путем неонатального вентрального поражения гиппокампа) экспериментальные крысы потребляли больше психоактивных веществ, чем контрольная группа [10]. Эти данные указывают на высокую вероятность общего биологического и, возможно, генетического субстрата у шизофрении и расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

Распространенность курения табака среди больных шизофренией выше в 2–3 раза по сравнению с населением в целом в западных странах [11]. Последние эпидемиологические, биологические и клинические данные указывают на корреляцию между потреблением сигарет у пациентов с шизофренией и тяжестью позитивных симптомов, а также частотой суицидальных тенденций [12].

Как показывают исследования, в патогенезе шизофрении и зависимости от табака также присутствуют общие патогенетические пути. Коллектив авторов во главе с S. Leonard [13] установил, что различные полиморфные паттерны в промоторном регионе гена $\alpha 7$ -субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора (*CHRNA7* или $\alpha 7$), приводящие к уменьшению транскрипции указанного гена, статистически значимо чаще встречаются у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами.

Установлено, что негативные симптомы шизофрении связаны с гипофункцией NMDA-рецепторов [14]. Воздействие никотина при систематическом табакокурении повышает плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе и вместе с тем увеличивает глутаматергическую активность через активацию пресинаптических н-холинорецепторов [15]. Это приводит к стимуляции выделения и метаболизма дофамина, одного из основополагающих нейромедиаторов в патогенезе шизофрении. Также н-холинорецепторы модулируют активность в лобной и теменной долях больших полушарий головного мозга, тем самым участвуя в процессах возбуждения и двигательной активности, как и глутаматергическая нейротрансдукция [16, 17].

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором неокортекса [18]. Дисбаланс глутамата и его метаболита, тормозящего нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты, принимает участие в патогенезе ряда психиатрических и нейродегенеративных заболеваний [19, 20]. Основная физиологическая функция глутамата – участие во

внутриклеточной регуляции ионов Ca^{2+} . Накопление глутамата во внеклеточном пространстве и, как следствие, поступление значительного количества ионов кальция в клетку через каналы NMDA-рецепторов лежат в основе явления эксайтотоксичности [21].

Глутаматергическая активность играет роль в развитии мозга, синаптической пластичности, аффективных расстройств и расстройств шизофренического спектра [22, 23]. Белки, кодируемые генами *GRIN2A* и *GRIN2B*, представляют собой субъединицы NMDA-рецептора, представителя суперсемейства ионотропных глутаматных рецепторов. Белок *GRIN2B* также действует как сайт связывания агониста рецептора. NMDA-рецепторы, в свою очередь, участвуют в кальций-опосредованном компоненте возбуждающей синаптической передачи в центральной нервной системе.

Исходя из приведенных данных, мы сформулировали гипотезу, что полиморфные варианты генов *GRIN2A* и *GRIN2B* могут быть ассоциированы с развитием аддиктивного поведения у больных шизофренией.

Цель исследования: сравнить частоты генотипов полиморфных вариантов генов *GRIN2A* и *GRIN2B* в группах больных шизофренией с аддиктивным поведением (злоупотребление алкоголем и курение табака) и без него в славянской популяции Томской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 219 пациентов с установленным диагнозом «шизофрения», проходивших стационарное лечение в клиниках НИИ психического здоровья Томского НИМЦ и Томской клинической психиатрической больницы. Наличие злоупотребления алкоголем и курения в анамнезе выявлялось в процессе клинического интервью и сбора объективных сведений, в том числе из медицинской документации.

Исследование осуществлено в соответствии этическими стандартами, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Основными критериями включения для пациентов являлись верифицированный диагноз шизофрении по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, возраст 18–65 лет, подписанное информированное согласие пациента, принадлежность к европеоидной расе, постоянное проживание на территории Западной Сибири. Кри-

терии невключения в исследование: острые и хронические инфекционные, воспалительные, аутоиммунные, соматические заболевания в острой фазе, синдром зависимости от опиоидов, каннабиноидов, седативных или снотворных веществ, кокаина, психостимуляторов, включая кофеин, галлюциногенов, летучих растворителей.

Объем выборки составил 219 человек, среди них 144 мужчины (65,8%) и 75 женщин (34,2%). В исследование включены лица от 18 до 65 лет, средний возраст $38,9 \pm 13,4$ года.

Большая часть обследованных пациентов – 114 (52,1%) – имела длительность заболевания более 10 лет. От 5 до 10 лет длительность процесса наблюдалась у 44 пациентов (20,1%), от 1 года до 5 лет – у 47 (21,5%), у 8 человек (3,7%) не превышала 1 года. У трех человек возраст манифестации заболевания и его длительность установить не удалось. Стаж употребления алкоголя и табака соответствовал длительности болезни.

Суточный хлорпромазиновый эквивалент принимаемых антипсихотиков составил 536 [240; 762,5] мг, средняя длительность терапии – 11 [4; 21] года. При первичном обследовании пациентов по PANSS нами были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1

Показатели по PANSS у пациентов исследуемой выборки, $n = 219$	
Шкала	Me [Q_1 ; Q_3]
Позитивные симптомы	21 [18; 26]
Негативные симптомы	26 [22; 31]
Общепсихопатологические симптомы	52 [42; 63]
Общий показатель	99 [85; 118]

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Для генотипирования было выбрано 15 SNP в гене *GRIN2A* и 9 SNP в гене *GRIN2B*. Определение аллельных вариантов проводили методом real-time PCR со специфическими праймерами с использованием наборов SNP Genotyping Assay на приборе StepOnePlus (США). Для статистической обработки данных использовался пакет программ SPSS 17.0. Распределение частот генотипов оценивалось при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точного теста Фишера (F).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлены статистически значимые различия в частотах аллелей полиморфизма rs9788936 в гене *GRIN2A* ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,04$), а также полиморфного варианта rs10845838 в гене *GRIN2B* ($\chi^2 = 4,27$; $p = 0,04$) в группах пациентов, злоупотребляющих

алкоголем, и непьющих (табл. 2). Аллель G полиморфизма rs9788936 (отношение шансов (OR) = 0,47; 95%-й доверительный интервал (95% CI): 0,22–0,98) и аллель A полиморфизма rs10845838 (OR = 0,60; 95% CI: 0,37–0,98) обладают протективным эффектом. Вместе с тем, аллель A полиморфизма rs9788936 (OR = 2,15; 95% CI: 1,02–4,51) и аллель G полиморфного варианта rs10845838 (OR=1,64; 95% CI: 1,02–2,72) предрасполагает к злоупотреблению алкоголем.

Было установлено, что полиморфный вариант rs8049651 гена *GRIN2A* имеет четкую ассоциацию

($F = 8,06$; $p = 0,029$) с формированием никотиновой зависимости у больных шизофренией (табл. 3). Генотип AG встречался статистически значимо реже в группе курящих (OR = 0,48; 95% CI: 0,26–0,87) по сравнению с группой неупотребляющих никотин. Также анализ распределения аллелей показал, что их частоты у полиморфного варианта rs7190619 гена *GRIN2A* статистически значимо различаются в группах курящих и некурящих ($\chi^2 = 4,71$; $p = 0,03$). Отношение шансов для аллеля A составило 0,49 [95% CI: 0,25–0,94], для аллеля G – 2,05, [95% CI: 1,06–3,94].

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>GRIN2A</i> и <i>GRIN2B</i> у лиц с шизофренией, злоупотребляющих и неупотребляющих алкоголем, абс., %							
SNP	Генотипы/ Аллели	Злоупотребляющие алкоголем	Незлоупотребляющие алкоголем	OR	95% CI	F/ χ^2	p
<i>GRIN2A</i>							
rs9788936	AA	34 (79,1%)	102 (63,0%)	0,45	0,20–1,00	$F = 4,32$	0,18
	AG	9 (20,9%)	55 (34,0%)	1,94	0,87–4,34		
	GG	0 (0%)	5 (3,0%)	–	–	$\chi^2 = 4,23$	0,04*
	A	77 (89,5%)	259 (79,9%)	2,15	1,02–4,51		
	G	9 (10,5%)	65 (20,1%)	0,47	0,22–0,98		
rs11866328	AA	4 (9,3%)	19 (11,4%)	1,26	0,41–3,92	$F = 0,12$	0,969
	AC	15 (34,9%)	90 (54,2%)	2,21	1,10–4,44		
	CC	24 (55,8%)	57 (34,3%)	0,41	0,21–0,82	$\chi^2 = 28,9$	<0,001*
	A	23 (26,7%)	128 (38,6%)	0,58	0,34–0,99		
	C	63 (73,3%)	204 (61,4%)	1,72	1,02–2,91		
<i>GRIN2B</i>							
rs10845838	AA	8 (19,0%)	19 (11,7%)	0,56	0,23–1,39	$\chi^2 = 4,3$	0,12
	AG	22 (52,4%)	70 (42,9%)	0,68	0,35–1,35		
	GG	12 (28,6%)	74 (45,4%)	2,08	0,99–4,34	$\chi^2 = 4,27$	0,04*
	A	38 (45,2%)	108 (33,5%)	1,64	1,005–2,67		
	G	46 (55,8%)	214 (66,5%)	0,61	0,38–0,995		

* значение p -value < 0,05 (здесь и в табл. 3).

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов <i>GRIN2A</i> и <i>GRIN2B</i> у лиц с шизофренией, злоупотребляющих и неупотребляющих курением, абс., %							
SNP	Генотипы / Аллели	Курящие	Некурящие	OR	95% CI	F/ χ^2	p
rs7190619	AA	0 (0%)	3 (6,0%)	–	–	$F = 7,29$	0,051
	AG	25 (19,4%)	12 (24,0%)	0,76	0,35–1,66		
	GG	104 (70,6%)	35 (70,6%)	1,78	0,85–3,76	$\chi^2 = 4,71$	0,03*
	A	25 (9,7%)	18 (18,0%)	0,49	0,25–0,94		
	G	233 (90,3%)	82 (82,0%)	2,05	1,06–3,94		
rs8049651	AA	19 (12,2%)	4 (6,7%)	1,94	0,63–5,96	$F = 8,06$	0,029*
	AG	65 (41,7%)	36 (60,0%)	0,48	0,26–0,87		
	GG	72 (46,1%)	20 (33,3%)	1,71	0,92–3,19	$\chi^2 = 0,52$	0,47
	A	103 (33,0%)	44 (36,7%)	0,85	0,55–1,32		
	G	209 (67,0%)	76 (64,3%)	1,18	0,76–1,82		

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования был проведен анализ ассоциаций злоупотребления алкоголем и табаком с 17 полиморфными вариантами двух генов,

вовлеченных в метаболизм глутамата. Результаты позволили сделать вывод, что два полиморфизма (rs8049651 и rs7190619) в гене *GRIN2A* вносят вклад в развитие никотиновой зависимости у больных шизофренией. Полиморфные варианты rs9788936 и

rs11866328 гена *GRIN2A* и rs10845838 гена *GRIN2B*, в свою очередь, показали в исследуемых группах выраженную ассоциацию со злоупотреблением алкоголем. Кроме того, полиморфизм rs2072450 в гене *GRIN2A* может быть связан с нарушениями в обучении с помощью аверсивного подкрепления (disruptions in aversion learning), и его аллельное состояние может быть одним из прогностических факторов риска развития алкогольной зависимости [24].

Полиморфизмы rs2058878 и rs2300272 гена *GRIN2B* могут служить индикатором эффективности акампросата в лечении расстройств, связанных с употреблением алкоголя [25], поскольку исследователи продемонстрировали ассоциацию аллельных вариантов указанных полиморфизмов с продолжительностью воздержания от употребления спиртного у больных.

Участие наследственной компоненты в патогенезе и клинической картине шизофрении не вызывает сомнений, а потому обнаруженные нами ассоциации хорошо отражают эту концепцию. Влияние генетических факторов, как и глутаматергической нейротрансмиссии, на развитие патологических паттернов поведения у больных шизофренией является малоизученной проблемой современной биологической психиатрии.

Основная часть генетических исследований шизофрении связана с ее ключевыми симптомами (позитивными, негативными, когнитивными), в то время как немногочисленные работы по теме коморбидности шизофрении с аддиктивными расстройствами пока не могут дать полного и четкого представления о рассматриваемом вопросе. Дальнейшие исследования в этой сфере, сочетающие в себе как генетические, так и клинические подходы, способны пролить свет на роль глутамата в формировании аддиктивного поведения у больных шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данного исследования были показаны ассоциации злоупотребления алкоголем с полиморфным вариантом rs9788936 в гене *GRIN2A* и полиморфным вариантом rs10845838 в гене *GRIN2B* у пациентов с шизофренией. Также исследование продемонстрировало, что полиморфные варианты rs8049651 и rs7190619 гена *GRIN2A* имеют четкую ассоциацию с формированием табачной зависимости у больных шизофренией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hartz S.M., Pato C.N., Medeiros H., Cavazos-Rehg P., Sobell J.L., Knowles J.A. et al. Genomic Psychiatry Cohort Consortium. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):248–254. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726.
- Hunt G.E., Large M.M., Cleary M., Lai H.M.X., Saunders J.B. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2018;191:234–258. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.07.011.
- Brunette M.F., Mueser K.T., Babbin S., Meyer-Kalos P., Rosenheck R., Correll C.U. et al. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis. *Schizophr. Res*. 2018;194:4–12. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.039.
- Тажиева З.Г. Влияние алкоголизма на клинику и лечение шизофрении. *Тюменский медицинский журнал*. 2010;1:40–41.
- Jones R.M., Lichtenstein P., Grann M., Långström N., Fazel S. Alcohol use disorders in schizophrenia: A national cohort study of 12,653 patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2011;72(6):775–779. DOI: 10.4088/JCP.10m06320.
- Хмара Н.В., Цитко А.Н., Коваленко Д.А. Шизофрения и употребление алкоголя. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;3(49):110–113.
- Rosenthal D. Genetic theory and abnormal behavior. New York: McGraw-Hill, 1970:52.
- Archibald L., Brunette M.F., Wallin D.J., Green A.I. Alcohol use disorder and schizophrenia or schizoaffective disorder. *Alcohol. Res*. 2019;40(1):arcr.v40.1.06. DOI: 10.35946/arcr.v40.1.06.
- Juckel G., Schlagenhauf F., Koslowski M., Wüstenberg T., Villringer A., Knutson B. et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*. 2006;29(2):409–416. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.051.
- Jeanblanc J., Balguerie K., Coune F., Legastelois R., Jeanblanc V., Naassila M. Light alcohol intake during adolescence induces alcohol addiction in a neurodevelopmental model of schizophrenia. *Addict. Biol*. 2015;20(3):490–499. DOI: 10.1111/adb.12146.
- Uneri O., Tural U., Cakin Memik N. Sizofreni ve Sigara İçimi: Biyolojik Bağlantı Nerede? *Türk. Psikiyatri. Derg*. 2006;17(1):55–64.
- Sagud M., Mihaljevic P.A., Pivac N. Smoking in schizophrenia: recent findings about an old problem. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2019;32(5):402–408. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000529.
- Leonard S., Gault J., Hopkins J., Logel J., Vianzon R., Short M. et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002;59(12):1085–1096. DOI: 10.1001/archpsyc.59.12.1085.
- Goff D.C., Evins A.E. Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response. *Harv. Rev. Psychiatry*. 1998;6(2):59–77. DOI: 10.3109/10673229809000313.
- Levin E., Icenogle L., Farzad A. Ketanserin attenuates nicotine-induced working memory improvement in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2005;82(2):289–292. DOI: 10.1016/j.pbb.2005.08.017.
- Lawrence N.S., Ross T.J., Stein E.A. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention. *Neuron*. 2002;36(3):539–548. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)01004-8.

17. Сперанская О.И., Качаева М.А., Трущелев С.А. Никотиновая зависимость у больных шизофренией: клиничко-патогенетический аспект и влияние на лечение. *Российский психиатрический журнал*. 2018;4:40–47.
18. Кохан В.С. Дисбаланс глутамат/ГАМК в сравнительном анализе радиационного и травматического поражения коры головного мозга. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2019;53(6):5–10.
19. Chiapponi C., Piras F., Caltagirone C., Spalletta G. GABA system in schizophrenia and mood disorders: a mini review on third-generation imaging studies. *Front. Psychiatry*. 2016;7:61. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00061.
20. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch*. 2010;460(2):525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1.
21. Шушарина Н.Н., Патрушев М.В., Силина Е.В., Ступин В.А., Литвицкий П.Ф., Орлова А.С. Экспрессия генов транспортеров нейромедиаторов в астроцитах разных отделов головного мозга в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(6):58–64. DOI: 10.17116/jnevro20181186158.
22. Лосенков И.С., Бойко А.С., Левчук Л.А., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Глутамат сыворотки крови у больных депрессивными расстройствами как потенциальный периферический маркер прогноза эффективности терапии. *Нейрохимия*. 2018;35(4):359–366. DOI: 10.1134/S1027813318030068.
23. Серегин А. А., Смирнова Л. П., Дмитриева Е. М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А. Глутамат в сыворотке крови больных с расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия*. 2020;18(3):22–31. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31.
24. Cacciaglia R., Nees F., Pohlack S.T., Ruttorf M., Winkelmann T., Witt S.H. et al. A risk variant for alcoholism in the NMDA receptor affects amygdala activity during fear conditioning in humans. *Biol. Psychol*. 2013;94(1):74–81. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.05.006.
25. Karpyak V.M., Biernacka J.M., Geske J.R., Jenkins G.D., Cunningham J.M., Rüegg J. et al. Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate. *Transl. Psychiatry*. 2014;4(10):e462. DOI: 10.1038/tp.2014.103.

Вклад авторов

Тигунцев В.В. – сбор клинического и биологического материала, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи. Герасимова В.И. – сбор клинического материала, написание текста рукописи. Корнетова Е.Г. – разработка концепции и дизайна, написание текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи. Федоренко О.Ю. – разработка концепции и дизайна. Семке А.В. – обоснование рукописи. Корнетов А.Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Тигунцев Владимир Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, cristall2009@live.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Герасимова Валерия Игоревна – аспирант, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, havssaltvg@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8526-3998>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, kornetova@sibmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Федоренко Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, f_o_y@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9565-6314>

Семке Аркадий Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, зав. отделением эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, asemke@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8698-0251>

Корнетов Александр Николаевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой фундаментальной психологии и поведенческой медицины, СибГМУ, г. Томск, alkornetov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2342-7504>

✉ **Тигунцев Владимир Владимирович**, cristall2009@live.ru

Поступила в редакцию 31.12.2021;
одобрена после рецензирования 30.03.2022;
принята к публикации 25.05.2022