

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР НАРКОЛОГИИ  
ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

*На правах рукописи*



Панов Алексей Сергеевич

**Клинические и генетические маркеры формирования наркологических заболеваний у  
лиц подросткового возраста**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Винникова Мария Алексеевна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Эпидемиологии употребления психоактивных веществ среди подростков .....	12
1.2. Коморбидность наркологических и психических расстройств .....	15
1.3. Причины и гипотезы возникновения коморбидности наркологических и психических заболеваний.....	19
1.4. Генетические маркеры и роль генетических полиморфизмов в прогнозировании и формировании наркологических заболеваний .....	25
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	29
2.1. Материал исследования.....	29
2.2. Характеристика общей выборки пациентов .....	30
2.3. Дизайн и описание хода исследования .....	32
2.4. Методы исследования.....	36
2.5. Этические аспекты исследования.....	40
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА .....	42
3.1. Отличия наследственной отягощенности, раннего развития и социально-демографических показателей между группами.....	42
3.2. Факторы риска формирования наркологического заболевания .....	44
3.3. Результаты психологических диагностик.....	46
3.4. Клинико-динамические показатели формирования наркологического заболевания среди подростков .....	48
3.5. Клинические особенности синдрома зависимости в подростковом возрасте .....	56
3.6. Последствия употребления психоактивных веществ .....	59
3.7. Сопутствующие клинически значимые психические нарушения у подростков с наркологическими расстройствами.....	62
ГЛАВА 4. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПОДРОСТКОВ.....	67
4.1. Взаимосвязь полиморфизма гена DRD2 (rs1800497) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте .....	67
4.2. Взаимосвязь полиморфизма гена SLC6A4 (VNTR) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте .....	74
4.3. Взаимосвязь полиморфизма гена DBH (rs2519152) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте .....	79

4.4. Взаимосвязь полиморфизма гена TRH2 (rs4570625) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте .....	84
4.5. Взаимосвязь полиморфизма гена HTR2A (rs6311) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте .....	87
4.6. Взаимосвязь полиморфизма гена SLC6A3 (VNTR) и гена COMT (rs4680) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте .....	89
4.7. Прогностические модели влияния полиморфных локусов генов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TRH2 (rs4570625), HTR2A (rs6311) и их межгенного взаимодействия на частоту употребления психоактивных веществ .....	89
ГЛАВА 5. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ СТРАТЕГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С НАРКОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ .....	96
5.1. Генетически детерминированная стратификация риска .....	96
5.2. Алгоритм практической реализации интегральной шкалы генетического риска .....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	102
ВЫВОДЫ .....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПЕРЕЧЕНЬ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ .....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. КОНЦЕПЦИЯ И АЛГОРИТМ РАЗРАБОТКИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ШКАЛЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА .....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРУКТУРНАЯ СХЕМА АЛГОРИТМА ПРАКТИЧЕСКОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ШКАЛЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА .....	144

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Наркологические расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (ПАВ), часто манифестируют в период подросткового возраста и являются как одной из основных причин подростковой смертности [203], так и значимой проблемой в формировании серьезных психических нарушений в зрелом возрасте и ухудшения качества жизни и работоспособности [26, 78].

За последнее десятилетие в России и во всем мире наблюдается рост популярности употребления новых психоактивных веществ, в частности различных видов психостимуляторов. Для данных веществ характерно быстрое формирование зависимости и стремительное прогрессирование заболевания [38]. Подростки, обладающие высокой восприимчивостью к новым тенденциям и склонные к экспериментированию, относятся к группе повышенного риска по развитию аддикции к новым ПАВ. Хотя в России наблюдается общая тенденция к снижению употреблению алкоголя и классических видов ПАВ среди молодежи [45, 55], в отношении употребления так называемых «новых наркотиков» существует вариабельность. Синтетические катиноны (включая мефедрон) занимают от 35% до 60% в структуре выявленного наркопотребления среди подростков и молодежи в отдельных регионах России. Доля подростков с опытом употребления наркотиков варьируется от 3% до 8% в зависимости от семейного статуса. За последние 5–7 лет доля синтетических катинонов среди молодежи выросла в 2,5–3 раза. [3, 13, 19].

Изучение молекулярно-генетических вопросов формирования наркологических патологий выявили значимую роль полиморфизмов генов дофаминергической системы, влияющих на склонность к поиску новизны, рискованному поведению и началу употребления ПАВ в подростковом возрасте [14, 40]. В связи с этим существует потребность дополнительного изучения современными методами особенностей и нюансов развития наркологических расстройств у подростков.

### Степень разработанности темы исследования

Подростковый возраст характеризуется специфическими трудностями в верификации наркологических заболеваний. Врачи часто вынуждены ограничиваться диагностическими кодами, относящимися к расстройствам, связанным с образом жизни (Z72.x) или пагубного употребления ПАВ (F1x.1). Подобные диагностические формулировки могут указывать на

начальные этапы формирования наркологического расстройства, где симптоматика уже прослеживается, но пока не отвечает диагностическим критериям синдрома зависимости (СЗ) [26, 181]. Однако в большинстве случаев клиническая картина указанных состояний остаётся мало специфичной и трудно дифференцируемой, а также зачастую преднамеренно скрывается самим подростком от членов семьи, педагогов, медицинских работников и других специалистов. Более того, наркологическое заболевание часто сочетается с разнообразными психическими расстройствами, которые диагностируют у подростков, и которые могут развиваться по мере взросления. К сопутствующим психическим расстройствам у подростков, злоупотребляющим ПАВ, относятся депрессия [106, 160], расстройство поведения (РП) [196], тревожные состояния [147, 160], синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [152], биполярное аффективное расстройство (БАР) [60], расстройства пищевого поведения [180] и многие другие. Диагностика и терапия подростков с сочетанными наркологическими и психическими расстройствами должна быть предметом повышенного внимания специалистов. Такая коморбидность ассоциируется с менее благоприятным прогнозом и способствует формированию более тяжелых клинических исходов [170].

Существующие в настоящее время традиционные подходы к профилактике и диагностике раннего начала наркологического заболевания подразумевает под собой в основном клинический осмотр врача, психодиагностические тесты и проведение лабораторного исследования на факт употребления ПАВ (такие как экспресс тесты, маркеры хронического употребления алкоголя или масс-спектрометрия). В настоящее время данного рода подход может оказаться недостаточно эффективным для выявления группы пациентов высокого риска [174, 181].

В связи с этим все большее внимание мирового научного сообщества привлекают генетические исследования, изучаются варианты различных полиморфизмов генов, отвечающих за те или иные метаболические процессы нейромедиаторов головного мозга. Их изучение может рассматриваться с позиции оценки риска развития наркологических расстройств и прогноза течения заболевания [14, 15, 16, 17, 111, 192]. Вопросы, связанные с генетическими особенностями, влияющими на формирование и проявление наркологической патологии у подростков, являются чрезвычайно важными, рассматриваются на стыке многих медицинских специальностей и областей науки: наркологии, психиатрии, генетики, биологии, фармакологии, психологии, социологии. Существующие научные публикации и исследования, посвященные изучению связи генетических полиморфизмов с развитием психических и наркологических расстройств, имеют противоречия и не позволяют прийти к однозначному ответу – какие генотипы являются неблагоприятными, а какие, наоборот, имеют протективный эффект [14, 15, 16, 17, 111, 192].

Таким образом изучение генетических, психопатологических и социальных факторов в формировании потребления ПАВ, а также разработка дополнительных подходов и рекомендаций в лечебно-реабилитационных мероприятиях в ювенальной наркологической практике представляется перспективным и актуальным направлением в науке.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования:

Выявление клинических маркеров и ассоциаций генетических полиморфизмов, влияющих на формирование наркологических расстройств у лиц подросткового возраста, и разработка алгоритма персонализированной оценки генетического риска.

Задачи исследования:

1. Описать особенности формирования наркологического заболевания у лиц подросткового возраста.
2. Изучить и описать клинически значимые психические нарушения, влияющие на формирование наркологического заболевания у лиц подросткового возраста.
3. Провести анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *SLC6A4 (VNTR)*, *SLC6A3 (VNTR)*, *COMT (rs4680)*, *HTR2A (rs6311)*, *DRD2 (rs1800497)*, *DBH (rs2519152)*, *TPH2 (rs4570625)* серотонинергической и дофаминергической нейромедиаторных систем у лиц подросткового возраста с наркологическим расстройством.
4. Оценить взаимосвязь полиморфизма исследуемых генов и их межгенного взаимодействия с формированием наркологического заболевания у лиц подросткового возраста.
5. Разработать интегральную шкалу оценки генетического риска развития наркологической патологии у подростков для персонализации лечебно-реабилитационного процесса.

### **Научная новизна**

Настоящее исследование является первым для российской подростковой популяции, в котором реализован интегративный дизайн, объединяющий клинико-психопатологический, психометрический и молекулярно-генетический подходы. Это позволило в рамках одной работы сопоставить и оценить комплекс биологических, личностных и средовых маркеров, ассоциированных с формированием наркологических расстройств у подростков.

Впервые для российской подростковой популяции определена селективная роль полиморфизмов *DRD2 (rs1800497)* и *SLC6A4 (VNTR)* в риске полисубстантного и раннего

дебюта употребления каннабиноидов, психостимуляторов и летучих органических веществ, а именно показано, что генотип A2/A2 гена DRD2 (rs1800497) и генотип L/L гена SLC6A4 (VNTR) имеют протективный эффект.

Разработаны семь прогностических моделей ( $R^2 = 2,3-7,4\%$ ;  $p\text{-value} < 0,05$ ), связывающих комбинации пяти сигнальных локусов исследуемых генов с частотой употребления основных классов ПАВ; полученные коэффициенты впервые описывают количественный вклад каждого гена в структуру формирования наркологического расстройства у подростков.

Создана и статистически обоснована интегральная шкала генетического риска (ИШГР), включающая взвешенные аллели генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A; выделены четыре пороговых уровня риска, что открывает возможность для персонализированной профилактики и лечебно-реабилитационных мероприятий.

Предложен алгоритм клинико-организационной интеграции молекулярно-генетического скрининга в амбулаторно-стационарный контур детско-подростковой наркологии, что раскрывает возможность раннего выявления и стратификации наркологических расстройств на популяционном уровне.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Исследование вносит научный вклад в понимание молекулярно-генетических основ формирования наркологических расстройств в подростковом возрасте. Установленные генотип-фенотипические корреляции расширяют представления о роли дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем в патогенезе ювенальных аддикций. Разработанные прогностические модели демонстрируют применимость полигенного подхода к изучению сложных многофакторных заболеваний в российской популяции. Созданная интегральная шкала генетического риска (ИШГР) представляет собой первый опыт количественной оценки совокупного влияния множественных генетических локусов на риск развития наркологических расстройств у подростков, что открывает перспективы для дальнейших исследований в области персонализированной медицины.

Результаты исследования могут иметь клиническое применение в системе детско-подростковой наркологической помощи: ИШГР позволяет выявлять подростков с высоким генетическим риском на доклиническом этапе и проводить целенаправленные профилактические вмешательства с учетом индивидуального генетического профиля; генетически обоснованная стратификация риска позволяет адаптировать интенсивность и продолжительность лечебно-реабилитационных программ в соответствии с индивидуальной предрасположенностью пациента.

## **Методология и методы исследования**

Исследование являлось сравнительным, кросс-секционным. В исследование было включено 188 пациентов подросткового возраста от 15 до 18 лет.

Основными методами исследования являлись: клинический, психометрический, молекулярно-генетический и статистический методы исследования. Генотипирование проводилось с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфичной гибридизацией (Real-time PCR).

Исследование включало три последовательных этапа. Задача первого этапа: провести сравнительный клинико-психопатологический анализ особенностей течения наркологического заболевания в исследуемых группах. Задача второго этапа: изучить ассоциации генетических полиморфизмов с формированием наркологических расстройств у лиц подросткового возраста. Задача третьего этапа: разработать рекомендации по оптимизации лечебно-реабилитационного процесса для подростков на основе выявленных клинических и генетических маркеров.

## **Личный вклад автора**

Автором была определена тема исследования, сформулированы его цель, задачи и дизайн, а также получены необходимые разрешения этических комитетов. В рамках клинической работы автор непосредственно осуществлял лечение пациентов на всех этапах их нахождения в реабилитационном отделении, собирал анамнестические данные и проводил разъяснительную работу перед получением информированного добровольного согласия на использование биоматериала для научных целей. Автором проведена клиническая интерпретация данных инструментальных и лабораторных исследований, выполнена статистическая обработка и обобщение полученных результатов. Результаты работы были представлены автором в виде устных докладов на российских и международных научных форумах, а также опубликованы в виде статей в рецензируемых изданиях.

## **Положения, выносимые на защиту**

Формирование наркологической патологии в подростковом возрасте характеризуется совокупностью выявленных биологических, социально-психологических и клинических маркеров. Их взаимодействие определяет гетерогенность клинической картины, которая структурно различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной психиатрической патологии.

Формирование наркологической патологии у подростков отчасти определяется наследственными особенностями нейромедиаторных систем, отвечающих за передачу дофамина и серотонина. Исследование выявляет корреляции между отдельными генетическими вариантами и паттернами употребления различных классов психоактивных веществ, наибольшую клиническую значимость в прогнозировании развития наркологической патологии демонстрируют полиморфизмы генов DRD2 и SLC6A4.

Имеющиеся полиморфизмы дофаминергической и серотонинергической систем позволяют создавать статистически значимые прогностические модели для различных классов психоактивных веществ.

Разработанная интегральная шкала генетического риска обеспечивает оценку генетической предрасположенности и позволяет проводить стратификацию подростков на группы риска с формированием дифференцированных лечебно-реабилитационных программ.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорта научной специальности: 3.1.17. Психиатрия и наркология: пункт 3 - Общие патогенетические основы психической патологии, зависимости от психоактивных веществ и нехимических аддикций. Этиология и факторы риска. Роль нейрофизиологических, нейробиологических, генетических, молекулярно-биологических, иммунологических, токсикологических, патоморфологических, конституциональных, индивидуально психологических, психосоциальных и других факторов в патогенезе, клинике, течении и прогнозе психических и наркологических заболеваний, сексуальных расстройств; пункт 4 - Клиника психических расстройств, алкоголизма, наркоманий, токсикоманий и нехимических аддикций; пункт 5 - Диагностические и прогностические критерии и маркеры заболеваний. Диагностика и прогноз ранних проявлений, течения и исхода психических и наркологических расстройств, оценка достоверности, доказательности и эффективности медицинских вмешательств и технологий с помощью математико-статистического моделирования или иных методов оценки; пункт 13 - Эпидемиология психических и наркологических заболеваний: выявление их распространенности, факторов риска и коморбидности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность научных положений и выводов подкреплена точностью сбора первичной документации, где полностью отражены анамнестические и клинические сведения, наглядно

представленные в таблицах. В соответствии с поставленными задачами и дизайном исследования, для получения репрезентативных данных, был произведен обширный анализ научных публикаций по теме диссертационной работы для выбора адекватных и комплексных методов исследования (клинико-психопатологический, молекулярно-генетический, психометрический, статистический).

Основные положения диссертационной работы доложены на всероссийских и межрегиональных конференциях и конгрессах: Юбилейная Всероссийская Научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 80-летию Научного центра психического здоровья «Научный центр психического здоровья в пространстве психиатрии: наследие и современные вызовы» (06–07 июня 2024 года, г. Москва, Россия); III Межрегиональная Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в оказании наркологической помощи на современном этапе» (18 сентября 2024 года, г. Москва, Россия); 9-я Всероссийская научно-практическая конференция «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения» (28 октября 2024 года, г. Москва, Россия); IV Межрегиональная Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход в оказании наркологической помощи на современном этапе» (21 апреля 2025 года, г. Москва, Россия); Всероссийский конгресс с международным участием "Психическое здоровье: от разнообразия феноменологии к концептуальному единству" (22-23 мая 2025 года, г. Санкт-Петербург, Россия); V Межрегиональная Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарные подходы в оказании наркологической помощи в мегаполисе: настоящее и будущее» (16 сентября 2025 года, г. Москва, Россия); Вторая медицинская научно-практическая конференция «ВО БЛАГО ПАЦИЕНТОВ: системные ведомственные и межведомственные вопросы оказания помощи населению по психиатрии и наркологии в государственных и негосударственных учреждениях здравоохранения» (11-12 декабря 2025 года, Московская область, городской округ Красногорск, посёлок городского типа Путилково).

Апробация результатов диссертационной работы проведена на заседании ученого совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»).

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 иная публикации по результатам

исследования, 3 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (203 наименований), включающего 56 отечественных и 147 зарубежных источника и приложений. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 88 таблиц, 3 рисунка и 3 приложения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиологии употребления психоактивных веществ среди подростков

Определение глобальной распространённости потребления ПАВ в популяции несовершеннолетних представляет собой методологически сложную задачу. Это обусловлено фрагментарностью и ограниченным охватом проводимых в ряде регионов обследований, а также отсутствием единой методологии. Опубликованные данные зачастую характеризуются использованием различных возрастных категорий и демонстрируют неоднородные, а подчас и противоречивые показатели распространённости, что затрудняет их сопоставимый анализ.

Одним из самых длительных и массовых по количеству участников исследований, направленных на анализ употребления ПАВ подростками, является проект Monitoring the Future (MTF), ежегодные мероприятия которого проводятся в Соединённых Штатах Америки (США) с 1975 года под эгидой Национального Института Здравоохранения и предоставляют официальные данные об уровне распространённости потребления различных ПАВ подростками, обучающимися с 8-го по 12-й классы общеобразовательных школ [55, 138]. Основным источником информации о распространённости употребления ПАВ в Европе являются отчеты European School Survey Projection Alcohol and Other Drugs (ESPAD). Данный крупнейший в мире международный проект включает независимые группы исследователей более, чем из 40 стран Европы, по проблеме употребления подростками ПАВ. За период с 1995 года по 2024 год вышло 7 полноразмерных отчетов, последний был в 2019 году [55, 110]. В четырех отчетах приняла участие Россия (1999, 2003, 2007, 2011 гг.) [12].

#### **Потребление алкоголя**

Как показывают результаты исследования MTF 2023 года, в США отмечается выраженная отрицательная динамика в потреблении алкоголя школьниками, устойчиво проявляющаяся с начала 2000-х годов. В отчётном году доля учеников, употреблявших алкогольные напитки в течение предшествующих 12 месяцев, составила: в 8-х классах — 15%, в 10-х — 31%, в 12-х — 46%. При этом зафиксировано существенное уменьшение соответствующих показателей для всех временных периодов (общая распространённость, употребление в течение года, месяца, а также ежедневное) [138].

В рамках проекта ESPAD (2019) зафиксировано, что, несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению, характерную и для США, уровень алкоголизации среди европейских школьников продолжает оставаться значительным. Согласно результатам мониторинга, в среднем около 79% опрошенных школьников имели опыт употребления алкоголя в течение жизни, а почти половина (47%) потребляли спиртные напитки в течение 30 дней, предшествующих исследованию. Одновременно с этим отмечается сокращение разрыва в

показателях злоупотребления алкоголем между подростками мужского и женского пола [55, 110].

Согласно данным отечественных исследований за период 2014–2017 гг., распространённость потребления алкоголя среди подростков в Российской Федерации (РФ) демонстрировала устойчивую отрицательную динамику. Региональные показатели распространённости к концу указанного периода варьировали, составив от 35,1% до 59,7% среди юношей и от 39,9% до 63,1% среди девушек. Данная тенденция к снижению потребления алкоголя соотносится с общемировыми и общеевропейскими трендами, что, в частности, проявляется также в сокращении исторически сложившегося гендерного разрыва. [25, 39, 50].

Общая заболеваемость алкоголизмом среди подростков в России в 2021 году составила 2,9 на 100 тыс. подростков (в Москве — 1,9 на 100 тыс.), что отражает значительное снижение по сравнению с 2011 годом (21,0 на 100 тыс. по РФ). Пагубное употребление алкоголя (без формирования зависимости) — основной источник обращаемости за наркологической помощью среди подростков. В 2021 году этот показатель составил 322,7 на 100 тыс. подростков в РФ (в Москве — 248,4 на 100 тыс.), что также существенно ниже, чем в 2011 году (1885,6 на 100 тыс. по РФ). За десятилетие отмечено стабильное и выраженное снижение обращаемости подростков с алкогольными проблемами — снижение на 82,9% по РФ и на 92,3% по Москве по пагубному употреблению алкоголя [45].

#### **Потребление никотина (сигареты, электронные устройства доставки никотина)**

В сфере потребления никотина среди подростков фиксируются разнонаправленные тенденции. С одной стороны, достигнут значительный прогресс в сокращении употребления традиционных сигарет. В США ежедневное курение среди школьников к 2023 году снизилось более чем на 90% от пиковых значений, достигнув исторического минимума [138]. В Европе за период 1995–2019 гг. также отмечено существенное снижение ключевых индикаторов: пожизненной распространённости проб курения (с 68% до 42%), эпизодического (с 33% до 20%) и ежедневного (с 20% до 10%) потребления [110]. С другой стороны, начиная с середины 2010-х годов, стремительно растёт популярность электронных систем доставки никотина. В США доля вейперов среди подростков к 2023 году составила 11–23% [138]. Европейские исследования констатируют высокую распространённость использования электронных сигарет, но не отражают уровень содержания никотина в них [110].

В Москве, согласно данным за 2011 год, потребление табака демонстрировало незначительное снижение: опыт проб курения сигарет имели 62% подростков, а регулярное потребление отмечалось у 26%. Более поздние данные глобального опроса молодёжи о употреблении табака за 2015 год указывают на выраженную позитивную динамику — общая распространённость потребления табака снизилась до 15%. Однако параллельно с этим, был

зафиксирован рост доли подростков, использующих электронные сигареты, на уровне 5–14% [7, 55]. Таким образом, как в Европе и США, так и в РФ, сохраняется актуальная проблема быстрого распространения новых форм потребления никотина.

### **Потребление наркотических и других ПАВ**

В Соединённых Штатах к концу прошлого столетия показатели употребления наркотиков и прочих ПАВ несовершеннолетними достигли критических значений. Так, процент школьников, пробовавших нелегальные вещества хотя бы раз в жизни, поднялся до 55% в 1999 году. После этого наметилась тенденция к снижению: до 47% в 2009 году, с последующей стагнацией в районе 50% на протяжении 2011–2019 гг. В постпандемический период зафиксирован новый спад — до 42% в 2023 году. [138]

Согласно данным международных отчётов, каннабиноиды остаются наиболее распространённым классом нелегальных психоактивных веществ среди молодёжи. Глобальная оценка, подготовленная управлением Организацией Объединённых Наций (ООН) по наркотикам и преступности на основе информации из 130 стран, показала, что в 2016 году 5,6% лиц в возрасте 15–16 лет (около 13,8 млн) употребляли каннабис в течение предшествующих 12 месяцев. Региональная динамика (2019 г.) демонстрирует наибольшие показатели в Океании (11,4%) и Южной Америке (11,6%), более умеренные — в Африке (6,6%) и наиболее низкие — в Азии (2,7%) [24]. В Северной Америке в 2023 году фиксируется прогрессирующий с возрастом рост употребления: 8% среди восьмиклассников, 18% — среди десятиклассников и 29% — среди выпускников школ [138]. В Европе, согласно долгосрочным данным мониторинга (1995–2019 гг.), каннабис также сохраняет лидерство. В последнем отчете за 2019 год в среднем 16% респондентов сообщили об употреблении каннабиса хотя бы раз в жизни (11% в 1995 году), в то время как 7,1% сообщили об употреблении каннабиса в текущем месяце (4,1% в 1995 году) [55, 110].

Анализ возрастной динамики потребления наркотиков выявляет увеличение распространённости большинства категорий ПАВ по мере взросления подростков, за исключением ингалянтов, популярность которых снижается. Согласно актуальным данным по США (2023), растёт процент подростков, которые пробуют синтетические катиноны и другие виды «синтетических наркотиков» и психостимуляторов, а также определённую долю сохраняют галлюциногены (4% школьников имели опыт их употребления). В то же время отмечается выраженный спад употребления веществ опиоидной группы, а также значительное сокращение потребления кокаина (включая крэк) — с пикового значения 5,2% в 2019 году до исторического минимума в 1% в 2023 году [138].

Отчет ESPAD за 2019 год показывает, что в среднем 1 из 6 школьников (17%) сообщил, что хотя бы раз в жизни употреблял запрещенный наркотик, причем этот показатель значительно

варьировался в разных странах Европы (от 4,2% до 29%). Особого внимания в отчёте заслуживает проблема немедицинского использования рецептурных лекарств: например, 6,6% подростков сообщили о приёме транквилизаторов или седативных средств в рекреационных целях. Распространённость употребления различного вида «синтетических наркотиков» в течение жизни снизилась до 3,4% (с 4% в 2015 г.), оставаясь при этом выше аналогичных показателей для традиционных психостимуляторов и галлюциногенов. Примечательно, что подавляющее большинство потребителей синтетических катинонов и мефедрона (за исключением незначительной части) оказываются вовлечёнными в употребление множества других видов ПАВ [55, 110].

Согласно отчетам деятельности наркологической службы в Российской Федерации за 2015 год, по прошествии 8 лет в РФ был отмечен неуклонный рост первичной обращаемости за наркологической помощью среди подростков, достигший 1575,1 случаев на 100 тыс. подросткового населения [31]. К 2019 году общая заболеваемость имеет тенденцию к снижению и составляет 687,8 случаев на 100 тыс. подросткового населения [9, 25]. Общая заболеваемость наркоманией среди подростков в России в 2021 году — 11,6 на 100 тыс. подростков (в Москве — 49,2 на 100 тыс.). Пагубное употребление наркотиков (без синдрома зависимости) в 2021 году: 77,9 на 100 тыс. подростков по РФ (в Москве — 159,3 на 100 тыс.). Первичная заболеваемость наркоманией в 2021 году: 5,0 на 100 тыс. подростков по РФ (в Москве — 15,7 на 100 тыс.), по пагубному употреблению наркотиков — 36,1 на 100 тыс. (в Москве — 90,6 на 100 тыс.). В структуре зарегистрированных пациентов преобладают случаи пагубного употребления ПАВ без синдрома зависимости (до 84% всех случаев), а доля подростков с уже сформированным синдромом зависимости составляет около 10,5% [25, 45].

## **1.2. Коморбидность наркологических и психических расстройств**

Данные Национального института по изучению злоупотребления наркотиками США (в структуре Национальных институтов здравоохранения) за 2020 год указывают на высокую распространённость коморбидных состояний. Согласно отчёту, у существенной доли лиц с расстройствами, связанными с употреблением ПАВ, одновременно диагностируются другие психические расстройства. Более того, обратная закономерность также является статистически значимой, у людей с психическими расстройствами значительно повышен риск развития аддиктивной патологии [85].

Несмотря на относительную малочисленность исследований, посвящённых именно подростковой коморбидности, имеющиеся эпидемиологические данные указывают на тесную связь между употреблением ПАВ и психическими расстройствами в этом возрасте. В одном из исследований с участием более 10 тысяч подростков 13–18 лет было установлено, что

распространённость психических нарушений среди потребителей ПАВ втрое превышает таковую среди их не потребляющих сверстников [133]. Кроме того, среди подростков, находящихся на лечении по поводу аддиктивных расстройств, свыше 60% соответствовали диагностическим критериям как минимум одного дополнительного психиатрического диагноза [66]. Под психическими расстройствами в данном контексте подразумевается широкий спектр нарушений, включая тревожные расстройства (например, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [90, 157, 177, 197], аффективные нарушения (депрессия, БАР) [148, 157], синдром дефицита внимания и гиперактивности [73, 124], психотические расстройства [88, 154], пограничное расстройство личности [61] и расстройства поведения [154].

В 1990-х годах для объяснения психических расстройств у подростков стала использоваться модель интернализации и экстернализации [55, 131]. Интернализирующие расстройства связаны с обращением психологического страдания внутрь себя. В подростковом возрасте к ним традиционно причисляют аффективные (депрессия, дистимия) и тревожные расстройства (включая генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, связанное с разлукой, различные фобии и обсессивно-компульсивное расстройство). Экстернализирующие расстройства, в свою очередь подразумевает выражение психических проблем и трудностей вовне, через нарушение поведения. К данной категории относятся преимущественно деструктивные формы поведения в рамках таких психопатологий как, СДВГ, РП и вызывающее оппозиционное расстройство (ВОР). Результаты ряда лонгитюдных исследований, изучавших динамику коморбидности у подростков, свидетельствуют о том, что манифестация экстернализирующих психических расстройств, как правило, предшествует началу употребления ПАВ [72, 87, 107, 113]. Несмотря на статистически подтверждённые различия между этими группами нарушений, их совместное встречаемость у подростков является высокой [130, 176, 182]. В настоящей работе модель интернализации/экстернализации применяется как инструмент для структурирования данных, однако её не следует трактовать как всеобъемлющее объяснение причин и механизмов развития изучаемой патологии.

Для экстернализирующих расстройств характерен относительно ранний дебют (в детстве или подростковом возрасте) с вариабельной динамикой в дальнейшем — от сохранения симптоматики до её ослабления [49, 80, 124]. Интернализирующие же расстройства обладают более широкими возрастными рамками возникновения, а их общая распространённость в популяции обычно нарастает с годами. Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствует о высокой распространённости сочетанного проявления интернализирующих психических расстройств с наркологическими заболеваниями [87, 143]. Лонгитюдные исследования показывают, что интернализирующие расстройства могут как

предшествовать началу употребления психоактивных веществ, так и развиваться параллельно с ними, что свидетельствует о возможных взаимных связях между этими состояниями [114, 150]. Существенным диагностическим затруднением является способность ПАВ вызывать острые и пролонгированные эффекты, которые имитируют признаки широкого спектра психических заболеваний, маскируя истинную психопатологическую картину.

**Депрессия.** Обзор исследований по коморбидности указывает, что депрессия занимает второе место по частоте среди сопутствующих состояний у подростков, употребляющих ПАВ, уступая только экстернализирующим расстройствам. Распространённость сочетания депрессии и употребления ПАВ среди подростков составляет от 11,1% до 32% [143, 178]. Кроме того, данные по гендерным различиям показывают, что девушки чаще сталкиваются с депрессией на фоне употребления ПАВ, чем юноши [153, 157]. Такое сочетание заболеваний связано с неблагоприятным течением и прогнозом для обоих состояний и характеризуется низкой эффективностью лечения [92, 105].

**Биполярное аффективное расстройство.** В одном из обзоров медицинской литературы, охватывающем период с 1950 по 2009 год, было установлено, что биполярное расстройство, начавшееся в подростковом возрасте, связано с более высоким риском развития наркологических заболеваний по сравнению с теми случаями, когда БАР впервые проявляется у взрослых. Среди несовершеннолетних с БАР распространённость потребления ПАВ нарастает с возрастом, достигая в некоторых случаях от 16 до 39% [122]. Отмечается также, что первые пробы наркотических веществ нередко опережают манифестный эпизод БАР. А риск формирования аффективной патологии после приема ПАВ (прежде всего каннабиноидов) увеличивается приблизительно втрое [63].

**Суицидальное поведение.** По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованным за 2015 год, на молодежь в возрасте 15–29 лет приходилось около 4,8% всех случаев смерти от различных причин. В то же время смертность, связанная с расстройствами из-за употребления наркотиков, в этой возрастной группе составляла 23,1% от общего числа летальных исходов по данной причине [38, 201]. Установлено, что злоупотребление алкоголем, курение и употребление каннабиса тесно связаны с попытками самоубийства среди подростков [62, 64, 179]. В исследовании, проведённом в Англии среди более чем 9 тысяч подростков с историей умышленных самоповреждений, выяснилось, что среди тех, кто употреблял наркотики (около 9% участников), у 22% была диагностирована психиатрическая патология (чаще всего депрессия), а у 24% — расстройство личности [126]. Поскольку и депрессивные симптомы, и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, по отдельности существенно увеличивают риск суицидальных проявлений, у подростков с их сочетанием вероятность попыток или завершённых суицидов ещё выше, чем при наличии только одного из этих

расстройств [49, 92, 98, 135]. Метаанализ, опубликованный в 2019 году, показал, что употребление каннабиса подростками связано с увеличением риска депрессии и суицидальности в молодом возрасте: 11 проспективных исследований с участием 23 317 человек в возрасте до 18 лет выявил, что риск развития депрессии увеличивается в 1,37 раза, а риск появления суицидальных мыслей — в 1,5 раза. Вероятность совершения суицидальных попыток среди употреблявших каннабиноиды в возрасте от 18 до 32 лет была выше в 3,46 раза по сравнению с контрольной группой [68].

**Тревожные расстройства.** В общей популяции частота сочетания тревожных расстройств и употребления психоактивных веществ достигает 35%, однако показатели различаются в зависимости от типа тревожного расстройства, пола и используемых веществ [84, 163]. Поскольку как интоксикация, так и абстинентный синдром при приёме многих ПАВ могут сопровождаться тревожной симптоматикой или провоцировать её, диагностика тревожных расстройств у потребителей ПАВ требует особо тщательного подхода и внимательности. Тревога и беспокойство часто наблюдаются у людей, употребляющих каннабис. Это вещество способно вызывать тревожные состояния или панические атаки, особенно у начинающих и у тех, кто начал употреблять в молодом возрасте. У хронических потребителей, напротив, каннабис чаще проявляет анксиолитический эффект [81, 159]. Тревожные расстройства также встречаются у людей, употребляющих кокаин, амфетамины и МДМА, где их частота варьируется от 13% до 23% [56, 158]. У подростков, употребляющих ПАВ, уровень тревожных расстройств, в частности посттравматического стрессового расстройства, по данным исследований, составляет от 6,0% до 40,4%, при среднем значении 16,2–18,2% [103, 143].

**Расстройства пищевого поведения.** В общей популяции у людей с расстройствами пищевого поведения в половине случаев отмечается злоупотребление наркотиками или алкоголем, а у людей с наркологическими проблемами более чем в 35% случаев выявляется невротическая симптоматика, связанная с нарушениями пищевого поведения [1, 145, 151, 156, 198], и чаще такие сочетания встречаются у женщин. Считается, что молодые женщины с анорексией могут начинать употреблять наркотики для снижения веса, а при нервной булимии психоактивные вещества могут использоваться для облегчения симптомов очищения [104]. Исследования показывают, что пациенты с булимией и анорексией, прибегающие к фармакологическим способам контроля веса (например, слабительные, диуретики или таблетки для похудения), чаще употребляют стимуляторы, в частности амфетамин, кокаин и метилендиоксиметамфетамин (МДМА) [56, 70, 94].

### **1.3. Причины и гипотезы возникновения коморбидности наркологических и психических заболеваний**

Прежде чем перейти к различным моделям этиологической ассоциации между заболеваниями в психиатрии и наркологии, необходимо коснуться актуальной темы классификации этих расстройств. Такое множество диагнозов, которое существует на данный момент, можно объяснить результатом некоторых специфических особенностей современных систем диагностики данных расстройств. Отсутствие точных и достоверных биологических маркеров психических состояний вынудило психиатров разработать критерии оперативной диагностики, которыми являются Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM) — принятая в США, и Международная классификация болезней (МКБ).

В дальнейшем, для повышения достоверности и надежности выставленных диагнозов были разработаны различные диагностические интервью для систематической и стандартизированной оценки психических расстройств в соответствии с основными диагностическими критериями (такими, как те, которые указаны в DSM и МКБ), для устранения предвзятости. Такой дименсиональный подход дает возможность количественной оценки выраженности синдромов; включение субсиндромальных состояний, снижает вариабельность и улучшает согласованность диагнозов, а также помогает выявить несколько клинических аспектов, которые в прошлом, как правило, оставались незамеченными после постановки основного диагноза. Эта стратегия побуждает клинициста записывать максимальное количество диагностической информации, чтобы характеризовать сложность клинических проявлений. Но основные ограничения связаны с тем фактом, что многие врачи и информационные системы здравоохранения имеют ограниченные возможности для фактического сбора этой диагностической информации и часто не могут охарактеризовать дополнительные расстройства, которые присутствуют. Кроме того, запись пяти или шести диагнозов в карте пациента может скрыть намеченную направленность лечения [23, 97].

Хотя убедительные доказательства подтверждают тесную связь между многими психическими расстройствами и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, природа этой взаимосвязи является сложной и может варьироваться в зависимости от конкретного психического расстройства (например, депрессия, психоз, тревожное расстройство) и рассматриваемого вещества (например, алкоголь, каннабиноиды, опиоиды, кокаин). Установить достоверную причинно-следственную связь или направленность между взаимосвязью двух расстройств сложно по нескольким причинам. Например, поведенческие или эмоциональные проблемы могут быть недостаточно серьезными для постановки диагноза (так называемые субклинические симптомы), но субклинические проблемы психического здоровья

могут побуждать к употреблению ПАВ. Еще один важный фактор, который следует учитывать, заключается в том, что различные острые или хронические фармакологические эффекты различных ПАВ могут имитировать симптомы других психических расстройств, что затрудняет дифференциацию психопатологических симптомов, которые представляют собой независимое (первичное) психическое расстройство, от симптомов острой или хронической интоксикации или отмены психоактивных веществ [36, 55]. Также ретроспективная оценка хронологии событий осложняется субъективностью памяти, вследствие чего данные о возрасте первого опыта с алкоголем или наркотиками могут быть ненадежными, что создает сложности в решении вопроса о первичности расстройства.

На данном этапе учеными рассматриваются три основных гипотезы, каждая из которых состоятельна сама по себе, но не является взаимоисключающей для остальных, которые могут помочь понять природу возникновению коморбидности между психическими и наркологическими расстройствами [85, 89].

#### **Гипотеза связанных факторов риска**

Первая гипотеза состоит в том, что сочетание употребления психоактивных веществ и другого психического расстройства может представлять два или более независимых состояния. В этом случае комбинация может возникать как, распространенность одного расстройства «умножается» на распространенность другого и дополнительно зависит от предрасполагающих факторов (например, генетика, нейробиологические нарушения, окружающая среда, стресс и травмы, воспитание в детском возрасте и личностные особенности), которые влияют на риск возникновения коморбидности [116, 118, 127, 141, 167].

**Генетическая предрасположенность.** Исследования в области фундаментальной медицины продемонстрировали ключевую роль биологических, генетических или эпигенетических факторов в уязвимости человека к расстройствам психики [116, 118, 141]. Гены, нейронные основы и окружающая среда тесно взаимосвязаны, хотя имеют крайне сложную взаимосвязь [108]. Все психоактивные вещества с потенциалом злоупотребления имеют аналог или соответствуют какой-либо эндогенной системе, такой как опиоидная, эндоканнабиноидная, холинергическая, никотиновая системы или дофаминергическая и серотонинергическая нейротрансмиссия.

Генетические исследования в области наркологических заболеваний показали, что от 40 до 60% расстройств, связанных с употреблением ПАВ, связано с вариациями генотипа. Были выявлены конкретные генетические факторы, предрасполагающие человека к алкогольной зависимости и курению сигарет, и исследования начинают раскрывать связь между генетическими последовательностями и более высоким риском кокаиновой, опиоидной и каннабиноидной зависимости, и абстиненции [199]. Но гены также могут действовать косвенно,

изменяя реакцию человека на стресс [108] или увеличивая вероятность рискованного поведения, стремления к новизне, сниженному контролю поведения (к примеру, дофаминергическая и серотонергическая системы), что может повлиять на начало употребления психоактивных веществ, и появления психические заболеваний [36, 102, 125, 127].

Особенно важно отметить, необходимость дополнительных исследований и ранней диагностики генетической предрасположенности у подростков, как уязвимой группы по комобидности. В семейно-генетических и молекулярно-генетических исследованиях были представлены доказательства связи между депрессией, СДВГ, РП, и другими психическими нарушениями и злоупотреблением наркотическими веществами [36, 117, 119, 188]. Также было установлено, что с помощью мер профилактического вмешательства, разработанных с учетом потребностей подростков, генетически предрасположенных к наркозависимости, можно изменить динамику потребления ими психоактивных веществ и повлиять на развитие психических расстройств [10, 24, 99].

**Эпигенетические механизмы.** Эпигенетика изучает изменения в регуляции активности и экспрессии генов, которые не зависят от последовательности гена; то есть изменения, которые влияют на то, как генетическая информация считывается и какие воздействия происходят внутри клетки. Факторы окружающей среды, такие как хронический стресс, травма или воздействие лекарств или ПАВ, могут вызывать стабильные изменения экспрессии генов, которые могут изменить функционирование нейронных цепей и, в конечном итоге, повлиять на поведение или развитие заболеваний. Посредством эпигенетических механизмов окружающая среда может вызывать долгосрочную генетическую адаптацию, влияя на структуру генов, которые активны или молчаливы при кодировании белков, без изменения последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Иногда эти модификации могут быть переданы следующему поколению [141].

Исследования показывают, что факторы окружающей среды взаимодействуют с генетической предрасположенностью в определенные периоды развития (особенно в подростковом возрасте), повышая риск психических заболеваний и зависимости [109, 141]. С развитием науки и фундаментальных исследований можно ожидать вывод, что унаследованный или приобретенный дефицит генетически-обусловленных нейробиологических факторов и факторов эпигенетических изменений под влиянием окружающей среды, смогут внести существенный вклад в понимание возникновения и развития аддиктивного поведения и других психиатрических нарушений.

**Нейротрансмиссия и морфология центральной нервной системы.** Определенные пути передачи сигналов в головном мозге, которые ответственны за систему награды и удовольствия, принятие решений, контроль над импульсивностью и эмоциями, нарушаются при расстройствах,

связанных с употреблением психоактивных веществ, депрессии, шизофрении и других психических расстройствах [59, 79, 162]. Особенно это актуально для подросткового возраста, когда мозг все еще продолжает активно развиваться. Нейрональные связи, контролирующие перечисленные выше когнитивные функции, созревают одними из последних, что повышает уязвимость к употреблению наркотиков на этапе взросления [96]. С другой точки зрения, частое употребление наркотиков через нейроадаптацию приводит к биологическим изменениям, которые имеют общие элементы нарушений, также характерных для определенных психических расстройств [136].

Основной исследовательский поиск причин развития данных заболеваний сосредоточен на таких нейромедиаторах как дофамин, серотонин, глутамат, гамма-аминомасляная кислота и норадреналин [71, 101, 132, 134, 139, 202, 190, 194, 195]. Хотя и существует большое количество исследований и доказательств, что нарушения обмена, синтеза, обратного захвата, и расщепления данных нейротрансмиттеров можно рассматривать в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза психических и наркологических расстройств, однако наличие только дисбаланса данных нейробиологических систем не может полноценно дать объяснения этиологии и развитию заболеваний.

**Влияние окружающей среды.** Стресс признан важным фактором риска ряда психических расстройств и, следовательно, обеспечивает одну вероятную общую нейробиологическую связь между процессами, связанными с употреблением психоактивных веществ, и психическими расстройствами [166]. Стрессовые реакции опосредуются через ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, которая, в свою очередь, может влиять на нейротрансмиттеры мозговых цепей. Было показано, что более высокий уровень стресса снижает активность префронтальной коры и увеличивает чувствительность полосатого тела, что приводит к снижению контроля над поведением и повышению импульсивности [171]. Стресс в раннем возрасте и хронический стресс могут вызывать долгосрочные изменения в оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, которые влияют на лимбические цепи мозга, которые участвуют в мотивации, обучении и адаптации, и нарушаются у людей с наркологическими расстройствами и психическими заболеваниями [59]. С учетом того, что часть пациентов может употреблять психоактивные вещества в качестве «самолечения» стресса, обнаруживается обратная связь, при которой ПАВ вносит дополнительный дисбаланс в систему нейромедиаторов, участвующих в регуляции ответа организма на стресс. И наоборот, было показано, что лечение, направленное на стресс, например, снижение стресса на основе осознанности, благотворно отражается на снижении депрессивной симптоматики, тревожных состояний и частоты употребления психоактивных веществ [137].

Физически или эмоционально травмированные люди подвергаются гораздо более высокому риску употребления наркотиков и алкоголя [11], зачастую это коррелирует с

генерализованным тревожным расстройством, посттравматическим стрессовым расстройством, тревожным расстройством у детей, вызванное разлукой, различными фобиями, а их совместное протекание у одного пациента связано с худшим прогнозом для обоих расстройств и низкими результатами терапевтического лечения [55, 75]. Так же, как и в случае хронического стресса, согласно «гипотезе самолечения», употребление ПАВ начинается в результате попыток пациента справиться с проблемами, связанными с психическим расстройством. В этом случае такое употребление может стать долгосрочной проблемой, и перерасти в полноценное наркологическое заболевание. К примеру, лица с ПТСР склонны употреблять алкоголь или наркотики, чтобы уменьшить степень своей тревоги и избежать воспоминаний или последствий травмы [93]. С другой стороны, если соответствующее ранее психическое расстройство будет устранено, то есть основания полагать, что это приведет к снижению потребления ПАВ [172, 189].

**Гипотеза прямой причинно-следственной связи: Психические расстройства способствуют употреблению ПАВ.**

Согласно второй гипотезе, наличие психического заболевания, не относящегося к аддиктивным расстройствам, само по себе повышает вероятность вовлечения в употребление алкоголя или наркотиков. Эта модель вторичной наркотизации часто описывается как «гипотеза самолечения», предполагающая, что пациенты используют ПАВ для облегчения симптомов своего первичного психического расстройства [74].

На примере подростков, часто обнаруживается, что приему наркотиков предшествуют эмоциональные и поведенческие проблемы [95, 112, 155]. Более того, такая экстернализирующая симптоматика была обнаружена клиницистами до начала употребления одного определенного наркотика, и последующими «экспериментами» с другими ПАВ, чаще такими как марихуана и ингалянты [129]. Касаясь интернализирующих расстройств, сообщалось, что люди, имеющие повышенную тревожность и депрессию имели склонность к употреблению МДМА в подростковом или молодом возрасте, а впоследствии проходили лечение от алкогольной зависимости [86]. Относительно взрослой популяции имеются достоверные данные репрезентативного опроса за 2016 год, в котором 30,5% респондентов, страдающих психическим заболеванием (особенно лица с депрессией и шизофренией), ежедневно курили сигареты, что является более чем 3 раза выше, чем показатель среди тех, кто не страдает психическим заболеванием [164, 173].

Данные исследований и опросов позволили ученым предположить мысль о том, что подростки и взрослые с тяжелыми, легкими или даже субклиническими симптомами психических расстройств могут начать употреблять различные ПАВ в качестве формы «самолечения» [122, 168]. Отчасти некоторые ПАВ хоть и могут временно уменьшить симптомы

психического заболевания, однако практика показывает, что они также могут обострить симптомы и при однократном приеме и тем более в долгосрочной перспективе. К примеру, кратковременный и небольшой прием алкоголя может помочь при засыпании или способен снять напряжение, однако его наркогенный потенциал при длительном «самолечении» не вызывает сомнений в появлении наркологических проблем в будущем. Курение сигарет воспринимается людьми, как возможность «решить» проблемы с плохой концентрацией внимания, улучшить настроение и помочь справиться со стрессом [59, 173]. При таком подходе к «самолечению» несложно предвидеть негативные последствия [149]. Кроме того, что такая тактика «выздоровления» может способствовать прогрессированию и утяжелению течения психического расстройства, необходимо понимать, что «положительные» эффекты от употребления ПАВ недолговечны, а основное психическое заболевание как правило, носит хронический характер, в итоге создается явно контрпродуктивная ситуация. Это зачастую ведет к повышению частоты и количества потребления ПАВ, что в свою очередь формирует зависимость, которая остается с пациентом даже если ранее существовавшее психическое нарушение было надлежащим образом вылечено или купировано.

**Гипотеза прямой причинно-следственной связи: Употребление ПАВ способствует развитию психического заболевания.**

Третья гипотеза состоит в том, что расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, может стать триггером развития другого психического расстройства таким образом, что впоследствии оно протекает самостоятельно.

Считается, что употребление наркотиков, предшествующее появлению первых симптомов психического заболевания, может вызывать изменения в структуре и функциях мозга, которые нарушаются при других психических расстройствах, таких как шизофрения, тревожность, расстройства настроения или нарушения контроля над импульсивностью [128]. Подтверждением этой гипотезы являются результаты дозозависимой связи между употреблением марихуаны подростками и развитием психоза, который в дальнейшем соответствовал диагнозу шизофрения [161]. Метаанализ семи исследований в общей популяции показал, что потребители марихуаны почти в три раза чаще заболевают шизофренией, чем люди, не употребляющие марихуану, однако с оговоркой, что достоверно-причинная роль не была доказана [169]. Некоторые авторы выдвинули гипотезу о том, что хроническое употребление МДМА может вызывать долгосрочные изменения в серотониновой системе, основываясь на исследованиях с участием вариантов гена транспорта серотонина. Было обнаружено, что потребители МДМА, несущие определенный аллель, более уязвимы к последующим эмоциональным нарушениям и развитию психотических состояний [86, 120].

Необходимо отметить, что части пациентов, имеющих «двойной диагноз», требуется точная диагностика, так как интоксикация определенными типами веществ может приводить к временным психическим нарушениям (например, психоз с чертами, напоминающими шизофрению). Также изменения фона настроения являются достаточно типичным проявлением во время синдрома отмены от многих наркотиков (например, депрессивный синдром, дисфория, инсомния и др.) [98].

#### **1.4. Генетические маркеры и роль генетических полиморфизмов в прогнозировании и формировании наркологических заболеваний**

Исследования полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies - GWAS) и секвенирование следующего поколения в настоящее время доступны в качестве важных генетических инструментов, однако существуют некоторые фундаментальные проблемы. GWAS, например, полезен для выявления новых кластеров генов, которые могут относиться к этиологическому фактору как генетическому предшественнику специфического поведения, такого как химическая зависимость. Однако следующим наиболее важным шагом после результатов GWAS является последующая конвергенция с конкретными генами-кандидатами. И хотя вклад каждого гена может быть небольшим, он все равно может быть значителен, особенно при суммарном влиянии на определенные нейрохимические взаимосвязи. Такие гены должны пройти путь доказательств, что именно они ответственны или вносят существенный вклад в развитие патологии [14, 17, 57, 192, 200].

В развитии наркологического заболевания участвует большое количество нейробиологических систем головного мозга, а соответственно и огромное количество генов, ответственных за нейробиохимические процессы [14, 15]. Более того, каждый такой ген несколько вариантов аллелей и связанных с ним полиморфизмов. В связи с этим разрабатываются различные генетические панели, для определения потенциального риска в развитие наркологического заболевания и сопутствующей психопатологии [57]. Такой синергетический подход обеспечивает повышенную эффективность при профилактике и лечении расстройств, связанных с употреблением ПАВ [57, 65]

Одним наиболее распространенных генов, включающийся в панели для исследования, является ген DRD2 (дофаминовый рецептор 2 типа) и его полиморфизм rs1800497 (также известный как TaqIA). Этот ген играет ключевую роль в дофаминергической системе мозга, которая регулирует мотивацию, вознаграждение, двигательные функции и когнитивные процессы. Полиморфизм rs1800497 расположен не в самом гене DRD2, а в соседнем гене, содержащем повторы анкирина и домен киназы 1, но он ассоциирован с изменениями плотности дофаминовых рецепторов D2 в мозге [14, 16, 17, 76, 100]. В исследованиях касаемых аддикций и

риска зависимости носители аллеля A1 (генотипы A1/A1 или A1/A2) чаще демонстрировали повышенный риск алкогольной зависимости и более тяжелых ее форм [14, 17, 34, 83, 183]. У потребителей кокаина и опиоидов аллель A1 встречался соответственно у 50,9% и 48% против 16–25% в популяции, причём у A1-носителей наблюдали более раннее начало употребления и выраженное патологическое влечение [111]. У подростков аллель A1 требовал меньшего числа неблагоприятных социальных факторов для развития злоупотребления ПАВ [111]. Более того, многие исследования предполагают, что аллель A1 проявляет доминантный эффект, когда наличие хотя бы одного A1-аллеля (A1/A1 или A1/A2) достаточно для изменения фенотипа [16, 192]. В большинстве популяций (особенно европейских) минорный аллель A1 имеет частоту ~20–30%, что делает генотип A1/A1 относительно редким (5–10% выборки) [142]. При ограниченном размере выборки разделение на три группы (A1/A1, A1/A2, A2/A2) приводит к снижению статистической мощности из-за малого числа носителей A1/A1. Объединение A1-носителей (A1/A1 + A1/A2) позволяет увеличить мощность анализа, минимизируя ошибку II типа (пропуск реальных эффектов). Мета-анализ 40 исследований подтвердил, что объединение A1-носителей повышает воспроизводимость результатов в изучении алкоголизма (отношение шансов (ОШ) = 1.34, 95% ДИ: 1.12–1.60) [183]. Систематический обзор по шизофрении рекомендовал объединять A1/A1 + A1/A2 для анализа связи с негативными симптомами [121]. Однако в некоторых других научных работах справедливо выявляют градиент риска и предполагается определенная дозозависимость, когда вариант с двумя аллелями A1 соотносится с большим риском, чем с одним аллелем A1, и тем более, чем когда данный аллель отсутствует в генотипе (A1/A1 > A1/A2 > A2/A2). Помимо этого, анализируются возможные различия между генотипами A1/A1 и A1/A2, которые могут маскироваться в предыдущей модели статистического анализа [57, 175]. Также стоит отметить, что в части исследований сообщается, что влияние rs1800497 на фенотипы обычно слабое (часто объясняет менее 1% вариативности), так как признаки скорее зависят от множества генов и среды [14, 192].

Ген SLC6A4 кодирует белок-транспортер серотонина, который регулирует обратный захват серотонина из синаптической щели в пресинаптические нейроны. Полиморфизм переменного числа tandemных повторов (variable number tandem repeat, VNTR) в промоторной области гена влияет на уровень экспрессии транспортера [77]. Основными аллелями данного гена являются S-аллель (Short; 14 повторов) и L-аллель (Long; 16 повторов) с высокой экспрессией [14, 100]. В научной литературе короткий аллель (S) ассоциирован с пониженной экспрессией, что нарушает серотонинергическую передачу и повышает уязвимость к стрессу, импульсивности и аддикциям. К примеру, Носители короткого аллеля (S) демонстрируют повышенную уязвимость к депрессии при стрессе [140]. В публикациях по наркологии S/S генотип связан с повышенной частотой употребления алкоголя, героина и метамфетаминов [82, 191], более того

обращает на себя факт того, что в целом S-аллель ассоциирован с более тяжелыми формами зависимости, рецидивами и импульсивным поведением [191]. В рамках исследований данного гена в научных публикациях превалирует доминантная модель (S/S + S/L vs L/L) анализа, где считается, что S-аллель проявляет рецессивный эффект, но даже одна копия S приводит к снижению экспрессии серотонинового транспортера, что в свою очередь ассоциировано с поведенческими особенностями и психическими нарушениями [67, 187]. Эпидемиологически обосновано объединение данных генотипов в связи с тем, что частота S/S генотипа в популяции низка (например, 10-20% в европейских выборках), и это в свою очередь увеличивает мощность статистического анализа, снижая риск ошибки II типа [44]. С точки зрения научной литературы есть доказательства, что S/S + S/L ассоциированы с ранним началом употребления ПАВ и рецидивами заболевания [53]. Другой моделью расчетов является аддитивная модель статистического анализа генотипов (S/S vs S/L vs L/L). Данная модель используется тогда, когда планируется оценить дозозависимый эффект S-аллеля, в работах встречаются выводы, что градиент риска S/S > S/L > L/L характерен для раннего начала алкоголизма [54]. Однако существуют и противоположные доказательства, где показано, что эффект зачастую нелинейный и значительная роль отводится взаимодействию с другими генами и средой [82].

Ген дофамин-β-гидроксилазы (DBH) кодирует ключевой фермент в биосинтезе катехоламинов, который катализирует превращение дофамина в норэпинефрин в норадренергических нервных окончаниях центральной и периферической нервной системы. DBH является конечным ферментом в биосинтезе норэпинефрина, играя фундаментальную роль в нейромедиаторных системах [123, 184, 200]. Изменения в активности DBH или его генетические варианты вовлечены в патофизиологию неврологических и психиатрических заболеваний, включая депрессию, шизофрению, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера [69]. В области наркологии, исследования показывают, что полиморфизмы гена DBH ассоциированы с повышенным риском развития алкогольной зависимости, героиновой наркомании и, как показывают более поздние исследования, особенно зависимости от синтетических наркотиков. Генетические вариации DBH связаны не только с самой предрасположенностью к зависимости, но и могут влиять на конкретные клинико-патологические характеристики течения заболевания, особенно у потребителей синтетических наркотиков [8, 18, 20, 57].

Ген триптофангидроксилаза-2 (TRH2) играет ключевую роль в синтезе серотонина в центральной нервной системе. В отличие от TRH1, который экспрессируется преимущественно в периферических тканях, TRH2 экспрессируется почти исключительно в нейронах головного мозга. TRH2 определяет уровень синтеза серотонина в мозге, влияя на поведение, эмоциональные реакции и стрессоустойчивость [100, 115, 165]. Его функциональные полиморфизмы, ведущие к снижению синтеза серотонина, ассоциируются с повышенным риском развития психических

расстройств (депрессия, тревога, импульсивность), которые являются значимыми факторами уязвимости для возникновения и течения наркологических заболеваний [91, 115]. TRH2 показал значимую ассоциацию с алкогольной зависимостью, особенно в азиатских популяциях. Также подчеркивалась роль этого гена в коморбидности алкоголизма и депрессии/суицидальности [146, 193].

На основании анализа современной научной литературы, представленного в настоящей главе, можно заключить, что проблема формирования наркологических расстройств у подростков, связанных с употреблением психоактивных веществ, представляет собой сложный мультидисциплинарный вызов для систем здравоохранения и общества в целом. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тревожных тенденциях, включая рост потребления новых психоактивных веществ, синтетических катинонов и полинаркомании при сохраняющейся распространенности традиционных ПАВ. Особую озабоченность вызывает высокая коморбидность наркологических расстройств с психической патологией подросткового возраста (аффективными, тревожными, экстернализирующими расстройствами), что значительно утяжеляет клиническую картину, затрудняет диагностику и ухудшает прогноз. Современные представления о патогенезе указывают на комплексное взаимодействие генетических predispositions (полиморфизмы генов дофаминергической и серотонинергической систем), нейробиологических факторов (особенности развития центральной нервной системы в пубертате), психологических особенностей (акцентуации характера, мотивационные модели) и социально-средовых детерминант (семейный анамнез, стресс, доступность ПАВ). Причем существующие методы ранней диагностики и профилактики демонстрируют ограниченную эффективность, а данные о роли конкретных генетических маркеров остаются противоречивыми и недостаточно изученными именно в подростковой популяции, особенно в условиях коморбидной психической патологии. Указанные обстоятельства диктуют необходимость дальнейших углубленных исследований с применением интегративного подхода, объединяющего клинико-психопатологический, психометрический и молекулярно-генетический методы. Получение новых знаний в этой области является фундаментальной основой для разработки персонализированных стратегий профилактики, раннего выявления и дифференцированных лечебно-реабилитационных программ, направленных на снижение наркологической заболеваемости среди несовершеннолетних. Последующее эмпирическое исследование, представленное в данной работе, направлено на решение этих актуальных задач.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материал исследования

В данном исследовании предметом изучения являлись пациенты подросткового возраста, поступившие в плановом порядке в отделение амбулаторной медицинской реабилитации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» (далее - ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ») с наркологическим диагнозом «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Пагубное употребление. (F1x.1)» или «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости (СЗ). В настоящее время воздержание. (F1x.2)» [27, 43] или проходящие обследование с подозрением на наркологическое заболевание. В диссертационное исследование было включено 188 участников в соответствии с критериями включения / невключения.

**Критерии включения:** мужской и женский пол; возраст от 15 до 18 лет; диагнозы по критериям МКБ-10: Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Пагубное употребление. (F1x.1); Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости. В настоящее время воздержание. (F1x.2); Смешанные расстройства поведения и эмоций (F92); Проблемы, связанные с образом жизни. Употребление алкоголя (Z72.1) [27, 43]; способность участника и/или его законного представителя понять и предоставить информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании.

**Критерии невключения:** врожденные органические поражения головного мозга, включая детский церебральный паралич, наследственного-дегенеративные заболевания, перенесенные тяжелые черепно-мозговые травмы, менингиты и энцефалиты в детском возрасте, доброкачественные и злокачественные опухоли головного мозга [22]; врожденные расстройства интеллекта легкой, средней и глубокой степени (дебильность, имбецильность, идиотия); врожденные отклонения от нормы или генетические аномалии и обусловленные ими пороки развития головного мозга, включая эпилепсию с детского возраста; детский тип шизофрении.

Диагноз «Пагубное (с вредными последствиями) употребление» и «Синдром зависимости» [43] устанавливался врачом-психиатром-наркологом в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. С учетом специфики возрастного контингента пациентов и свойственного данной группе пациентов хаотичного приема ПАВ, шифром «F19» кодировались следующие состояния: «F19.1» Пагубное (с вредными последствиями) употребление нескольких ПАВ, когда употребление одного ПАВ сочеталось с употреблением

других ПАВ, (включая лекарственные препараты, с риском формирования зависимости) [11] для усиления и разнообразия желаемого наркотического эффекта, снятие нежелательных реакций от предыдущего употребления или при невозможности употребить предпочитаемое ПАВ; «F19.2» Синдром зависимости от нескольких ПАВ – когда пациент употреблял более одного вида ПАВ в одно время или попеременно при факте существования диагностических критериев, свойственных синдрому зависимости (синдром отмены, синдрома патологического влечения, динамика толерантности и т.д.), к каждому из принимаемых ПАВ [4, 11].

Диагноз «Смешанные расстройства поведения и эмоций (F92)» [43] устанавливался в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 комиссией врачей-психиатров в психиатрическом стационаре или при постановке на наблюдение в психо-неврологическом диспансере при наличии комплекса стойко агрессивного, диссоциального или вызывающего поведения с явными и заметными симптомами депрессии, тревоги или другими эмоциональными нарушениями, тяжесть которых была достаточной для того, чтобы одновременно выполнялись критерии как расстройств поведения детского возраста (F91.x), так и эмоциональных расстройств детского возраста (F93.x) или характерных для зрелого возраста невротических расстройств (F40 - F49) или расстройств настроения (F30 - F39) [1, 43].

Диагноз «Проблемы, связанные с образом жизни. Употребление алкоголя (Z72.1)» [43] устанавливался подросткам врачом-психиатром-наркологом в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10, в рамках медицинского обследования при подозрении на наркологическое заболевание. Диагноз подтверждал отсутствие признаков и критериев наркологического заболевания в ходе клинического, патопсихологического и лабораторного обследования.

## 2.2. Характеристика общей выборки пациентов

Анализ медико-биологических и социально-демографических характеристик пациентов, включенных в исследование, выявил следующие основные показатели.

Средний возраст 188-ми участников исследования составил  $16,3 \pm 0,73$  лет, из которых 50% женщины ( $n=94$ , возраст  $16,21 \pm 0,81$  лет) и 50% мужчины ( $n=94$ , возраст  $16,39 \pm 0,74$  лет).

Большинство пациентов из общей выборки - 63,3% ( $n=119$ ), имели отягощенную наследственность по наркологическим и психическим заболеваниям (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 — Частота наследственной отягощенности в общей выборке

Наследственность	Количество пациентов, абс (%)
Отягощена по наркологическому и психическому заболеванию	119 (63,3)
Не отягощена по наркологическому и психическому заболеванию	69 (36,7)
Всего:	188 (100)

В семье, состоящей из одного ребенка, росли 31,4% детей (n=59), с братом или сестрой росли 41,5% участников исследования (n=78), многодетные семьи составили 27,1% (n=51) (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 - Количество детей в семье

Количество детей в семье:	Количество пациентов, абс (%)
Семья, состоящая из одного ребенка	59 (31,4)
Семья, состоящая из двух детей	78 (41,5)
Многодетная семья (трое и более детей)	51 (27,1)
Всего:	188 (100)

Большинство пациентов из общей выборки посещало детское дошкольное учреждение (ДДУ) - 88,8% (n=167) (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 - Социализация в раннем детском возрасте

Социализация в раннем детском возрасте	Количество пациентов, абс (%)
ДДУ посещало	167 (88,8)
ДДУ не посещало	21 (11,2)
Всего:	188 (100)

Все участники исследования проходили обучение в образовательном учреждении. До момента начала употребления алкоголя или других ПАВ на «отлично и хорошо» училось 34,6% (n=65) детей, 47,9% (n=90) имели среднюю успеваемость; 17,6% (n=33) имели «неудовлетворительной» успеваемости, дублировании классов или были переведены учиться в специальное (коррекционное) образовательное учреждение в связи с неуспеваемостью в общеобразовательной школе (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Успеваемость до начала употребления ПАВ

Успеваемость до начала употребления ПАВ:	Количество пациентов, абс (%)
отлично и хорошо	65 (34,6)
удовлетворительно	90 (47,9)
неудовлетворительно и/или дублирование класса	33 (17,6)
Всего:	188 (100)

Полные семьи (два родителя и дети) составили 31,4% (n=59), в неполной семье или в детском доме воспитывалось 68,6% (n=129) участников исследования (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Воспитание

Воспитание	Количество пациентов, абс (%)
В полной семье	59 (31,4)
В неполной семье	129 (68,6)
Всего:	188 (100)

В общей выборке участников исследования диагнозы распределились согласно представленной Таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Диагнозы участников исследования

Диагноз по МКБ-10	Количество пациентов, абс (%)
F10.1 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением алкоголя. Пагубное (с вредными последствиями) употребление	27 (14,4)
F19.1 Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ. Пагубное (с вредными последствиями) употребление	49 (26,1)
F19.2 Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ. Синдром зависимости. В настоящее время воздержание.	68 (36,2)
Z72.1 Проблемы, связанные с образом жизни. Употребление алкоголя	44 (23,4)
Всего:	188 (100)

### 2.3. Дизайн и описание хода исследования

Исследование являлось сравнительным, кросс-секционным (поперечным). Набор пациентов производился с июня 2021 – по май 2023 года, скрининговое обследование было проведено 203 участникам, из них в диссертационное исследование вошло 188.

В зависимости от наличия наркологического расстройства участники были разделены на 2 группы: 144 пациента - основная группа, с наркологическим расстройством и 44 человека не имели наркологического заболевания - группа контроля (ГК). Структурная схема распределения участников исследования представлена на Рисунке 2.1.

Пациенты основной группы имели верифицированный наркологический диагноз «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Пагубное употребление. (F1x.1); Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Синдром

зависимости. В настоящее время воздержание. (F1x.2)» [43] и состояли на наблюдении в наркологическом диспансере (НД).

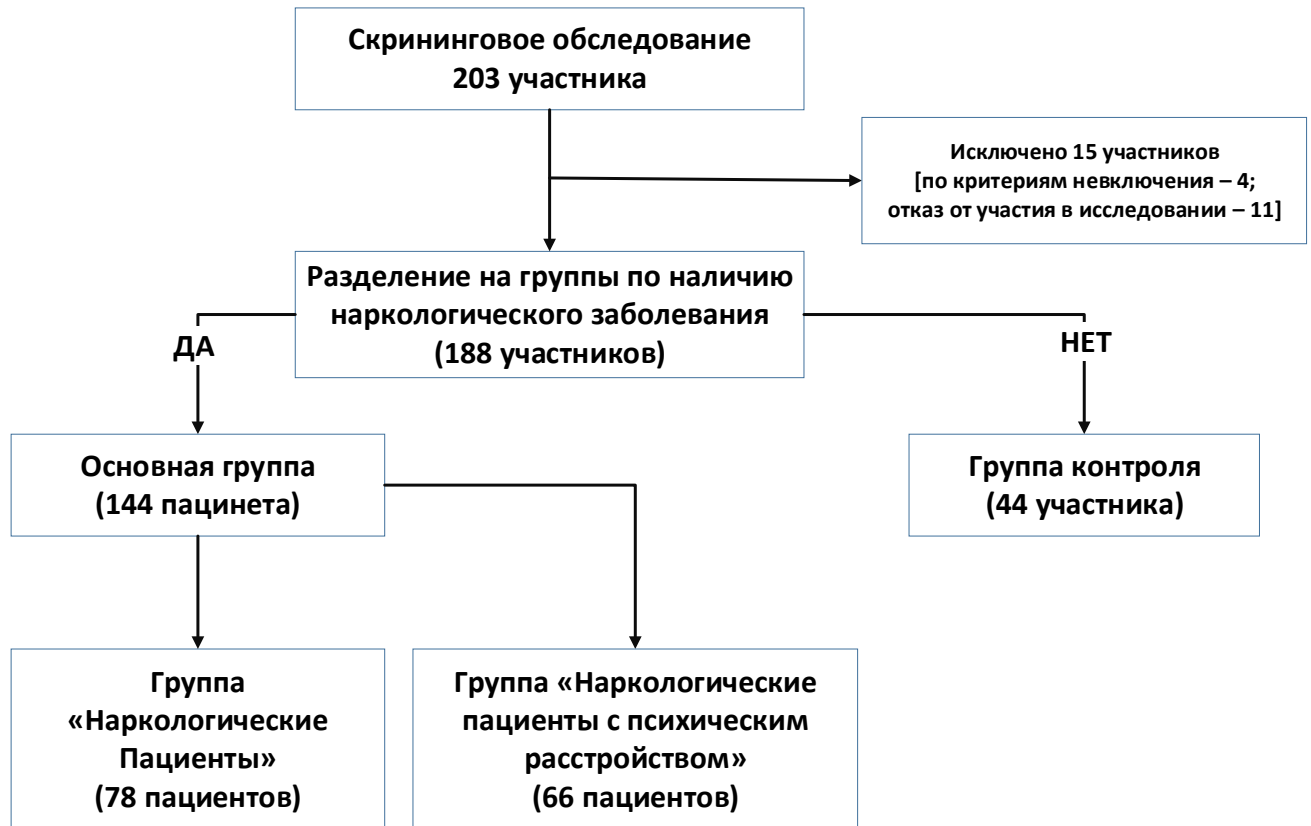


Рисунок 2.1 - Распределение участников исследования

Из 144 пациентов основной группы, помимо наблюдения в НД, 66 пациентов находились на наблюдении в психоневрологическом диспансере, имели верифицированный психиатрический диагноз «Смешанные расстройства поведения и эмоций».

Основная группа пациентов была разделена на две группы: первая включала в себя пациентов без коморбидного психиатрического диагноза, условно названная «наркологические пациенты (НП)»; во вторую вошли пациенты, имеющие коморбидное психическое расстройство, условно определение «наркологические пациенты с психическим расстройством (НП+ПР)».

Основная группа 1 (НП) включала в себя 78 пациентов с наркологическим диагнозом «Пагубное употребление или Синдром зависимости» без коморбидного психического заболевания.

Основная группа 2 (НП+ПР) включала в себя 66 пациентов с наркологическим диагнозом «Пагубное употребление или Синдром зависимости» с сопутствующим коморбидным диагнозом «Смешанные расстройства поведения и эмоций». Включение в МКБ-10 подрубрики, описывающей смешанные расстройства поведения и эмоций у детей и подростков, обусловлено её значимостью для выявления причин заболевания, планировании лечения и стандартизации

классификационных подходов. Исходя из этого в исследовании группа НП+ПР с коморбидным диагнозом «Смешанные расстройства поведения и эмоций (F92)» подразумевалось включение диагнозов «Депрессивное расстройство поведения (F92.0)» и «Другие смешанные расстройства поведения и эмоций (F92.8)».

Все 144 пациента проходили реабилитационную программу в наркологическом диспансере с учетом стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Всем пациентам были проведены рутинные лабораторные исследования (биохимический, клинический анализы крови, клинический анализ мочи). При необходимости больным предоставлялись консультации и лечение других специалистов (врача-педиатра, врача-психиатра) [38].

В группу контроля было включено 44 условно-здоровых участников, обратившихся к врачу-психиатру-наркологу в рамках медицинского осмотра и обследования при подозрении на заболевание или патологическое состояние. Данным пациентам выставлялся диагноз «Проблемы, связанные с образом жизни. Употребление алкоголя (Z72.1)» в двух случаях:

- при самостоятельном обращении пациента или его законного представителя, заподозривавшего подростка в употреблении алкоголя
- при запросе социальной службы (комиссии по делам несовершеннолетних (КДН) или отдела полиции по делам несовершеннолетних) после подтвержденного факта употребления алкоголя, приведшего пациента к обращению за медицинской помощью («T51.0 Токсическое действие этанола. Легкой степени тяжести») [43] или наложении штрафа за административное правонарушение по статье 20.22, за распитие алкогольной продукции несовершеннолетним [21].

Диагнозы участников исследования и их количество после распределения в группы представлены в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 - Диагнозы исследуемых групп

Диагноз по МКБ-10	Группы исследования		
	Группа контроля (ГК) Количество, абс (%)	Основная группа 1 (НП) Количество, абс (%)	Основная группа 2 (НП+ПР) Количество, абс (%)
F10.1	0 (0,0)	9 (11,5)	18 (27,3)
F19.1 "Н"	0 (0,0)	29 (37,2)	20 (30,3)
F19.2 "Н"	0 (0,0)	40 (51,3)	28 (42,4)
Z72.1	44 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего:	44 (100,0)	78 (100,0)	66 (100,0)

Экспериментальная часть исследования включала три этапа:

Первый этап: сравнительный анализ клинико-психопатологических характеристик наркологического заболевания в исследуемых группах.

Второй этап: анализ ассоциаций генетических вариаций, оказывающих влияние на развитие расстройств, связанных с употреблением ПАВ, в подростковом возрасте.

Третий этап: формулировка практических рекомендаций по совершенствованию лечебно-реабилитационного процесса для подростков с наркологической патологией на основе собранного материала.

В соответствии с этапами разработан дизайн исследования (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 Дизайн исследования

Исследование включало три визита.

На первом визите пациента (в день поступления) все подростки проходили тестирование, подтверждающее трезвость и первичный осмотра врача психиатра-нарколога (диссертанта) со сбором жалоб, подробного анамнеза заболевания и жизни, описание соматического, неврологического и психического статусов, с внесением данных в индивидуальную карту пациента. Также проводилось патопсихологическое исследование при участии клинического психолога (с использованием стандартизированных шкал оценки внимания, концентрации, памяти, мышления, самооценки) и консультация врача-психиатра для подтверждения психиатрического диагноза.

На втором визите (не позднее 7-х суток от начала исследования) проводился повторный осмотр, включающий в себя структурированный опрос в соответствии с протоколом исследования и использованием адаптированных опросников и шкал для определенного вида расстройств. А также производился забор биологической жидкости (из образцов слюны пациентов, содержащей клетки буккального эпителия слизистой ротовой полости) для направления на молекулярно-генетическое исследование.

Повторный осмотра пациента в амбулаторно-плановом порядке суммарно не менее 5 встреч с пациентом (не реже 1 раза в неделю) и не менее 1 встречи с его ближайшим окружением, суммарной продолжительностью работы с одним пациентом не менее 3 ч.

Третьим визитом считалось выбывание пациента из реабилитационной программы по окончании (1-3 месяц наблюдения), с контрольным проведением контроля трезвости и патопсихологического заключения клинического психолога.

Подробный график визитов пациента представлен в Приложении А.

## 2.4. Методы исследования

Решение исследовательских задач осуществлялось посредством комплекса методов — клинического, молекулярно-генетического и статистического.

Клиническая часть исследования базировалась на структурированном сборе информации посредством авторской регистрационной карты. В неё заносились сведения о наследственности, возрасте, социально-демографическом положении, образовании, а также о текущей семейной и учебной обстановке каждого обследуемого. Анкета формирования наркологического заболевания была составлена на базе методических рекомендаций, утвержденных на заседании научного совета по наркологии Российской академии медицинских наук и адаптирована под формат исследования [33]. Полученные данные отражали анамнестические сведения количества употребления ПАВ и динамики формирования заболевания. В том числе потребление никотина, частоту употребления алкоголя, наличие и частоту употребления различных ПАВ, а также сочетанное употребление алкогольных продукции и наркотических и психотропных веществ.

Контроль трезвости предполагал:

- проведение экспресс-анализа мочи с помощью иммунохроматографических тест-систем для выявления этилглюкуронида, являющегося прямым метаболитом этанола и наркотических, психотропных средств и их метаболитов: амфетамин, барбитураты, бензодиазепины, кокаин, катиноны, метамфетамин, метадон, опиатов, фенциклидин, каннабиноиды с отрицательным результатом.

- количественное определение в сыворотке крови уровня карбогидрат-дефицитного трансферрина, проведенное в течение месяца до обследования, с получением значений менее 1,3%, что указывает на отсутствие признаков хронического злоупотребления алкоголем

Для объективной верификации и анализа психопатологических расстройств был применён комплекс стандартизированных психометрических инструментов. Подробное описание методик и шкал, примененных в исследовании, представлено в приложении А.

1) Mini-International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents - MINI Kid (Краткое международное нейропсихиатрическое интервью для детей и подростков) [11, 28, 47].

2) Тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) [28, 32, 42].

3) Тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением наркотиков DUDIT (The Drug Use Disorders Identification Test) [30, 42, 186].

4) Оценка степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема) [28, 42, 185].

5) Исследование самооценки по методике Дембо-Рубинштейн в модификации Прихожан А.М. [5, 41, 51].

6) Методика «Таблицы Шульте» [5, 29, 46, 48].

7) Методика изучения мотивов употребления ПАВ (Авторский опросник И.В. Аксючица) [2].

Динамическое наблюдение за пациентами в рамках плановых амбулаторных осмотров предусматривало структурированное клиническое интервью. Оно было сфокусировано на сборе информации о давности и возрасте манифестации обоих расстройств, их феноменологии, связи симптоматики с употреблением ПАВ, особенностях декомпенсаций, структуре и интенсивности ключевых синдромов. Также оценивались ремиссии (как спонтанные, так и достигнутые лечением), характер начального и позднего восстановительного периода и общая эффективность реабилитационных мероприятий.

### **Молекулярно-генетический метод**

Определение генотипов выполнено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием аллель-специфичных зондов (Real-time PCR).

ДНК выделяли из клеток буккального эпителия слизистой ротовой полости из образцов слюны пациентов. Для выделения использовали наборы на магнитных частицах «М-Сорб» компании «Синтол». Выделенная ДНК хранилась в буфере из набора «М-Сорб» при +4°C при кратковременном (до 10 дней) и при -20°C при долговременном (до 1 года) хранении.

В процессе генотипирования исследовались полиморфизмы двух типов: полиморфизмы с переменным числом tandemных повторов (variable number tandem repeat - VNTR) генов SLC6A4

и SLC6A3 и однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism - SNP): COMT (rs4680), HTR2A (rs6311), DRD2 (rs1800497), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625).

Подготовка к ПЦР для всех полиморфизмов проводилась одинаково. Реакционная смесь объемом 15 мкл содержала 4.0 mM хлорида магния, 100 нг ДНК, 200 мкМ дезоксинуклеозидтрифосфатов, 10 пмоль каждого из пары праймеров (прямого и обратного), 0.05 ед. Taq-полимеразы с горячим стартом в 10x буфере для Taq-полимеразы с горячим стартом.

Для проведения ПЦР использовались амплификаторы «Eppendorf Mastercycler». ПЦР для разных групп полиморфизмов проводилась при двух разных режимах. Режим для группы полиморфизма VNTR включал в себя однократную предварительную денатурацию 94.0°C – 3 мин. Далее 30 циклов: денатурация 94.0°C – 30 сек, отжиг 63.0°C – 1 мин, элонгация 75.0°C – 1 мин. В окончании однократно проводилась финальная элонгация 75.0°C – 3 мин. Режим для группы SNP полиморфизмов начинался также с однократной предварительной денатурации 94.0°C – 3 мин. Далее 30 циклов: денатурация 94.0°C – 30 сек, отжиг 60.0°C – 1 мин, элонгация 72.0°C – 1 мин. И в заключении однократно: финальная элонгация 72.0°C – 3 мин.

Для группы SNP полиморфизмов проводилась гидролизация рестриктазами (производитель «Синтол»). К 9 мкл ПЦР продукта добавляли 1 мкл буфера, который поставлялся в комплекте к рестриктазам. Проведение рестрикции шло в соответствии с указанными данными в Таблице 2.8 в течение 1 часа.

Таблица 2.8 - Условия проведения рестрикции

Название гена	Название рестриктазы	Количество рестриктазы, мкл	Количество смеси буфера и ПЦР продукта, мкл	Температура, °C
DRD2 (rs1800497)	Taq I	0.2	10	65°C
DBH (rs2519152)	Taq I	0.2	10	65°C
TPH2 (rs4570625)	Acs I	0.2	10	50°C
HTR2A (rs6311)	Msp I	0.2	10	37°C
COMT (rs4680)	Fat I	0.3	10	55°C

Далее к ПЦР продуктам добавляли смесь 50% глицерина с растворенным ксиленианолом. Полученную смесь и молекулярную лестницу М-100 («Синтол») вносили в 2%-й агарозный гель, содержащий 0,005% бромистого димидия. Электрофорез проводили в камерах электрофореза «Helicon», с источниками постоянного тока «Эльф-8». Процесс электрофореза проводился в течение 1 ч 10 минут. После электрофореза агарозный гель фотографировали в трансиллюминаторе «BioRad».

Группу полиморфизмов VNTR идентифицировали по длине фрагментов, относительно молекулярной лестницы. Группу SNP полиморфизмов идентифицировали попарно. Дорожку с ПЦР продуктом после рестрикции сравнивали с ПЦР продуктом, где рестрикция не проводилась.

### **Методы статистической обработки данных**

Объём анализируемой в исследовании выборки составил 188 наблюдений. Расчёт репрезентативного размера выборки выполнен с помощью программного обеспечения Power and Sample Size Calculations, версия 3.0.43 [144]. Статистическая мощность выборки в данном исследовании является достаточной для решения поставленных задач благодаря адекватному объёму включённых участников и правильному подбору методов анализа. Применяемые статистические методы, включая проверку нормальности распределения, использование параметрических и непараметрических критериев, а также расчёт доверительных интервалов и коэффициентов ассоциации, соответствуют современным стандартам и адекватны для анализа данных данного типа. При определении необходимого объёма выборки учитывались следующие параметры: уровень статистической значимости ( $\alpha = 0,05$ ), желаемая мощность теста ( $1 - \beta = 0,80$ , что соответствует 80%), а также ожидаемые различия между сравниваемыми группами по основным клиническим и генетическим показателям. Ожидаемый размер эффекта определялся на основании данных литературы и предварительных исследований.

Объём выборки, включённой в исследование, составил 188 подростков, дифференцированных на основные группы и группу контроля. Репрезентативность выборки обеспечивалась сходством по возрастным, клинико-психопатологическим и социально-демографическим признакам. Каждый случай характеризовался 84 переменными (17 количественных и 67 категориальных). При анализе молекулярно-генетических данных применялись две модели сравнения — доминантная и аддитивная. Распределение участников по подгруппам для генетического анализа проводилось в зависимости от аллельных вариантов генов SLC6A4 (VNTR), SLC6A3 (VNTR), COMT (rs4680), HTR2A (rs6311), DRD2 (rs1800497), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625). Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с использованием методов описательной и сравнительной статистики.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v.4.8.5 (разработчик - © ООО «Статтех», Россия). Программа включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022) [52]. Описание категориальных данных включало абсолютные частоты и проценты, для которых были вычислены 95% доверительные интервалы по методу Клоппера-Пирсона. Нормальность распределения количественных переменных проверялась критерием Шапиро-Уилка (в группах менее 50 человек) или критерием Колмогорова-Смирнова (в группах от 50 человек). При

отсутствии нормального распределения количественные данные описывались медианой (Me) и квартилями (Q1–Q3). Сравнение двух групп по таким показателям выполнялось U-критерием Манна-Уитни, трёх и более групп — критерием Краскела-Уоллиса с апостериорным анализом по Данну (поправка Холма). Сравнение процентных соотношений в четырёхпольных таблицах проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона (при ожидаемых частотах  $>10$ ) либо точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах  $\leq 10$ ); мера эффекта оценивалась через отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Для анализа многопольных таблиц применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона с последующими апостериорными сравнениями с поправкой Холма. Прогностическая модель зависимости количественного признака от факторов строилась методом линейной регрессии; качество модели оценивалось коэффициентом детерминации  $R^2$ . Уровень статистической значимости был установлен на значении  $p\text{-value} < 0,05$ .

Методология статистической валидации порогов интегральной шкалы генетического риска (ИШГР) была выполнена в среде R4.3.1 (IDE R-Studio 2023.06) с применением пакетов tidyverse, pROC, caret, boot и psych. Определение кандидатных «узлов»: эмпирическое распределение Z-показателя делилось на квартильные точки (Q1, Q2, Q3) и 90-й перцентиль (P90). ROC-оптимизация порогов: для каждого кандидатного порога строилась ROC-кривая бинарного события вычисляемого параметра. Расчёт чувствительности (Se), специфичности (Sp) и площади под кривой (AUC) осуществлялся непараметрическим методом ДеЛонга; 95% CI определялись bootstrap-процедурой (bootstrap = 2000). Критерии приёмлемости - индекс Юдена.

## 2.5. Этические аспекты исследования

Исследование имеет гуманистическую цель, при которой благополучие человека является высшим приоритетом. До включения в исследование каждый пациент и его законные представители получали полную информацию в устной и письменной форме о его целях, методике, потенциальных преимуществах и возможных рисках. Для каждого потенциального участника индивидуально оценивалось соотношение вероятного вреда и потенциальной терапевтической или диагностической пользы. Участников также информировали о добровольности участия, праве отказаться от него на любом этапе без ущерба для качества предоставляемой медицинской помощи. Во всех случаях письменное информированное согласие было получено до начала любых исследовательских процедур. Работа с полученными данными велась с соблюдением режима конфиденциальности. Участникам и законным представителям было сообщено о планируемой компьютерной обработке и возможностях обезличенной публикации результатов (например, в научных докладах и публикациях). Все меры по защите персональных данных были выполнены.

Диссертационная работа осуществлялась с соблюдением этических стандартов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (версия 2013 года, принятая в Форталезе) и в рамках требований законодательства Российской Федерации. Проведение диссертационного исследования было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (заключение №04-21 от 12.05.2021 года).

### ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ НАРКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

#### 3.1. Отличия наследственной отягощенности, раннего развития и социально-демографических показателей между группами

Анализ наследственной отягощённости учитывал общий семейный анамнез как по наркологическим, так и по психиатрическим заболеваниям, причем отягощённость наркологическими заболеваниями преобладала над отягощённостью психическими расстройствами. Были выявлены статистически значимые различия при сравнении основных групп от группы контроля. Наследственная отягощенность у пациентов группы НП составила 76,9%, у пациентов группы НП+ПР 75,8%, против 20,5% у подростков в контрольной группе ( $p$ -value<0,001) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Наследственная отягощенность

Наследственность	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Отягощена	9 (20,5)	60 (76,9)	50 (75,8)	< 0,001 p <sub>ГК-НП</sub> < 0,001 p <sub>ГК-НП+ПР</sub> < 0,001
Не отягощена	35 (79,5)	18 (23,1)	16 (24,2)	
Всего	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Выявлены особенности раннего развития и другие социально-демографические различия между группами. В основной группе НП подавляющее большинство подростков воспитывалось в неполной семье (80,8%), что статистически значимо различалось от группы контроля (50%) ( $p$ -value<sub>ГК-НП</sub> = 0,001), но не отличалось от группы НП+ПР (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 - Полноценность семьи

Семья	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Полная	22 (50,0)	15 (19,2)	22 (33,3)	0,002 p <sub>ГК-НП</sub> = 0,001
Неполная	22 (50,0)	63 (80,8)	44 (66,7)	
Всего	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

При анализе показателя успеваемости в школе до употребления ПАВ были выявлены различия между группами. В основной группе НП успеваемость чаще всего характеризовалась оценкой «удовлетворительно» (69,2%). В основной группе 2 (НП+ПР) успеваемость подростков

распределялась в сопоставимых пропорциях: «отлично и хорошо» (30,3%), «удовлетворительно» (42,4%), «неудовлетворительно» (27,3%). Различия статистически значимы ( $p$ -value  $_{\text{НП-НП+ПР}} = 0,003$ ). В группе контроля подростки достоверно чаще по учились на «отлично или хорошо» (81,8 %,  $p$ -value $<0,001$ ) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Успеваемость в школе

Успеваемость в школе	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Отлично и хорошо	36 (81,8)	9 (11,5)	20 (30,3)	< 0,001 $p_{\text{ГК-НП}} < 0,001$ $p_{\text{ГК-НП+ПР}} < 0,001$ $p_{\text{НП-НП+ПР}} = 0,003$
Удовлетворительно	8 (18,2)	54 (69,2)	28 (42,4)	
Неудовлетворительно и дублирование класса	0 (0,0)	15 (19,2)	18 (27,3)	
Всего	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Подростки, состоящие на внутришкольном учете или в различных социальных службах и организациях до обращения за наркологической помощью в основных группах (НП) и (НП+ПР) составили 50% и 45,5% соответственно, в группе контроля таких пациентов не было, это свидетельствует достоверных отличиях основных групп от контрольной группы ( $p < 0,001$ ). (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Социальное наблюдение

Социальное наблюдение до обращения в наркологию	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Не было	44 (100,0)	39 (50,0)	36 (54,5)	< 0,001 $p_{\text{ГК-НП}} < 0,001$ $p_{\text{ГК-НП+ПР}} < 0,001$
Внутришкольный учет, учет в КДН или полиции	0 (0,0)	39 (50,0)	30 (45,5)	
Всего	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Акцентуации характера или расстройство личности является важным предиктором становления аддиктивного поведения, в связи с чем была проведена оценка характерологических особенностей подростков. Существенные различия были выявлены между всеми тремя группами. В основной группе НП преобладали пациенты с истерическими (25,6%), возбудимыми (23,1%) или неустойчивыми (20,5%) чертами характера; характера; в группе 2 (НП+ПР) преобладали психастеническая (34,8%) и неустойчивая (28,8%) акцентуации ( $p$ -value $_{\text{НП-НП+ПР}} < 0,001$ ). В группе контроля преобладали подростки без выраженной акцентуации в характере (38,6%,  $p$ -value $<0,001$ ) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Акцентуация характера

Акцентуация характера	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Без акцентуации	17 (38,6)	4 (5,1)	0 (0,0)	< 0,001 r <sub>ГК-НП</sub> < 0,001 r <sub>ГК-НП+ПР</sub> < 0,001 r <sub>НП-НП+ПР</sub> < 0,001
Истерический	4 (9,1)	20 (25,6)	6 (9,1)	
Шизоидный	6 (13,6)	10 (12,8)	11 (16,7)	
Психастенический	11 (25,0)	10 (12,8)	23 (34,8)	
Возбудимый	1 (2,3)	18 (23,1)	7 (10,6)	
Неустойчивый	5 (11,4)	16 (20,5)	19 (28,8)	
Всего	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

При анализе показателей: уровень образования родителей, структура семьи (включая количество детей и порядок рождения), факторы личного развития и занятости (отставание в физическом развитии, посещение детского сада, полученное образование, наличие подработки) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таким образом, в группах 1 (НП) и 2 (НП+ПР) несовершеннолетние чаще имели отягощенную наследственность, были выходцами из неполных семей, в половине случаев до начала употребления ПАВ уже состояли на наблюдении у социальных служб, имели более низкую успеваемость в сравнении с группой контроля. В группе НП преобладали пациенты с истерическими, возбудимыми или неустойчивыми чертами характера, в группе НП+ПР преобладали подростки с психастеническими чертами характера. В группе контроля большинство подростков не имело акцентуаций. Результаты приведенных сравнений статистически достоверны.

### 3.2. Факторы риска формирования наркологического заболевания

Для выявления ключевых факторов риска по формированию наркологического заболевания в подростковом возрасте в исследовании была проведена комплексная оценка по широкому спектру параметров, включая поведенческие аспекты (уровень информированности о ПАВ, возраст первой пробы алкоголя, мотивы употребления, склонность к риску, психологическое благополучие), так и характеристики микросоциума (стиль семейного воспитания, наличие зависимостей в окружении, доступность ПАВ, качество социальных связей). Статистически значимая разница была обнаружена для показателей: «Информированность о ПАВ», «Возраст первой пробы алкоголя», «Мотив употребления ПАВ».

Установлены существенные различия в группах о знаниях видов ПАВ, их путях введения и ожидаемых эффектах. Полной информацией о ПАВ в группе НП владели 91,0% пациентов, в группе НП+ПР 86,4%, а среди группы контроля этот показатель был равен 52,3%. (p-value < 0,001) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Информированность о ПАВ

Информированность о ПАВ	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Небольшая	7 (15,9)	0 (0,0)	1 (1,5)	< 0,001 p <sub>ГК-НП</sub> < 0,001 p <sub>ГК-НП+ПР</sub> < 0,001
Частичная	14 (31,8)	7 (9,0)	8 (12,1)	
Полная	23 (52,3)	71 (91,0)	57 (86,4)	
Всего	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Все участники исследования заявляли о пробах алкоголя в течении жизни. Анализ показал, что средний возраст первой пробы алкоголя в основной группе 1 (НП) и в основной группе 2 (НП+ПР) был одинаковым – 12 лет, в группе контроля – 14 лет. Различия статистически значимы (p-value<0,001) (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Возраст первого употребления алкоголя

Группы исследования	Возраст первого употребления алкоголя (полных лет)			p-value
	Медиана (Me)	Квартели Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Количество (n)	
ГК	14	14 – 15	44	< 0,001 p <sub>НП-ГК</sub> < 0,001 p <sub>НП+ПР-ГК</sub> < 0,001
НП	12	11 – 13	78	
НП+ПР	12	12 – 13	66	
Всего:	n=188 (100)			Критерий Краскела–Уоллиса

В исследовании был проанализирован возраст первого употребления ПАВ. Анализ показал, что средний возраст в двух основных группах был одинаков – 13 лет, статистически значимо не различался. В группе контроля подростки не имели проб употребления ПАВ (кроме алкоголя и никотина).

Статистически значимым показателем оказался мотив употребления ПАВ: существенные различия были обнаружены между всеми тремя группами. Более, чем у половины пациентов основной группы НП мотив употребления был гедонистическим – желание получить удовольствие от употребления ПАВ (53,8%), другие виды мотивов были менее значимы, составили 10-12%. В основной группе 2 (НП+ПР) преобладала атактическая мотивации (37,9%), когда употребление ПАВ применяется с целью «ухода от стресса и проблем» и облегчения внутреннего состояния. Другие виды мотивов к употреблению ПАВ составили от 6,1% до 24,2%. В группе контроля пациенты сообщали, что употребляли алкоголь из-за влияния традиций или «давления» со стороны окружения - псевдокультурный (63,6%) и субмиссивный (27,3%) мотив. Различия в приведенных показателях были статистически значимы (p-value<0,001), отражены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Мотив употребления ПАВ

Мотив употребления ПАВ	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Атарактический	1 (2,3)	10 (12,8)	25 (37,9)	$< 0,001$ $r_{ГК - НП} < 0,001$ $r_{ГК - НП+ПР} < 0,001$ $r_{НП - НП+ПР} < 0,001$
Гедонистический	2 (4,5)	42 (53,8)	16 (24,2)	
Гиперактивация поведения	1 (2,3)	8 (10,3)	9 (13,6)	
Субмиссивный	12 (27,3)	8 (10,3)	12 (18,2)	
Псевдокультурный	28 (63,6)	10 (12,8)	4 (6,1)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Таким образом, анализ показал, что статистически значимыми факторами риска начала развития наркологического заболевания у несовершеннолетних являются их осведомленность о ПАВ и их эйфорическом действии, ранний возраст первой пробы алкоголя (12-13 лет) и доминирующий мотив употребления. Основным отличием между основными группами было в ведущей мотивации употребления ПАВ: в группе 1 (НП) преобладала гедонистическая мотивация, в группе 2 (НП+ПР) наряду с гедонистической - атарактическая (40%). В группе контроля подростки не интересовались темой ПАВ, были слабо или частично информированы о видах, способах и эффектах употребления. Начальные пробы алкоголя случались позже (14 лет), преобладала псевдокультурная мотивация: «угодить» традициям общества и социального окружения.

### 3.3. Результаты психологических диагностик

В диссертационной работе подросткам проводился комплекс психологических тестов, который включал в себя оценку структуры личности, мышления, интеллекта, волевой сферы, а также уровня самооценки и копинг-стратегий. Статистический анализ диагностики уровня самооценки по Дембо-Рубинштейн, уровня притязаний по Дембо-Рубинштейн, концентрации внимания по таблице Шульте выявил статистически значимые различия между тремя группами.

Показатель неустойчивой самооценки среди всех групп был схож и варьировал в диапазоне 36-44%, что в целом характеризует контингент лиц исследования, когда у несовершеннолетних еще идет этап становления личности и самооценка зачастую может зависеть от большого количества внешних и внутренних факторов. Однако в тоже время у оставшейся части подростков между тремя группами было обнаружено и статистически значимое различие. Среди подростков основной группы 1 (НП) также отмечалась завышенная самооценка (33,3%), что отличалось от основной группы 2 (НП+ПР), где у пациентов был показатель заниженной самооценки (37,9%,  $p\text{-value}_{НП - НП+ПР} = 0,002$ ) и отличалось от группы

контроля, где преобладал уровень адекватной самооценки (40,9%,  $p\text{-value}_{\text{ГК} - \text{НП}} = 0,002$ ). Показатели уровня самооценки по Дембо-Рубинштейн приведены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Уровень самооценки по Дембо-Рубинштейн

Самооценка	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Адекватная	18 (40,9)	10 (12,8)	4 (6,1)	$< 0,001$ $r_{\text{ГК} - \text{НП}} = 0,002$ $r_{\text{ГК} - \text{НП+ПР}} < 0,001$ $r_{\text{НП} - \text{НП+ПР}} = 0,002$
Заниженная	2 (4,5)	12 (15,4)	25 (37,9)	
Завышенная	8 (18,2)	26 (33,3)	8 (12,1)	
Неустойчивая	16 (36,4)	30 (38,5)	29 (43,9)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

По уровню притязаний удалось выявить значимое отличие в двух случаях. В первом сравнении пациенты с наркологическим диагнозом из основной группы 1 (НП) имели завышенный уровень (65,4%), а в группе контроля преобладал показатель реалистичности притязаний (45,5%,  $p\text{-value}_{\text{ГК} - \text{НП}} < 0,001$ ). Во втором сравнении завышенные притязания большинства подростков (65,4%) группы 1 (НП) отличались от несовершеннолетних в группе 2 (НП+ПР), где данные были распределены примерно поровну среди показателей реалистичного (34,8%), заниженного (30,3%) и завышенного (34,8%) уровня притязаний ( $p\text{-value}_{\text{НП} - \text{НП+ПР}} = 0,002$ ) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Уровень притязаний по Дембо-Рубинштейн

Уровень притязаний	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Реалистичный	20 (45,5)	13 (16,7)	23 (34,8)	$< 0,001$ $r_{\text{ГК} - \text{НП}} < 0,001$ $r_{\text{НП} - \text{НП+ПР}} = 0,002$
Заниженный	12 (27,3)	14 (17,9)	20 (30,3)	
Завышенный	12 (27,3)	51 (65,4)	23 (34,8)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

В исследовании было обнаружено различие в том, что в основной группе 1 (НП) у подростков выявлялось снижение концентрации внимания в половине случаев (48,7%), что значимо отличало их от группы контроля, где подростки могли удерживать нормальный уровень концентрации внимания в 86,4% случаев ( $p\text{-value}_{\text{ГК} - \text{НП}} < 0,001$ ). У пациентов основной группы 2 (НП+ПР) снижение концентрации внимания (54,5%) преобладало над нормой, что также выявило статистически значимую разницу по отношению к группе контроля ( $p\text{-value}_{\text{ГК} - \text{НП+ПР}} < 0,001$ ). Показатели концентрации внимания по таблице Шульте приведены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 - Концентрация внимания по таблице Шульте

Концентрация внимания	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Норма	38 (86,4)	40 (51,3)	30 (45,5)	< 0,001 r <sub>ГК-НП</sub> < 0,001 r <sub>ГК-НП+ПР</sub> < 0,001
Снижение	6 (13,6)	38 (48,7)	36 (54,5)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Исходя из полученных различий можно резюмировать следующую патопсихологическую характеристику всем трем группам. В группе НП преобладает завышенная самооценка, в группе НП+ПР доминирует заниженная самооценка, в группе контроля превалирует адекватная самооценка при сохранении высокого уровня неустойчивой самооценки во всех группах. Уровень притязаний демонстрирует группоспецифичные паттерны: завышенный уровень характерен для группы 1 (НП), равномерное распределение между реалистичным, заниженным и завышенным уровнями отмечается в группе 2 (НП+ПР), реалистичный уровень преобладает в группе контроля. Когнитивные функции значимо нарушены у подростков с наркологическими расстройствами: снижение концентрации внимания выявлено у половины пациентов основных групп, против менее чем 15% у подростков из группы контроля. По итогу психологический профиль подростков с наркологическими расстройствами характеризуется дисгармоничностью личностной структуры с нарушениями в сферах самооценки, целеполагания и когнитивного функционирования.

### 3.4. Клинико-динамические показатели формирования наркологического заболевания среди подростков

Употребление никотина, алкоголя, наркотических и психотропных веществ у несовершеннолетних формируется рядом внешних факторов («мода» на определенный вид ПАВ, его доступность, распространённость внутри региона и другие) и трансформируется в процессе взросления от хаотичных проб различных ПАВ до предпочитаемого вещества, от которого впоследствии формируется синдром зависимости. В связи с этим были проанализированы многочисленные клинические данные о потреблении различных ПАВ среди подростков.

**Употребление никотина.** Большинство подростков общей выборки заявило о пробах курения сигарет. Показатель в основной группе 1 (НП) достигал 100%, в группе 2 (НП+ПР) - 98,5%, в ГК -93,2%. Исходя из предположения, что подростки в силу малолетнего возраста отчетливо помнят свои первые пробы различных веществ и их частоту, в исследовании оценивалось общее количество выкуренных сигарет в течении жизни, количество сигарет, потребляемых на момент исследования, и оценивалась степень зависимости от табака.

В основной группе 1 (НП) пациенты, которые в течении жизни употребили сигареты более 40 раз, составили 96,2%; в основной группе 2 (НП+ПР) - 80,3%; в группе контроля - 36,4%. Различия статистически достоверны ( $p\text{-value}_{ГК - НП, НП+ПР} < 0,001$ ). Данные представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Общее количество выкуренных сигарет

Количество выкуренных сигарет в течении жизни	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
0 раз	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (1,5)	< 0,001 $p_{ГК - НП} < 0,001$ $p_{ГК - НП+ПР} < 0,001$
1-2 раза	8 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
3-5 раз	5 (11,4)	0 (0,0)	5 (7,6)	
6-9 раз	3 (6,8)	1 (1,3)	2 (3,0)	
10-19 раз	3 (6,8)	2 (2,6)	3 (4,5)	
20-39 раз	6 (13,6)	0 (0,0)	2 (3,0)	
40 и более раз	16 (36,4)	75 (96,2)	53 (80,3)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

При сопоставлении показателей курения сигарет за последние 30 дней также были выявлены статистически значимые различия между основными группами и группой контроля. В основной группе НП некурящих пациентов было 12,8%, а курящих от 11 до 19 сигарет в день – 21,8%. В группе 2 (НП+ПР) подростков, не употребляющих табак, было 22,7%, а употребляющих от 11 до 19 сигарет в день – 19,7%. В группе контроля на момент исследования не употребляли сигареты в течении последнего месяца 61,4% подростков, а оставшиеся число подростков курило достоверно реже и меньше в сравнении с группой 1 (НП) ( $p\text{-value}_{ГК - НП} < 0,001$ ) и группой 2 (НП+ПР) ( $p\text{-value}_{ГК - НП+ПР} < 0,001$ ). Статистически значимой разницы между основными группами 1 и 2 обнаружено не было. (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Количество выкуренных сигарет за последний месяц

Курение сигарет за последние 30 дней	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Не курит	27 (61,4)	10 (12,8)	15 (22,7)	< 0,001 $p_{ГК - НП} < 0,001$ $p_{ГК - НП+ПР} < 0,001$
Менее 1 в неделю	2 (4,5)	3 (3,8)	1 (1,5)	
Менее 1 в день	8 (18,2)	4 (5,1)	2 (3,0)	
1-5 в день	5 (11,4)	17 (21,8)	16 (24,2)	
6-10 в день	2 (4,5)	27 (34,6)	19 (28,8)	
11-19 в день	0 (0,0)	17 (21,8)	13 (19,7)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Из 136 подростков, кто потреблял никотин в течении последних 30 дней до исследования, при проведении теста Фагерстрема между группами обнаружилось различие. В основных группах 1 (НП) и 2 (НП+ПР) медиана была равна «3 баллам», что соответствует уровню «слабой зависимости», а группе контроля преобладали подростки с показателем «очень слабая зависимость». Выявлена статистически значимая разница ( $p\text{-value} < 0,001$ ) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Тест Фагерстрема

Группы исследования	Тест Фагерстрема (баллы)			p-value
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ГК	0,00	0,00 – 1,00	17	< 0,001 $p_{\text{НП-ГК}} < 0,001$ $p_{\text{НП+ПР-ГК}} < 0,001$
НП	3,00	1,00 – 4,25	68	
НП+ПР	3,00	1,00 – 4,50	51	
Всего:	n=136 (100)			Критерий Краскела–Уоллиса

Пробы употребление никотина носят универсальный характер среди подростков, что может указывать на табакокурение как на «входные ворота» в аддиктивное поведение. Интенсивность табакокурения значимо различается между группами, демонстрируя прогрессию от экспериментального к регулярному употреблению у пациентов основных групп. Подтвержденное различие между группами в данном случае закономерно, так как в основных группах присутствуют пациенты с диагнозом зависимости от ПАВ, которые зачастую имеют сопутствующее расстройство в виде зависимости от никотина. В группе контроля подростки зачастую реже пробовали курить сигареты, меньше выкуривали сигарет по количеству, и реже наблюдалась зависимость от никотина.

**Употребление алкоголя.** В исследовании все подростки (вне зависимости от группы) пробовали употреблять алкоголь. Одним из важных показателей формирования наркологического заболевания, является частота и количество употребления алкоголя. В детском и подростковом возрасте, когда регулярность употребления алкоголя зачастую еще не носит систематический характер, участники исследования указывали диапазон его употребления за период своей жизни. Этот диапазон был выражен в баллах для удобства анализа и проведения расчетов («0 раз» = 0 баллов; «1-2 раза» = 1 балл; «до 5 раз» = 2 балла; «до 10 раз» = 3 балла; «до 20 раз» = 4 балла; «до 40 раз» = 5 баллов; «более 40 раз» = 6 баллов).

В основной группе 1 (НП) и основной группе 2 (НП+ПР) медиана составила 6 баллов, что статистически значимо отличалось от группы контроля, где срединное значение было 2 балла ( $p\text{-value} < 0,001$ ). Помимо этого, была выявлена разница между основными группами в значениях нижнего и верхнего квартилей, которая также достигла статистической значимости ( $p\text{-value}_{\text{НП+ПР-НП}} = 0,036$ ) (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 - Употребление алкоголя в течение жизни

Группы исследования	Употребление алкоголя в течение жизни (баллы)			p-value
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ГК	2,00	1,00 – 3,00	44	< 0,001 r <sub>НП – ГК</sub> < 0,001 r <sub>НП+ПР – ГК</sub> < 0,001 r <sub>НП+ПР – НП</sub> = 0,036
НП	6,00	6,00 – 6,00	78	
НП+ПР	6,00	4,00 – 6,00	66	
Всего:	n=188 (100)			Критерий Краскела–Уоллиса

Другим немаловажным фактором начала формирования наркологического расстройства является утрата количественного контроля (более 5 стандартных доз алкоголя за вечер). В группе НП и группе НП+ПР злоупотребление алкоголем «10 раз и более» среди пациентов регистрировалось в 56,4% и 45,5% случаев соответственно. В группе контроля все 100% подростков заявили об однократном случае злоупотребления алкоголем. Выявленная разница между основными группами и группой контроля была статистически значимой (p-value<0,001), а разницы в злоупотреблении алкоголем между пациентами группы 1 (НП) и пациентами группы 2 (НП+ПР) обнаружить не удалось. (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 - Злоупотребление алкоголем

Злоупотребление алкоголем	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
1 раз	44 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 r <sub>ГК – НП</sub> < 0,001 r <sub>ГК – НП+ПР</sub> < 0,001
2 раза	0 (0,0)	1 (1,3)	16 (24,2)	
3-5 раз	0 (0,0)	15 (19,2)	12 (18,2)	
6-9 раз	0 (0,0)	18 (23,1)	8 (12,1)	
10 и более раз	0 (0,0)	44 (56,4)	30 (45,5)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

По тесту AUDIT ответы пациентов основной группы 1 (НП) и основной группы 2 (НП+ПР) соответствовали клиническому диагнозу «Пагубное употребление» (52,6% в группе НП и 57,6% в группе НП+ПР) или «Синдром зависимости (СЗ)» (47,4% в группе НП и 42,4% в группе НП+ПР). Значимых различий между основными группами не выявлено. Все условно-здоровые участники группы контроля (100%) находились в «Зоне риска» по формированию наркологического расстройства. Отличие группы контроля от основных групп было статистически значимым (p-value<0,001). (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Тест AUDIT

Тест AUDIT	Группы исследования			p-value
	ГК Количество, абс (%)	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Зона риска	44 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	< 0,001 p <sub>ГК-НП</sub> < 0,001 p <sub>ГК-НП+ПР</sub> < 0,001
Пагубное употребление	0 (0,0)	41 (52,6)	38 (57,6)	
Зависимость	0 (0,0)	37 (47,4)	28 (42,4)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Анализ употребления алкоголя в подростковой популяции демонстрирует общую закономерность, свойственную и другим формам аддиктивного поведения, таким как табакокурение. Подростки из основных групп, в отличие от контрольной, характеризуются не только тотальностью знакомства с алкоголем, но и существенно более высокой интенсивностью его потребления, а также склонностью к систематическому злоупотреблению. В этих группах структура алкогольных расстройств представлена как картиной пагубного употребления, так и сформированным синдромом зависимости, в то время как в контрольной группе отмечаются лишь единичные пробы без признаков патологического паттерна [45]. При сравнении основных клинических подгрупп выявляется дифференциация: подростки с изолированным наркологическим расстройством склонны к более интенсивному и частому употреблению алкоголя по сравнению с группой, где наркологическая патология сочетана психиатрической. Это различие позволяет предполагать существование различных психологических и клинических механизмов, лежащих в основе формирования зависимости в указанных группах.

**Употребление наркотических и психотропных веществ.** Потребление наркотических и психотропных веществ в подростковом возрасте имеет ряд особенностей, среди которых распространена картина полисубстантного употребления. Данное обстоятельство связано и с доступностью того или иного вещества, с желанием испытать новые эмоции и эффекты от «модного» ПАВ, мнение соупотребителей в группе, степень грозящих последствий, а также финансовая несостоятельность подростка. В связи с этим, в исследовании проводился анализ качественного и количественного показателя употребления различных ПАВ (каннабиноиды; синтетические каннабиноиды; опиоиды; лекарственные вещества; кокаин и его производные; психостимуляторы; синтетические катиноны; галлюциногены; летучие органические вещества (ЛОВ)). Пациенты указывали число употребления того или иного ПАВ в определенном диапазоне. Этот диапазон был выражен в баллах для удобства анализа и проведения расчетов. («0 раз» = 0 баллов; «1-2 раза» = 1 балл; «до 5 раз» = 2 балла; «до 10 раз» = 3 балла; «до 20 раз» = 4 балла; «до 40 раз» = 5 баллов; «более 40 раз» = 6 баллов). При анализе данных употребления

наркотических и других ПАВ группа контроля (44 человека) априори исключена из расчета, в связи с отсутствием таких сведений, сравнение проводилось между основной группой 1 и 2.

Сравнение возраста, в котором пациент впервые попробовал наркотическое вещество не выявил статистической разницы между группой 1 (НП) и группой 2 (НП+ПР), медиана составила 14 лет для обеих групп. В основной группе 1 (НП) у 60,9% подростков первым попробованным наркотическим веществом оказались каннабиноиды. В основной группе 2 (НП+ПР) процент несовершеннолетних, которые выбрали употребление каннабиноидов своим первым ПАВ составил 43,8%. На «втором месте» среди ПАВ, которым подростки отдавали предпочтение как первому наркотику оказались психостимуляторы: 21,7% в группе 1 (НП) и 22,9% в группе 2 (НП+ПР). Выявить статистически значимой разницы между группами по показателю «Первая проба ПАВ» не удалось.

Данные категориальной оценки «Проба каннабиноидов» представлены в Таблице 3.18. В группе 1 (НП) 88,5% подростков пробовали курить каннабиноиды, в группе 2 (НП+ПР) таких подростков было 66,7%. Анализ показал достоверную значимую разницу по пробе каннабиноидов в зависимости от группы ( $p$ -value = 0,002). Расчет шанса употребления каннабиноидов в группе 2 (НП+ПР) оказался ниже в 3,8 раза, по сравнению с группой 1 (НП), различия шансов были также статистически значимыми (ОШ = 0,261; 95% ДИ: 0,110 – 0,618).

Таблица 3.18 - Проба употребления каннабиноидов

Проба каннабиноидов	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	9 (11,5)	22 (33,3)	0,002
ДА	69 (88,5)	44 (66,7)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Исследование количественного (выраженного в баллах) показателя по употреблению каннабиноидов представлено в Таблице 3.19. В основной группе 1 (НП) медиана составила 4,5 балла, что статистически значимо отличалось от основной группы 2 (НП+ПР), где срединное значение было 2,5 балла ( $p$ -value<0,001).

Таблица 3.19 - Количество употреблений каннабиноидов в течение жизни

Группы исследования	Употребление каннабиноидов в течение жизни (баллы)			p-value
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
НП	4,50	2,00 – 6,00	78	< 0,001
НП+ПР	2,50	0,00 – 4,75	66	
Всего:	n=144 (100)			U-критерий Манна-Уитни

Анализ качественного показателя «Проба психостимуляторов» выявил существенное отличие между основными группами. В группе 1 (НП) 82,1% подростков пробовали употреблять психостимуляторы, в группе 2 (НП+ПР) таких подростков было 63,6%. Анализ показал достоверную значимую разницу по пробе психостимуляторов в зависимости от группы ( $p$ -value = 0,012). Расчет шанса употребления психостимуляторов в группе 2 (НП+ПР) оказался ниже в 2,6 раза, по сравнению с группой 1 (НП), различия шансов были также статистически значимыми (ОШ = 0,383; 95% ДИ: 0,178 – 0,823) (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Проба употребления психостимуляторов

Проба психостимуляторов	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	14 (17,9)	24 (36,4)	0,012
ДА	64 (82,1)	42 (63,6)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Сравнение количественного показателя по употреблению психостимуляторов также выявило достоверную разницу между группами. В основной группе 1 (НП) медиана составила 5,0 баллов, что статистически значимо отличалось от основной группы 2 (НП+ПР), где срединное значение было 3,5 балла ( $p$ -value=0,031). (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 - Количество употреблений психостимуляторов в течение жизни

Группы исследования	Употребление психостимуляторов в течение жизни (баллы)			p-value
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
НП	5,00	2,00 – 6,00	78	0,031
НП+ПР	3,50	0,00 – 6,00	66	
Всего:	n=144 (100)			U-критерий Манна-Уитни

Статистический расчет качественного показателя «Проба ЛОВ» показал, что в группе НП ровно половина (50,0%) подростков пробовали употреблять ингалянты, а в группе НП+ПР только треть (30,3%) пациентов сообщали о такого рода пробе. Анализ показал достоверную значимую разницу между группами ( $p$ -value = 0,017). Расчет шанса употребления ингалянтов в группе 2 (НП+ПР) оказался ниже в 2,3 раза, по сравнению с группой 1 (НП), различия шансов были также статистически значимыми (ОШ = 0,435; 95% ДИ: 0,219 – 0,865). (Таблица 3.22).

Однако анализ количественного показателя употребления ингалянтов подростками показал, что в основной группе 1 (НП) медиана составила 0,5 балла, что статистически значимо не отличалось от основной группы 2 (НП+ПР), где срединное значение было 0,0 баллов. Значения нижнего и верхнего квартилей в группах было сопоставимо, статистическая значимость

не достигла уровня достоверности ( $p\text{-value} = 0,076$ ). (Таблица 3.23). Данный результат может быть связан с недостаточностью выборки и требует дальнейшего исследования.

Таблица 3.22 - Проба употребления летучих органических веществ

Проба летучих органических веществ	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	39 (50,0)	46 (69,7)	0,017
ДА	39 (50,0)	20 (30,3)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Таблица 3.23 - Количество употреблений ЛОВ в течение жизни

Группы исследования	Употребление ингалянтов в течение жизни (баллы)			p-value
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
НП	0,50	0,00 – 2,00	78	0,076
НП+ПР	0,00	0,00 – 1,75	66	
Всего:	n=144 (100)			U-критерий Манна–Уитни

В остальном при сравнительном анализе проб синтетических каннабиноидов, проб опиатов, проб лекарственных, седативных или других психотропных веществ, проб кокаина и его производных, проб синтетических катинонов и проб галлюциногенов в зависимости от группы, не удалось выявить статистически значимых различий ( $p\text{-value} = 0,960$ ,  $p\text{-value} = 0,222$ ,  $p\text{-value} = 0,762$ ,  $p\text{-value} = 0,126$ ,  $p\text{-value} = 0,059$ ,  $p\text{-value} = 0,195$  соответственно, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Статистически значимых различий в количестве случаев одновременного приёма алкоголя и наркотических веществ обнаружено не было ( $p\text{-value} = 0,143$ ; использован метод U-критерий Манна–Уитни).

При сравнении двух групп по показателям теста DUDIT статистической значимости не обнаружено. Процент подростков основной группы 1 (НП) и основной группы 2 (НП+ПР) был сопоставим по баллам «Пагубного употребления» и «Зависимость» ( $p\text{-value} = 0,783$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Анализ наркотической составляющей в исследуемых группах выявляет выраженные различия в паттернах употребления. Подростки с изолированным наркологическим расстройством (группа НП) характеризуются более интенсивным и экстенсивным потреблением психоактивных веществ по сравнению с пациентами, имеющими коморбидную психиатрическую патологию (группа НП+ПР). Данное различие наиболее отчетливо проявляется в отношении каннабиноидов, психостимуляторов и летучих органических соединений, потребление которых в группе НП является статистически более распространенным. Причем каннабиноиды сохраняют роль доминирующего вещества первой пробы в обеих группах,

выступая в качестве основного «стартового» агента. Наблюдаемая селективность в спектре употребляемых веществ у пациентов группы НП+ПР может интерпретироваться в контексте гипотезы «самолечения» для купирования психопатологической симптоматики. В то же время, склонность к полинаркомании и поиску разнообразных психоактивных эффектов в группе НП соответствует классической модели аддиктивного поведения, что в совокупности указывает на различные патогенетические механизмы формирования зависимости в данных клинических подгруппах.

### 3.5. Клинические особенности синдрома зависимости в подростковом возрасте

Общее количество подростков, соответствующих критериям диагноза «F19.2 Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других психоактивных веществ. Синдром зависимости. В настоящее время воздержание» составило 68 человек: 40 пациентов из основной группы 1 «Наркологические пациенты»; 28 пациентов из основной группы 2 «Наркологические пациенты с психическим расстройством».

Среди подростков, с синдромом зависимости, была обнаружена разница в возрасте начала употребления алкоголя. Пациенты из группы НП пробовали алкоголь в 11 лет, пациенты из группы НП+ПР в среднем начинали употреблять алкоголь на 1 год позже. Различия были статистически значимы по U–критерию Манна–Уитни ( $p$ -value = 0,038) (Таблица 3.24). Возраст первого употребления наркотического или психотропного вещества был одинаков у сравниваемых групп, статистически значимо не различался и составил 13 лет.

Таблица 3.24 - Возраст первого употребления алкоголя подростками с СЗ

Группы исследования	Возраст первого употребления алкоголя (полных лет)			p-value
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
НП	11	10 – 12	40	0,038
НП+ПР	12	11 – 13	28	
Всего:	n=68 (100)			U–критерий Манна–Уитни

В структуре синдрома измененной реактивности была обнаружена разница в длительности наркологического заболевания до постановки на диспансерное наблюдение, а также предпочитаемой формы употребления ПАВ. Среди подростков группы 1 (НП) длительность заболевания свыше двух лет до обращения за помощью отмечалась в 37,5% случаев; в остальных наблюдениях патология выявлялась на более ранних этапах. В группе 2 (НП+ПР) период течения расстройства более двух лет регистрировался у большинства пациентов

(64,3%). Отличие между группами было статистически значимым ( $p$ -value=0,042). (Таблица 3.25). Данное различие вероятно связано с тем, что употребление ПАВ пациентами из группы 2 (НП+ПР) скрывалось под «маской» психического заболевания, диссимулировалось сам подростком и первоначально требовало обращения к врачу-психиатру.

Таблица 3.25 - Длительность наркологического заболевания до постановки на диспансерное наблюдение

Длительность заболевания	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
до 1 года	14 (35,0)	3 (10,7)	0,042
от 1 до 2 лет	11 (27,5)	7 (25,0)	
более 2 лет	15 (37,5)	18 (64,3)	
Всего:	n=68 (100)		$\chi^2$ Пирсона

В развитии наркологического заболевания отмечается переход с групповой формы потребления ПАВ на индивидуальную. Согласно анализу, подростки из группы 1 (НП) в 80% случаев предпочитали употреблять наркотические вещества совместно с соупотребителями, а подростки из группы 2 (НП+ПР) быстрее переходили на употребление в одиночестве (42,9%). Данная разница между группами была статистически достоверной, ( $p$ -value=0,042). (Таблица 3.26). Такая разница может объясняется различием в предпочитаемых веществах и трудностью в социализации и адаптации среди сверстников у подростков с психическим расстройством.

Таблица 3.26 - Форма употребления ПАВ подростками с СЗ

Употребление ПАВ	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Индивидуальное	8 (20,0)	12 (42,9)	0,042
Групповое	32 (80,0)	16 (57,1)	
Всего:	n=68 (100)		$\chi^2$ Пирсона

В других характерных симптомах, синдрома измененной реактивности, включающего регулярность и системность потребления наркотика, угасание защитных реакций и изменения толерантности выявить различие между группами не удалось. В среднем пациенты обеих групп отмечали переход к системному употреблению ПАВ через 3-6 месяцев после первой пробы, в тот же период исчезали защитные реакции, отмечался быстрый рост толерантности, который напрямую зависел от вида употребляемого ПАВ.

Между группами обнаружены различия в структуре патологического влечения в рамках синдрома зависимости. В группе 1 (НП) влечение преимущественно определялось поведенческим компонентом (60,0%), в то время как в группе с коморбидными расстройствами

(НП+ПР) преобладали аффективный (53,6%) и поведенческий (28,6%) компоненты. Различия были статистически значимыми ( $p$ -value=0,033). (Таблица 3.27).

Таблица 3.27 - Компоненты патологического влечения в ПАВ

Компонент влечения к ПАВ	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
аффективный	7 (17,5)	15 (53,6)	0,033
вегетативный	2 (5,0)	1 (3,6)	
идеаторный	6 (15,0)	3 (10,7)	
поведенческий	24 (60,0)	8 (28,6)	
сенсорный	1 (2,5)	1 (3,6)	
Всего:	n=68 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Анализ таких показателей как выраженность анозогнозии, длительность периода воздержания от употребления ПАВ, факторы, провоцирующие рецидив заболевания, не выявил различий между группами. Пациентам подросткового возраста с СЗ характерна выраженная анозогнозия, в среднем длительность самостоятельного воздержания составляла менее 1 месяца, среди факторов, провоцирующих рецидив, преобладающим являлось нарушение границ безопасности (встреча с соупотребителями). Анализ абстинентного синдрома у подростков не выявил существенно значимых различий между двумя группами. Для несовершеннолетних характерна диссимуляция синдрома отмены или скрытая картина абстиненции, с преобладанием психопатоподобного поведения (дисфории) и астении. Выраженность вегетативных и соматоневрологических симптомов составляла менее 10% в обеих основных группах. Средняя длительность абстиненции в обеих группах составляла от 3,5 до 5 суток.

В итоге можно резюмировать, что синдром зависимости в подростковом возрасте формируется по ускоренному сценарию, при котором переход к систематическому употреблению психоактивных веществ регистрируется в течение 3–6 месяцев после первой пробы. Однако динамика обращения за помощью носит дифференцированный характер: пациенты с коморбидной психиатрической патологией (НП+ПР) демонстрируют значимо более длительный латентный период до обращения в наркологическую службу по сравнению с подростками, имеющими изолированное наркологическое расстройство (НП). Клиническая картина синдрома также варьирует: в группе 1 (НП) ведущую роль играет поведенческий компонент патологического влечения, в то время как в группе 2 (НП+ПР) на первый план выступает аффективный компонент, что указывает на различия в психологических механизмах поддержания аддикции. Эволюция социального контекста употребления также различается: для группы 1 (НП) характерно более длительное сохранение групповых форм потребления, тогда как в группе 2 (НП+ПР) быстрее происходит переход к индивидуальному, скрытому употреблению. Важным

клиническим признаком является атипичность абстинентного синдрома в подростковом возрасте, который проявляется преимущественно психопатоподобными поведенческими нарушениями и астенической симптоматикой при минимальной выраженности классических соматовегетативных расстройств, что создает объективные трудности для его своевременного распознавания и диагностики.

### 3.6. Последствия употребления психоактивных веществ

Злоупотребление алкоголем и/или другими психоактивными веществами всегда приводит к различным социальным или медицинским последствиям. В исследовании были включены и проанализированы наиболее значимые последствия употребления ПАВ, которые актуальны для подросткового возраста, а также такие, которые могут приводить к будущим проблемам в сферах образования, труда и здравоохранения. Сравнение было проведено между основными группами НП и НП+ПР, исходя из того, что в группе контроля среди условно-здоровых подростков употребление алкоголя не имело выраженных последствий.

При сопоставлении данных между основными группами, были установлены существенные различия в социальных последствиях: «Драка», «Конфликты с родителями», «Снижение успеваемости», «Проблемы с полицией».

Статистический расчет показателя «Драка» показал, что в группе НП 61,5% подростков в состоянии интоксикации ПАВ ввязывались в драки, с нанесением/получением физического вреда различной степени тяжести. В группе НП+ПР о такого рода последствиях сообщало только 39,4% подростков. Анализ показал достоверную значимую разницу между группами ( $p$ -value = 0,008) (Таблица 3.28). При расчете отношения шансов (ОШ) обнаружилось, что пациенты группы НП+ПР в нетрезвом состоянии в 2,46 раза реже участвовали в драках в сравнении с подростками из группы НП, различия шансов статистически значимыми (ОШ = 0,406; 95% ДИ: 0,207 – 0,796).

Таблица 3.28 - Последствие употребления ПАВ: «Драка»

Последствие «Драка»	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	30 (38,5)	40 (60,6)	0,008
ДА, при употреблении ПАВ	48 (61,5)	26 (39,4)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Исследуемый показатель «Конфликты с родителями» включал в себя наличие систематического психического и/или физического насилия в семье; систематические уходы подростком из дома; кражу финансов или имущества, связанных с злоупотреблением ПАВ. В группе НП данный показатель достигал 94,9%, в группе НП+ПР – 83,3%. Разница между

группами была статистически значимой ( $p$ -value = 0,030). Исходя из расчетов ОШ у пациентов группы НП+ПР в 3,70 раз реже, по сравнению с пациентами НП, отмечались серьезные конфликты с родителями/опекунами, по почве потребления алкоголя и других ПАВ (ОШ = 0,270; 95% ДИ: 0,082 – 0,894). Данные представлены в Таблице 3.29.

Таблица 3.29 - Последствие употребления ПАВ: «Конфликты с родителями»

Последствие «Конфликты с родителями»	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	4 (5,1)	11 (16,7)	0,030
ДА, при употреблении ПАВ	74 (94,9)	55 (83,3)	
Всего:	n=144 (100)		Точный критерий Фишера

Последствие в виде «Снижения успеваемости», когда употребление ПАВ приводило к систематическим прогулам занятий, преобладанию неудовлетворительных оценок, накоплению долгов по учебе и дублированию класса различалось между основными группами. В группе 1 (НП) таких подростков было 82,1%, в группе 2 (НП+ПР) 60,6%, разница была статистически достоверной ( $p$ -value = 0,004) (Таблица 3.30). Вероятность значительного снижения академической успеваемости на фоне употребления ПАВ в группе (НП+ПР) была в 2,97 раза ниже по сравнению с группой НП. Указанные различия являются статистически значимыми (ОШ = 0,337; 95% ДИ: 0,157–0,720).

Таблица 3.30 - Последствие употребления ПАВ: «Снижение успеваемости»

Последствие «Снижение успеваемости»	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	14 (17,9)	26 (39,4)	0,004
ДА, при употреблении ПАВ	64 (82,1)	40 (60,6)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Анализ совершения подростком противоправных действий административного и уголовного характера, напрямую связанных с употреблением ПАВ, выявил существенную разницу между группами. «Проблемы с полицией» у подростков из группы НП были в 89,7% случаев, а у подростков из группы НП+ПР в 68,2%, что подтверждается статистически значимой разницей ( $p$ -value = 0,001) (Таблица 3.31). При расчете отношения шансов наличие проблем с правоохранительными органами после употребления ПАВ у подростка из группы 2 (НП+ПР) был ниже в 4,08 раза, по сравнению с несовершеннолетними из группы 1 (НП), различия шансов также были статистически значимыми (ОШ = 0,245; 95% ДИ: 0,100 – 0,600).

Таблица 3.31 - Последствие употребления ПАВ: «Проблемы с полицией»

Последствие «Проблемы с полицией»	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	8 (10,3)	21 (31,8)	0,001
ДА, при употреблении ПАВ	70 (89,7)	45 (68,2)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

При оценке последствий — «Травмы», «Конфликты с друзьями», «Кражи и утраты», «Рискованное сексуальное поведение» — статистически значимых межгрупповых различий установить не удалось. Показатели отношения шансов для указанных исходов не являлись статистически значимыми.

Медицинские последствия употребления ПАВ анализировались по факту госпитализаций пациентов в токсикологическое, наркологическое и психиатрическое отделения. Поступление подростка в токсикологическое или реанимационное отделение после отравления алкоголем или другими наркотическими и психотропными веществами обнаружило слабую статистически значимую разницу между основными группами (p-value = 0,044). Подростки из группы НП реже обращались за помощью при отравлении ПАВ (в 80,8% случаев), чем пациенты группы НП+ПР - 92,4% (Таблица 3.32).

Таблица 3.32 - Токсикологическое стационарное отделение

Лечение в токсикологии	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	15 (19,2)	5 (7,6)	0,044
ДА	63 (80,8)	61 (92,4)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Лечение в наркологическом стационаре между пациентами сравниваемых групп также выявило слабые, но статистически значимые различия (p-value = 0,048). Среди подростков группы 1 (НП) стационарное наркологическое лечение прошли 59,0%, а среди группы 2 (НП+ПР) только 42,4% (Таблица 3.33). В группе пациентов с сочетанной патологией (НП+ПР) вероятность госпитализации в наркологический стационар была ниже в 1,95 раза по сравнению с группой пациентов с изолированным наркологическим расстройством (НП). Данные различия статистически значимы (ОШ = 0,513; 95% ДИ: 0,264–0,996). Однако при сопоставлении количества регоспитализаций в наркологию, выявить значимых различий между группами не удалось (p-value = 0,115, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Среди пациентов группы 1 (НП) стационарную психиатрическую помощь получали только 5,1% человек, а подростки группы 2 (НП+ПР) в 72,7% случаев. Сравнительный анализ

лечения в стационаре психиатрического профиля в зависимости от группы выявил очевидные статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Данные представлены в Таблице 3.34.

Таблица 3.33 - Наркологическое стационарное отделение

Стационарное лечение в наркологии	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	32 (41,0)	38 (57,6)	0,048
ДА	46 (59,0)	28 (42,4)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Таблица 3.34 - Психиатрическое стационарное отделение

Стационарное лечение в психиатрической больнице	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	74 (94,9)	18 (27,3)	< 0,001
ДА	4 (5,1)	48 (72,7)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Социальные и медицинские последствия употребления психоактивных веществ в подростковых группах демонстрируют выраженные различия, обусловленные характером сопутствующей патологии. Подростки с изолированным наркологическим расстройством в большей степени подвержены негативным социальным последствиям: у них статистически значимо чаще регистрируются случаи участия в драках, выраженные конфликты с родителями, стойкое снижение академической успеваемости и проблемы с правоохранительными органами. В то же время, паттерны медицинских последствий и обращения за помощью имеют разнонаправленный характер. Статистический анализ выявил, что для подростков с коморбидной патологией характерна более высокая частота обращений за неотложной токсикологической и психиатрической помощью, что связано с клиническими особенностями данной группы. В отличие от них, пациенты группы НП преимущественно ориентированы на получении наркологической помощи. Полученные данные свидетельствуют о различиях в структуре заболевания и, как следствие, в поведенческих паттернах, реализуемых пациентами выделенных групп.

### **3.7. Сопутствующие клинически значимые психические нарушения у подростков с наркологическими расстройствами**

В исследовании были проанализированы сопутствующие психические нарушения, которые наиболее часто наблюдаются у подростков с наркологической патологией. Эти

психические нарушения могут протекать самостоятельно, либо являться проявлением наркологического заболевания.

Проведённое комплексное обследование (структурированный скрининг по MINI-Kid и его расширенные модули по 30 нозологиям, амбулаторная консультация врачом-психиатром, анализ данных катамнестических историй болезни) позволило выявить психические нарушения, достоверно ассоциированные с формированием наркологического заболевания и определить статистически значимые различия между исследуемыми группами НП и НП+ПР. К ним относятся: депрессия, аутоагрессия, социофобия и расстройства пищевого поведения (РПП).

Наличие актуальной депрессивной симптоматики на момент исследования отмечалось в группе 1 (НП) у 9,0% подростков, среди пациентов группы 2 (НП+ПР) этот показатель равнялся 43,9%. Согласно Таблице 3.35 между группами выявлены явные статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.35 - Депрессивный эпизод в настоящее время

Депрессивный эпизод на момент исследований	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	71 (91,0)	37 (56,1)	< 0,001
ДА	7 (9,0)	29 (43,9)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Наличие в анамнезе аутоагрессивного поведения является еще одной особенностью среди категории подростков, имеющих в анамнезе употребление различных ПАВ. В данном исследовании мы обратили внимание и проанализировали совокупность зафиксированных случаев нанесения подростком самопорезов кожи, тушения сигаретных окурков о тело, намеренное причинение вреда своему здоровью через удушение, утопление или иные способы членовредительства. Среди подростков группы НП аутоагрессивное поведение было отмечено у 7,7% пациентов, что существенно ниже, чем в группе НП+ПР, где таких подростков оказалось 89,4%. Данная разница отражает существенные различия ( $p\text{-value} < 0,001$ ) между сравниваемыми группами. (Таблица 3.36).

Таблица 3.36 - Аутоагрессивное поведение

Аутоагрессивное поведение	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
Отсутствует	72 (92,3)	7 (10,6)	< 0,001
Неоднократно	6 (7,7)	59 (89,4)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Симптоматика тревожного спектра, соответствующая рубрике F92 «Смешанные расстройства поведения и эмоций», оценивалась на основании проявлений, характерных для невротических и фобических расстройств, а также тревожных расстройств детского и подросткового возраста. Симптомы, характерные для социофобии, присутствовали у подростков группы 1 (НП) в 24,4% случаев, у подростков группы 2 (НП+ПР) в 45,5% случаев, что достоверно и статистически значимо отличалось ( $p=0,008$ ) (Таблица 3.37). Симптоматика данного расстройства зачастую тесно коррелируется с самооценкой человека, вероятно этим объясняется высокий процент распространенности среди подростков с наркологическим диагнозом. Анализ симптомов и синдромов, входящих в структуру диагнозов тревожного расстройства, вызванного разлукой, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, специфических фобий достоверных различий между группами не выявил. Изолированная распространенность данных нозологий среди подростков не превышала 8%, а выявляемая тревожная симптоматика соотносилась с ранее выявленным депрессивным эпизодом.

Таблица 3.37 - Социальные фобии

Социальные фобии	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	59 (75,6)	36 (54,5)	0,008
ДА	19 (24,4)	30 (45,5)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Также были проанализированы симптомы, связанные с пищевыми девиациями. Среди общей структуры РПП о нарушениях, связанных с приемом пищи, в группе 1 (НП) заявило 33,3% участников, а среди подростков группы 2 (НП+ПР) - 69,7%. На основании полученных результатов установлены достоверные различия ( $p < 0,001$ ), представленные в Таблице 3.38.

Таблица 3.38 - Расстройство пищевого поведения

Расстройство пищевого поведения	Группы исследования		p-value
	НП Количество, абс (%)	НП+ПР Количество, абс (%)	
НЕТ	52 (66,7)	20 (30,3)	< 0,001
ДА	26 (33,3)	46 (69,7)	
Всего:	n=144 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Показанные достоверные различия в частоте встречаемости психических расстройств между основными группами (НП) и (НП+ПР) подтверждают факт их разнородности. При наличии самостоятельной психической патологии чаще всего устанавливался диагноз F92 «Смешанные расстройства поведения и эмоций»; аффективная, тревожная и аутоагрессивная

симптоматика была ярко выраженной, как правило, находилась на фасаде клинической картины. Для этих форм психических расстройств наиболее характерен возраст начала проявлений 14–18 лет, в сравнении с другими психическими заболеваниями, такими как биполярное аффективное расстройство, расстройство личности, шизофрения. У подростков с изолированным наркологическим расстройством вышеописанная патология тоже встречается часто, однако рассматривается в структуре формирующегося синдрома психической зависимости, педагогической и социальной запущенности.

Достоверный анализ сопутствующих психиатрических нарушений показал, что вне «ядра» выявленных расстройств (депрессия, аутоагрессия, социофобия, РПП) каждая из остальных нозологий встречалась у менее чем 5% обследованных подростков. Статистическая мощность такой малой выборки недостаточна для проведения валидного сравнительного анализа, поэтому эти состояния было целесообразно исключить из углублённого рассмотрения.

Несоциализированное и социализированное расстройства поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство и ряд других поведенческих девиаций по диагностическим критериям входят в классификацию F92 «Смешанные расстройства поведения и эмоций». В подростковой популяции с аддиктивным поведением они часто «растворяются» внутри F92, поскольку:

- клиническая картина изначально комбинирует внешние деструктивные (агрессия, импульсивность) и внутренние аффективные признаки, присущие F92;
- употребление психоактивных веществ усиливает или имитирует симптомы этих расстройств, что маскирует их самостоятельное проявление;
- динамика поведения в состоянии интоксикации или абстиненции затрудняет выделение стойких психопатологических признаков, требующих дифференциальной диагностики.

В результате подобные нарушения либо интегрируются в уже диагностированное расстройство F92, либо остаются невыявленными на фоне ведущей аддиктивной симптоматики, что существенно осложняет их статистическое разграничение и изолированное клинико-аналитическое изучение.

Как было ранее сказано, для остальных модулей, выявляемых психопатологию у подростков с помощью скринингового и углубленного тестирования по MINI-Kid, статистически значимых ассоциаций не обнаруживались, однако отрицательный результат не следует трактовать как отсутствие проблемы. В связи с тем, что исследование имело кросс-секционный (поперечный) дизайн без многолетнего катамнеза, зафиксировать позднюю манифестацию таких заболеваний как биполярное аффективное расстройство, шизофрени или расстройств шизофренического спектра, которые часто диагностируются уже после совершеннолетия не представлялось возможным. Дополнительным ограничением, для обнаружения корреляций стал

факт недостаточной достоверности раннего онтогенетического анамнеза (медицинских и социальных данных о перинатальном периоде, раннем детстве, дошкольного и раннего школьного периода развития), что необходимо для верификации расстройств аутистического спектра или СДВГ. Помимо этого, дифференциация многих психических расстройств требует длительного динамического наблюдения, повторных шкал и, часто, нейропсихологической валидации, что выходило за рамки задач диссертационной работы и базы амбулаторного реабилитационного отделения, где проводилось исследование. Таким образом, отрицательные результаты не свидетельствуют об отсутствии перечисленных расстройств у подростков с зависимостями, а лишь отражают, что в рамках данного исследования их корреляция с аддикцией не была доказана.

## ГЛАВА 4. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПОДРОСТКОВ

Расчеты статистического анализа проводились по двум моделям: доминантная и аддитивная (дозозависимая). У части генов кандидатов были получены перспективные и с клинической точки зрения важные корреляции, у части генов кандидатов данные были получены в меньшем объеме, а по двум генам кандидат значимых корреляций обнаружено не было. В главе 4 изложены только статистически достоверные результаты.

### 4.1. Взаимосвязь полиморфизма гена DRD2 (rs1800497) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте

В исследовании частота встречаемости генотипов гена DRD2 (rs1800497) распределилась следующим образом: 13 подростков с генотипом A1/A1 (7,0%); 64 подростка с генотипом A1/A2 (34,0%); 111 подростков с генотипом A2/A2 (59,0%).

Объединение генотипов A1/A1 + A1/A2 в исследованиях гена DRD2 (rs1800497) оправдано с точки зрения статистики, биологии и методологии. Этот подход широко применяется в наркологии для изучения роли дофаминовой системы в формировании зависимостей и согласуется с данными ключевых работ [14, 17, 57, 111, 142]. Однако в связи с тем, что все же возможные различия между носителями генотипов A1/A1 и A1/A2 могут маскироваться, в исследовании было принято решение использовать обе модели (доминантную и аддитивную) [34].

При доминантной модели статистического анализа из 11-ти анализируемых видов ПАВ были обнаружены статистически значимые различия в качественном показателе употребления для 6-ти видов ПАВ (это синтетические каннабиноиды, кокаин, психостимуляторы (которые были представлены амфетаминовым и эфедриновым рядом), синтетические катиноны, галлюциногены и летучие органические вещества). Данные представлены в Таблице 4.1.

Анализ показывает, что подростки с генотипами A1/A1+A1/A2 продемонстрировали статистически значимо более высокую частоту пробы исследуемых ПАВ (синтетических каннабиноидов; кокаина/"крэка"; психостимуляторов; синтетических катинонов; галлюциногенов; летучих органических веществ) по сравнению с группой A2/A2. Наибольшие различия наблюдались для синтетических катинонов («солей»): 57,1% носителей A1 пробовали это вещество против 34,2% в группе A2/A2 (p-value = 0,002). Для синтетических каннабиноидов («спайса»), галлюциногенов и летучих органических веществ (ЛОВ) разница также была наиболее выраженной (24,7% vs 12,6%, p-value = 0,033; 39,0% vs 21,6%, p-value = 0,010; 42,9% vs 23,4%, p-value = 0,005 соответственно). Помимо этого, статистически значимой, но не такой

явной оказалась разница между группами в пробах кокаина/«крэка» (35,1% vs 21,6%, p-value = 0,041) и психостимуляторов (64,9% vs 50,5%, p-value = 0,049) [34].

Таблица 4.1 - Качественные показатели употребления ПАВ (A1/A1+A1/A2 vs A2/A2)

Вид ПАВ		DRD2 (rs1800497)		p-value
		Генотип A1/A1+A1/A2, абс (%)	Генотип A2/A2, абс (%)	
Проба синтетических каннабиноидов	НЕТ	58 (75,3)	97 (87,4)	0,033
	ДА	19 (24,7)	14 (12,6)	
Проба кокаина /"крэка"	НЕТ	50 (64,9)	87 (78,4)	0,041
	ДА	27 (35,1)	24 (21,6)	
Проба психостимуляторов	НЕТ	27 (35,1)	55 (49,5)	0,049
	ДА	50 (64,9)	56 (50,5)	
Проба синтетических катинонов	НЕТ	33 (42,9)	73 (65,8)	0,002
	ДА	44 (57,1)	38 (34,2)	
Проба галлюциногенов	НЕТ	47 (61,0)	87 (78,4)	0,010
	ДА	30 (39,0)	24 (21,6)	
Проба ЛОВ	НЕТ	44 (57,1)	85 (76,6)	0,005
	ДА	33 (42,9)	26 (23,4)	
Всего:		n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

При детальном анализе количественного показателя употребления вышеперечисленных ПАВ, где данные о частоте потребления ПАВ выражались в бальной системе, обнаружилось подтверждение предыдущих корреляций. Данные Таблицы 4.2 показывают, что подростки с генотипами A1/A1+A1/A2 достоверно чаще злоупотребляли исследуемыми ПАВ (синтетических каннабиноидов; кокаина /"крэка"; психостимуляторов; синтетических катинонов; галлюциногенов; летучих органических веществ) по сравнению с группой носителей генотипа A2/A2. Особого внимания заслуживают психостимуляторы: где медиана злоупотребления в группе A1/A1+A1/A2 в 4 раза превышала аналогичный показатель в группе носителей генотипа A2/A2 (Me=4,00 vs Me=1,00; p-value = 0,030). Также между группой подростков с генотипами A1/A1+A1/A2 и группой подростков с генотипом A2/A2 отмечалась высокая разница по употреблению синтетических катинонов при расчетах как срединного значения (Me=2,00 vs Me=0,00; p-value = 0,003), так и нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартиля (Q1–Q3:0,00 – 5,00 vs Q1–Q3:0,00 – 2,50; p-value = 0,003). При сравнении медиан употребления других веществ в обеих группах были равнозначные значения, однако анализ квартилей позволял выявить значимые различия, достигая необходимого значения p-value<0,05. К примеру, у группы носителей аллеля A1 верхний квартиль (Q3) для синтетических каннабиноидов составил 1,00 против 0,00 в группе A2/A2, что позволило достичь необходимую достоверную статистическую значимость (p=0,025).

Верхний квартиль (Q3) по количественному показателю употребления кокаина /"крэка", галлюциногенов и ЛОВ у группы подростков с генотипами A1/A1+A1/A2 равнялся 2,00 против 0,00 у группы подростков с генотипом A2/A2, отличие было статистически достоверным для каждой из групп ПАВ соответственно (p-value = 0,026; p-value = 0,008; p-value = 0,007) [34].

Таблица 4.2 - Количественные показатели употребления ПАВ (A1/A1+A1/A2 vs A2/A2)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)		DRD2 (rs1800497)		p-value
		Генотип A1/A1+A1/A2, баллы	Генотип A2/A2, баллы	
Синтетические каннабиноиды	Me	0,00	0,00	0,025
	Q1 – Q3	0,00 – 1,00	0,00 – 0,00	
Кокаин/"крэк"	Me	0,00	0,00	0,026
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 0,00	
Психостимуляторы	Me	4,00	1,00	0,030
	Q1 – Q3	0,00 – 6,00	0,00 – 5,00	
Синтетические катиноны	Me	2,00	0,00	0,003
	Q1 – Q3	0,00 – 5,00	0,00 – 2,50	
Галлюциногены	Me	0,00	0,00	0,008
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 0,00	
ЛОВ	Me	0,00	0,00	0,007
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 0,00	
Всего:		n=188 (100)		U-критерий Манна-Уитни

При анализе исследуемых социальных последствий, связанных с употреблением ПАВ (снижение успеваемости в школе, проблемы с полицией, друзьями и в семье, различные виды краж, разбоев, насилия и т.п.), у подростков с разными генотипами гена DRD2 (rs1800497) была выявлена разница только в одном поведенческом паттерне, - «драка в состоянии интоксикации ПАВ». В остальных случаях различий между группами, по данному гену, выявить не удалось.

Согласно данным Таблицы 4.3 группа подростков, носителей аллеля A1 достоверно чаще участвовали в драках в состоянии интоксикации ПАВ, чем подростки с генотипом A2/A2 (49,4% vs 32,4%, p-value = 0,020). А расчет шанса подраться в состоянии опьянения у подростка с генотипом A2/A2 оказался ниже в 2,03 раза, чем у подростка с генотипом A1/A1+A1/A2, различия шансов также были статистически значимыми (ОШ = 0,493; 95% ДИ: 0,271 – 0,896).

Таблица 4.3 - Драка в состоянии интоксикации ПАВ (A1/A1+A1/A2 vs A2/A2)

Драка в состоянии интоксикации ПАВ	DRD2 (rs1800497)		p-value
	Генотип A1/A1+A1/A2, абс (%)	Генотип A2/A2, абс (%)	
НЕТ	39 (50,6)	75 (67,6)	0,020
ДА	38 (49,4)	36 (32,4)	
Всего:	n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Влияние полиморфизма (rs1800497) гена DRD2 обнаруживалось и с точки зрения медицинских последствий употребления ПАВ подростками. Данные по количеству госпитализаций и регоспитализаций в наркологическую больницу представлены в Таблице 4.4. Обнаружено, что подростки с генотипами A1/A1+A1/A2 достоверно чаще госпитализировались в наркологические отделения, чем подростки с генотипом A2/A2 (50,6% vs 31,5%, p-value = 0,008). Более того, 31,2% из них требовалась повторная госпитализация, что почти вдвое превышает показатель группы A2/A2 (18,0%). Расчет шанса получения стационарной наркологической помощи у подростка с генотипом A2/A2 оказался ниже в 2,22 раза, чем у носителей аллеля A1. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,449; 95% ДИ: 0,246 – 0,818) [34].

Таблица 4.4 - Медицинские последствия употребления ПАВ (A1/A1+A1/A2 vs A2/A2)

Последствие употребления ПАВ		DRD2 (rs1800497)		p-value
		Генотип A1/A1+A1/A2, abc (%)	Генотип A2/A2, abc (%)	
Стационарное лечение в наркологическом отделении	НЕТ	38 (49,4)	76 (68,5)	0,008
	ДА	39 (50,6)	35 (31,5)	
Регоспитализация в наркологическое отделение	Не было	38 (49,4)	76 (68,5)	0,029
	Однократно	15 (19,5)	15 (13,5)	
	Множественно	24 (31,2)	20 (18,0)	
Всего:		n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Аддитивная модель методологии статистического анализа в генетике предусматривает сравнение каждого генотипа с двумя другими по отдельности (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2). Расчет этих же данных, которые были представлены выше, по второй аддитивной модели сравнения генотипов подтвердил различия между группами в качественном показателе употребления для 4-х видов ПАВ (это синтетические каннабиноиды, синтетические катиноны, галлюциногены и летучие органические вещества). Данные представлены в Таблице 4.5.

Установлено, что носители генотипа A1/A1 статистически значимо чаще пробовали синтетические каннабиноиды, синтетические катиноны и галлюциногены по сравнению с группой A2/A2. Подростки с генотипом A1/A2, в свою очередь, демонстрировали значимо более высокую частоту употребления синтетических катинонов и летучих органических веществ (ЛОВ) также относительно носителей A2/A2. Дозозависимый эффект аллеля A1 был установлен для синтетических катинонов: частота их пробы последовательно снижалась при переходе от группы A1/A1 (69,2%) к группе A1/A2 (54,7%) и далее к группе A2/A2 (34,2%). Различия между гомозиготными группами (A1/A1 vs A2/A2) составили p-value  $A1/A1 - A2/A2 = 0,028$ , а между A1/A2

и A2/A2 — p-value  $A1/A2 - A2/A2 = 0,025$ , что подтверждает статистическую значимость линейной последовательности. Сходная закономерность отмечена для синтетических каннабиноидов (p-value  $A1/A1 - A2/A2 = 0,043$ ) и галлюциногенов (p-value  $A1/A1 - A2/A2 = 0,033$ ), однако статистически значимые различия в этих случаях регистрировались исключительно между гомозиготными группами. Помимо этого, обнаружился неожиданно высокий процент проб ингалянтов в группе A1/A2 (45,3%), что отражает нелинейный эффект аллеля A1 для ЛОВ. Значимые различия были выявлены между группами носителей генотипов A1/A2 и A2/A2 (p-value  $A1/A2 - A2/A2 = 0,008$ ), но не между A1/A1 и A2/A2 (p-value  $> 0,05$ ). В пробах кокаина и психостимуляторов среди исследуемых подростков различия между группами не достигли значимости [34].

Таблица 4.5 - Качественные показатели употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Вид ПАВ		DRD2 (rs1800497)			p-value
		Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2, abc (%)	Генотип A2/A2, abc (%)	
Проба синтетических каннабиноидов	НЕТ	8 (61,5)	50 (78,1)	97 (87,4)	0,036 $p_{A1/A1 - A2/A2} = 0,043$
	ДА	5 (38,5)	14 (21,9)	14 (12,6)	
Проба кокаина / "крэка"	НЕТ	8 (61,5)	42 (65,6)	87 (78,4)	0,120
	ДА	5 (38,5)	22 (34,4)	24 (21,6)	
Проба психостимуляторов	НЕТ	3 (23,1)	24 (37,5)	55 (49,5)	0,091
	ДА	10 (76,9)	40 (62,5)	56 (50,5)	
Проба синтетических катинонов	НЕТ	4 (30,8)	29 (45,3)	73 (65,8)	0,005 $p_{A1/A1 - A2/A2} = 0,028$ $p_{A1/A2 - A2/A2} = 0,025$
	ДА	9 (69,2)	35 (54,7)	38 (34,2)	
Проба галлюциногенов	НЕТ	6 (46,2)	41 (64,1)	87 (78,4)	0,015 $p_{A1/A1 - A2/A2} = 0,033$
	ДА	7 (53,8)	23 (35,9)	24 (21,6)	
Проба ЛОВ	НЕТ	9 (69,2)	35 (54,7)	85 (76,6)	0,011 $p_{A1/A2 - A2/A2} = 0,008$
	ДА	4 (30,8)	29 (45,3)	26 (23,4)	
Всего:		n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Сравнение количественного показателя употребления ПАВ подростками по аддитивной модели представлено в Таблице 4.6. При сопоставлении показателей трех генотипов, представленных в Таблице 4.6, были подтверждены данные о том, что носители генотипов A1/A1 и A1/A2 после первой пробы в дальнейшем статистически значимо чаще злоупотребляли синтетическими катинонами по сравнению с подростками, имеющими генотип A2/A2. Для данного вида ПАВ характер линейной зависимости подтверждается снижением медиан и квартильных размахов частоты употребления: группа A1/A1 (Me=2,00; Q1–Q3: 0,00–6,00), группа A1/A2 (Me=1,50; Q1–Q3: 0,00–4,00) и далее к группе A2/A2 (Me=0,00; Q1–Q3: 0,00–2,50). Это позволяет сделать заключение о наличии дозозависимого эффекта аллеля A1 (p-value  $A1/A1 - A2/A2 = 0,046$ ; p-value  $A1/A2 - A2/A2 = 0,046$ ). Помимо этого, были обнаружены различия между

группами в частоте употребления синтетических каннабиноидов, галлюциногенов и ЛОВ. Подростки с генотипом A1/A1 (Me = 1,00; Q1–Q3: 0,00–2,00) по медиане и квартилям демонстрировали статистически значимое отличие в злоупотреблении галлюциногенами по сравнению с генотипом A2/A2 (Me = 0,00; Q1–Q3: 0,00–0,00). Широкие размахи квартилей в группе A1/A1 (Me = 0,00; Q1–Q3: 0,00–2,00) по употреблению синтетических каннабиноидов («спайса») также достоверно отличались от показателей употребления подростками с генотипом A2/A2 (Me = 0,00; Q1–Q3: 0,00–0,00). Кроме того, подтверждено, что носители генотипа A1/A2 статистически значимо чаще злоупотребляют ЛОВ, однако лишь в сравнении с группой A2/A2 (p-value  $A1/A2 - A2/A2 = 0,010$ ). В отношении психостимуляторов межгенотипические различия не достигли статистической значимости (p = 0,060), тем не менее медианные значения (A1/A1 = 5,00; A1/A2 = 4,00; A2/A2 = 1,00) и межквартильные размахи (A1/A1: 3,00–6,00; A1/A2: 0,00–6,00; A2/A2: 0,00–5,00) указывают на наличие тенденции к более интенсивному потреблению среди носителей аллеля A1 [34].

Таблица 4.6 - Количественные показатели употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)	DRD2 (rs1800497)			p-value	
	Генотип A1/A1, баллы	Генотип A1/A2, баллы	Генотип A2/A2, баллы		
Синтетические каннабиноиды	Me	0,00	0,00	0,00	p $A2/A2 - A1/A1 = 0,032$
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 0,00	0,00 – 0,00	
Кокаин / "крэк"	Me	0,00	0,00	0,00	0,083
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 1,25	0,00 – 0,00	
Психостимуляторы	Me	5,00	4,00	1,00	0,060
	Q1 – Q3	3,00 – 6,00	0,00 – 6,00	0,00 – 5,00	
Синтетические катиноны	Me	2,00	1,50	0,00	0,007
	Q1 – Q3	0,00 – 6,00	0,00 – 4,00	0,00 – 2,50	p $A2/A2 - A1/A1 = 0,046$ p $A2/A2 - A1/A2 = 0,046$
Галлюциногены	Me	1,00	0,00	0,00	0,012
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 1,00	0,00 – 0,00	p $A2/A2 - A1/A1 = 0,036$
ЛОВ	Me	0,00	0,00	0,00	0,014
	Q1 – Q3	0,00 – 1,00	0,00 – 2,25	0,00 – 0,00	p $A2/A2 - A1/A2 = 0,010$
Всего:	n=188 (100)			Критерий Краскела–Уоллиса	

Сравнение трех групп с разными генотипами по аддитивной модели относительно участия в драках в состоянии интоксикации ПАВ показаны в Таблице 4.7. Подростки с генотипом A1/A1 участвовали в драках в 61,5% случаев, что существенно выше, чем в группе A2/A2 (32,4%). Гетерозиготы A1/A2 занимали промежуточное положение (46,9%). Различие между группами оказалось статистически достоверным (p-value = 0,040). Полученные нами данные

свидетельствуют об увеличении риска драк и конфликтов при употреблении ПАВ у носителей аллеля А1.

Таблица 4.7 - Драка в состоянии интоксикации ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Драка в состоянии интоксикации ПАВ	DRD2 (rs1800497)			p-value
	Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2, abc (%)	Генотип A2/A2, abc (%)	
НЕТ	5 (38,5)	34 (53,1)	75 (67,6)	0,040
ДА	8 (61,5)	30 (46,9)	36 (32,4)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Касаемо медицинских последствий употребления ПАВ подростками показатели количества госпитализаций и регоспитализаций в наркологическую больницу представлены в Таблице 4.8. Подростки с генотипом A1/A1 чаще нуждались в стационарном наркологическом лечении (61,5%) по сравнению с подростками с генотипом A1/A2 (48,4%) и генотипом A2/A2 (31,5%). Разница была статистически достоверной  $p$ -value = 0,021. В сравнении частоты регоспитализаций между всеми тремя группами различий выявить не удалось. Из анализа Таблицы 4.8. следует подтверждение того факта, что подростки с генотипом A2/A2 реже нуждались в специализированной наркологической помощи, по сравнению с двумя другими группами подростков, где в генотипе присутствовал аллель А1. Также стоит отметить, что доля пациентов с многократными госпитализациями была максимальной в группе A1/A1 (38,5%), что вдвое превышает аналогичный показатель у A2/A2 (18,0%) [34].

Таблица 4.8 - Медицинские последствия употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Последствие употребления ПАВ		DRD2 (rs1800497)			p-value
		Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2, abc (%)	Генотип A2/A2, abc (%)	
Стационарное лечение в наркологическом отделении	НЕТ	5 (38,5)	33 (51,6)	76 (68,5)	0,021
	ДА	8 (61,5)	31 (48,4)	35 (31,5)	
Регоспитализация в наркологическое отделение	Не было	5 (38,5)	33 (51,6)	76 (68,5)	0,095
	Однократно	3 (23,1)	12 (18,8)	15 (13,5)	
	Многократно	5 (38,5)	19 (29,7)	20 (18,0)	
Всего:		n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Исходя из выше сказанного можно утверждать, что полиморфизм гена DRD2 (rs1800497) проявляет выраженную ассоциацию с формированием специфических паттернов наркопотребления. Носители аллеля А1 демонстрируют достоверно более высокую частоту употребления широкого спектра психоактивных веществ, включая синтетические

каннабиноиды, кокаин, психостимуляторы, синтетические катиноны, галлюциногены и летучие органические соединения, по сравнению с гомозиготами по аллелю A2. Наиболее значимая дозозависимая связь в рамках аддитивной модели наблюдается в отношении употребления синтетических катинонов. Данный генетический вариант также ассоциирован с более тяжелыми клиническими проявлениями: у носителей аллеля A1 статистически значимо чаще регистрируется агрессивное поведение в состоянии интоксикации и отмечается повышенная потребность в стационарной наркологической помощи. Таким образом, полиморфизм rs1800497 гена DRD2 выступает в качестве ключевого генетического маркера, определяющего предрасположенность к полисубстантной зависимости и более тяжелому течению наркологического расстройства, что обосновывает его учет при разработке стратегий персонализированного подхода к профилактике и терапии в подростковой популяции.

#### 4.2. Взаимосвязь полиморфизма гена SLC6A4 (VNTR) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте

В исследовании частота встречаемости генотипов SLC6A4 (VNTR) распределилась следующим образом: 32 подростка с генотипом S/S (17,0%); 73 подростка с генотипом S/L (38,8%); 83 подростка с генотипом L/L (44,1%).

Статистический анализ проводился по двум моделям: доминантная и аддитивная.

При доминантной модели статистического анализа обнаружены статистически значимые различия при сравнении частоты наследственной отягощенности (наличие у родственников зависимостей или психических расстройств) между группами с генотипами S/S+S/L (n=105) и генотипом L/L (n=83). Подростки с генотипами S/S+S/L достоверно чаще имели отягощенный семейный анамнез по сравнению с носителями генотипа L/L (70,5% vs 54,2%; p-value=0,022). Данные представлены в Таблице 4.9.

Таблица 4.9 - Наследственная отягощенность (S/S+S/L vs L/L)

Наследственная отягощенность	SLC6A4 (VNTR)		p-value
	Генотип S/S+S/L abc (%)	Генотип L/L abc (%)	
Отягощена	74 (70,5)	45 (54,2)	0,022
Не отягощена	31 (29,5)	38 (45,8)	
Всего:	n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

При сравнении данных, о частоте употребления алкоголя подростками, было обнаружено, что медиана употребления и диапазон квартилей выше у носителей генотипов S/S+S/L (Me = 4,00; Q1–Q3: 2,00–5,00), чем у подростков с генотипом L/L (Me = 3,00; Q1–Q3: 1,00–5,00).

Полученная разница между группами была статистически значимой и достоверной ( $p$ -value=0,018, Таблица 4.10). Проведённый анализ свидетельствует о возможной связи S-аллеля с увеличением интенсивности алкоголизации.

Таблица 4.10 - Злоупотребление алкоголем (S/S+S/L vs L/L)

Показатели злоупотребления алкоголем	SLC6A4 (VNTR)		p-value
	Генотип S/S+S/L абс (%)	Генотип L/L абс (%)	
Me	4,00	3,00	0,018
Q1 – Q3	2,00 – 5,00	1,00 – 5,00	
Всего:	n=188 (100)		U–критерий Манна–Уитни

Данное утверждение также подтверждается в Таблице 4.11, где представлены показатели теста AUDIT. При расчетах данных употребления алкоголя подростками, получена достоверная разница между группой подростков с генотипами S/S+S/L и группой подростков с генотипом L/L ( $p$ -value=0,027). Показатель «Зависимость» чаще встречается среди носителей генотипов S/S+S/L (42,9%), чем среди носителей генотипа L/L (24,1%). Напротив, показатель «Зона риска» более распространена в группе подростков с генотипом L/L (27,7%) по сравнению с группой S/S+S/L (20,0%). На основании этих данных можно предположить, что вариант L/L гена SLC6A4 (VNTR) может обладать протективным эффектом в контексте употребления алкоголя несовершеннолетними.

Таблица 4.11 - Тест AUDIT (S/S+S/L vs L/L)

Показатели теста AUDIT	SLC6A4 (VNTR)		p-value
	Генотип S/S+S/L абс (%)	Генотип L/L абс (%)	
Зона риска	21 (20,0)	23 (27,7)	0,027
Пагубное употребление	39 (37,1)	40 (48,2)	
Зависимость	45 (42,9)	20 (24,1)	
Всего:	n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Из 11-ти анализируемых видов ПАВ, употребляемых подростками, в зависимости от полиморфизма гена SLC6A4 (VNTR) были обнаружены статистически значимые различия в качественном показателе употребления для 3-х видов ПАВ. (Таблица 4.12). Подростки с генотипами S/S+S/L продемонстрировали статистически значимо более высокую частоту пробы исследуемых ПАВ (каннабиноидов; психостимуляторов; летучих органических веществ) по сравнению с группой носителей генотипа L/L. Процент подростков, пробовавших употреблять каннабиноиды, в группе подростков с генотипами S/S+S/L составил 67,6%, для группы

подростков с генотипом L/L - 50,6%, данная разница была достоверной (p-value=0,018). Аналогичным образом отличались группы подростков по пробе психостимуляторов (62,9% vs 48,2%; p-value = 0,044) и пробе летучих органических веществ (38,1% vs 22,9%; p-value = 0,026). Расчеты предполагают вывод о том, что S-аллель повышает риск «экспериментирования» с различными ПАВ у подростков.

Таблица 4.12 - Качественные показатели употребления ПАВ (S/S+S/L vs L/L)

Вид ПАВ		SLC6A4 (VNTR)		p-value
		Генотип S/S+S/L abc (%)	Генотип L/L abc (%)	
Проба каннабиноидов	НЕТ	34 (32,4)	41 (49,4)	0,018
	ДА	71 (67,6)	42 (50,6)	
Проба психостимуляторов	НЕТ	39 (37,1)	43 (51,8)	0,044
	ДА	66 (62,9)	40 (48,2)	
Проба ЛОВ	НЕТ	65 (61,9)	64 (77,1)	0,026
	ДА	40 (38,1)	19 (22,9)	
Всего:		n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

При детальном анализе количественного показателя употребления ПАВ, где данные о частоте потребления, выраженных в бальной системе, обнаружилось подтверждение предыдущих корреляций. Подростки с генотипами S/S+S/L гена SLC6A4 (VNTR) чаще и в большем количестве злоупотребляли каннабиноидами, психостимуляторами, и летучими органическими веществами в течении жизни (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 - Количественные показатели употребления ПАВ (S/S+S/L vs L/L)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)		SLC6A4 (VNTR)		p-value
		Генотип S/S+S/L, баллы	Генотип L/L, баллы	
Каннабиноиды	Me	3,00	1,00	0,029
	Q1 – Q3	0,00 – 5,00	0,00 – 4,00	
Психостимуляторы	Me	4,00	0,00	0,030
	Q1 – Q3	0,00 – 6,00	0,00 – 4,00	
ЛОВ	Me	0,00	0,00	0,043
	Q1 – Q3	0,00 – 2,00	0,00 – 0,00	
Всего:		n=188 (100)		U-критерий Манна-Уитни

Анализ Таблицы 4.13 показывает, что подростки с генотипами S/S+S/L достоверно чаще злоупотребляли каннабиноидами, психостимуляторами и летучими органическими веществами по сравнению с группой с генотипом L/L. Особого внимания заслуживают каннабиноиды: где разница медиан злоупотребления в группе S/S+S/L в несколько раз отличалась от группы

носителей генотипа L/L ( $Me = 3,00$  vs  $Me = 1,00$ ;  $p$ -value = 0,029). Также между группой подростков с генотипами S/S+S/L и группой подростков с генотипом L/L отмечалась высокая разница по употреблению психостимуляторов при расчетах как срединного значения ( $Me = 4,00$  vs  $Me = 0,00$ ;  $p$ -value = 0,030), так и верхнего (Q3) квартиля (Q1–Q3:0,00 – 6,00 vs Q1–Q3:0,00 – 4,00;  $p$ -value = 0,030). При сравнении медиан употребления ЛОВ обнаруживались равнозначные значения, однако анализ квартилей позволял выявить значимые различия. У группы носителей аллеля S верхний квартиль (Q3) для ЛОВ равнялся 2,00 против 0,00 у группы подростков с генотипом L/L, отличие было статистически достоверным ( $p$ -value = 0,043).

Представленные расчеты данных по употреблению ПАВ также находят подтверждение по показателям теста DUDIT, которые отражены в Таблице 4.14. По тесту DUDIT обнаружилось, что показатель «Зависимость» от наркотических веществ преобладает у группы подростков S/S+S/L (46,7%) в сравнении с носителями генотипа L/L (25,3%). Показатель «Пагубное употребление» был сопоставим у двух группах (22,9% vs 27,7%). В связи с этим предполагается, что S-аллель ассоциирован с быстрым становлением наркологического заболевания и переходом от пагубного употребления к зависимости, а также что L/L вариант генотипа гена SLC6A4 (VNTR) может выступать протективным фактором при формировании зависимости от ПАВ.

Таблица 4.14 - Тест DUDIT (S/S+S/L vs L/L)

Показатели теста DUDIT	SLC6A4 (VNTR)		p-value
	Генотип S/S+S/L abc (%)	Генотип L/L abc (%)	
Без употребления ПАВ	32 (30,5)	39 (47,0)	0,009
Пагубное употребление	24 (22,9)	23 (27,7)	
Зависимость	49 (46,7)	21 (25,3)	
Всего:	n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Влияние полиморфизма гена SLC6A4 (VNTR) обнаруживалось в медицинских последствиях употребления ПАВ подростками. Данные по количеству госпитализаций в наркологическую больницу представлены в Таблице 4.15.

Таблица 4.15 - Медицинские последствия употребления ПАВ (S/S+S/L vs L/L)

Стационарное лечение в наркологическом отделении	SLC6A4 (VNTR)		p-value
	Генотип S/S+S/L abc (%)	Генотип L/L abc (%)	
НЕТ	57 (54,3)	57 (68,7)	0,045
ДА	48 (45,7)	26 (31,3)	
Всего:	n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Выявлено, что подростки с генотипами S/S+S/L достоверно чаще госпитализировались в наркологические отделения, чем подростки с генотипом L/L (45,7% vs 31,3%, p-value = 0,045). Расчет шанса получения стационарной наркологической помощи у подростка с генотипом L/L оказался ниже в 1,84 раза, чем у носителей аллеля S. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,542; 95% ДИ: 0,297 – 0,989).

Расчет данных по второй аддитивной модели сравнения генотипов гена SLC6A4 (VNTR) обнаружил достоверные различия в трех группах генотипов (S/S vs S/L vs L/L) только для некоторых клинико-амнестических данных. К примеру, расчеты взаимосвязи наследственной отягощенности и трех генотипов гена SLC6A4 не имели статистической значимости, что вероятно связано с малым размером групп. Возможно, для выявления градиента дозозависимости требуется большая выборка пациентов. Далее по тексту будут представлены только статистически значимые корреляции взаимосвязи полиморфизма гена SLC6A4 (VNTR) с определяемыми признаками.

Сравнения групп пациентов с тремя разными генотипами гена SLC6A4 (VNTR) обнаружил различие в качественном показателе употребления для каннабиноидов (Таблица 4.16). Из первоначального анализа данных была выявлена нелинейность градиента употребления каннабиноидов подростками с генотипом S/S (62,5%), генотипом S/L (69,9%) и генотипом L/L (50,6%); p-value = 0,047. При апостериорном анализе, достоверно подтверждался факт того, что подростки с генотипом L/L пробуют употреблять каннабиноиды реже, чем подростки с гетерозиготным генотипом S/L (p-value = 0,043). По пробам психостимуляторов и ЛОВ различия были незначимы (p-value>0,05).

Таблица 4.16 - Качественные показатели употребления ПАВ (S/S vs S/L vs L/L)

Вид ПАВ		SLC6A4 (VNTR)			p-value
		Генотип S/S abc (%)	Генотип S/L abc (%)	Генотип L/L abc (%)	
Проба каннабиноидов	НЕТ	12 (37,5)	22 (30,1)	41 (49,4)	0,047 p <sub>S/L-L/L</sub> = 0,043
	ДА	20 (62,5)	51 (69,9)	42 (50,6)	
Проба психостимуляторов	НЕТ	13 (40,6)	26 (35,6)	43 (51,8)	0,118
	ДА	19 (59,4)	47 (64,4)	40 (48,2)	
Проба ЛОВ	НЕТ	22 (68,8)	43 (58,9)	64 (77,1)	0,050
	ДА	10 (31,2)	30 (41,1)	19 (22,9)	
Всего:		n=188 (100)			χ <sup>2</sup> Пирсона

При анализе количественного потребления ПАВ, после разбиения подростков на три генотипа, статистически значимой разницы между группами частотой употребления каннабиноидов, психостимуляторов и ЛОВ выявить не удалось. Однако обнаружилось подтверждение ранее описанной корреляции по показателям теста DUDIT, которые

представлены в Таблице 4.17. Анализ показал значимые различия между сравниваемыми группами ( $p = 0,043$ ). Уровень зависимости по шкале DUDIT у гетерозиготных носителей S/L достиг 50,7%, что почти в два раза превышает показатель в группе L/L (25,3%), причём это различие является статистически достоверным ( $p = 0,011$ ). Однако гомозиготные носители S/S демонстрировали промежуточное значение (37,5%), что не позволяет говорить о строгой дозозависимости влияния S-аллеля.

Таблица 4.17 - Тест DUDIT (S/S vs S/L vs L/L)

Показатели теста DUDIT	SLC6A4 (VNTR)			p-value
	Генотип S/S abc (%)	Генотип S/L abc (%)	Генотип L/L abc (%)	
Без употребления ПАВ	12 (37,5)	20 (27,4)	39 (47,0)	0,024 $p_{S/L-L/L} = 0,011$
Пагубное употребление	8 (25,0)	16 (21,9)	23 (27,7)	
Зависимость	12 (37,5)	37 (50,7)	21 (25,3)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Полиморфизм гена-переносчика серотонина SLC6A4 (VNTR) демонстрирует выраженную ассоциацию с клинико-анамнестическими особенностями формирования зависимости. Носители аллелей, содержащих S-вариант (генотипы S/S и S/L), статистически значимо чаще имеют отягощенный семейный анамнез по психическим и наркологическим расстройствам. Данный генетический профиль связан с более интенсивным и злокачественным течением аддиктивной патологии: у этих пациентов отмечается ускоренное формирование синдрома алкогольной зависимости по критериям AUDIT и более высокий уровень злоупотребления алкоголем. Кроме того, для носителей S-аллеля характерна выраженная склонность к полисубстантному употреблению, что проявляется в достоверно более частых пробах каннабиноидов, психостимуляторов и летучих органических веществ. В противоположность этому, гомозиготный генотип L/L проявляет свойства протективного фактора, ассоциируясь со сниженным риском развития тяжелых форм зависимости, что подтверждается значимо меньшей частотой госпитализаций в специализированные стационары. Таким образом, анализ полиморфизма VNTR гена SLC6A4 позволяет выделить генетически детерминированные профили риска и резистентности, что имеет значение для стратификации пациентов и разработки превентивных стратегий.

#### 4.3. Взаимосвязь полиморфизма гена DBH (rs2519152) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте

В исследовании частота встречаемости генотипов DBH (rs2519152) распределилась следующим образом: 34 подростка с генотипом A1/A1 (18,1%); 90 подростков с генотипом A1/A2

(47,9%); 64 подростка с генотипом A2/A2 (34,0%). При доминантной модели статистического анализа из 11-ти анализируемых видов ПАВ были обнаружены статистически значимые различия в качественном показателе употребления для 2-х видов ПАВ (кокаин / «крэк»; галлюциногены).

Данные в Таблице 4.18 показывают, что подростки с генотипами A1/A2+A2/A2 статистически значимо чаще пробовали кокаин/"крэка" по сравнению с группой A1/A1 (31,2% vs 8,8%, p-value = 0,009). Расчёт отношения шансов продемонстрировал, что вероятность употребления кокаина в группе A1/A2+A2/A2 превышает таковую в группе A1/A1 в 4,679 раза (ОШ = 4,679; 95% ДИ: 1,363–16,059). Для галлюциногенов разница между группами также была выраженной и достоверной (32,5% vs 11,8%, p-value = 0,020). Отношение шансов для употребления галлюциногенов в группе A1/A2+A2/A2 было выше в 3,606 раза по сравнению с контрольной группой (ОШ = 3,606; 95% ДИ: 1,205–10,794). При анализе пробы других ПАВ статистически достоверных отличий между группами обнаружено не было.

Таблица 4.18 - Качественные показатели употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2+A2/A2)

Вид ПАВ		DBH (rs2519152)		p-value
		Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2+A2/A2, abc (%)	
Проба кокаина / "крэка"	НЕТ	31 (91,2)	106 (68,8)	0,009
	ДА	3 (8,8)	48 (31,2)	
Проба галлюциногенов	НЕТ	30 (88,2)	104 (67,5)	0,020
	ДА	4 (11,8)	50 (32,5)	
Всего:		n=188 (100)		Точный критерий Фишера

При детальном анализе количественного показателя употребления вышеперечисленных ПАВ, обнаружилось подтверждение предыдущих корреляций. Подростки с генотипами A1/A2+A2/A2 гена DBH (rs2519152) чаще и в большем количестве злоупотребляли кокаином/«крэком» и галлюциногенами в течении жизни. Данные представлены в Таблице 4.19. При сравнении медиан значения в обеих группах были равнозначные, однако разница квартилей позволяла получить достоверные отличия. Данные в Таблице 4.19 показывают, что подростки с генотипами A1/A2+A2/A2 достоверно чаще злоупотребляли исследуемыми ПАВ по сравнению с группой носителей генотипа A1/A1. Верхний квартиль (Q3) по количественному показателю употребления кокаина/"крэка", галлюциногенов у группы подростков с генотипами A1/A2+A2/A2 равнялся 1,00 против 0,00 у группы подростков с генотипом A1/A1, отличие было статистически достоверным для каждой из групп ПАВ соответственно (p-value = 0,007; p-value = 0,015).

Таблица 4.19 - Количественные показатели употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2+A2/A2)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)		DBH (rs2519152)		p-value
		Генотип A1/A1, баллы	Генотип A1/A2+A2/A2, баллы	
Кокаин / "крэк"	Me	0,00	0,00	0,007
	Q1 – Q3	0,00 – 0,00	0,00 – 1,00	
Галлюциногены	Me	0,00	0,00	0,015
	Q1 – Q3	0,00 – 0,00	0,00 – 1,00	
Всего:		n=188 (100)		U-критерий Манна-Уитни

Влияние полиморфизма гена DBH (rs2519152) обнаруживалось в одном из аспектов синдрома зависимости, сформированного в подростковом возрасте. Данные по анализу компонентов патологического влечения к ПАВ представлены в Таблице 4.20. В структуре синдрома зависимости, между группами обнаруживается разница в компонентах патологического влечения к ПАВ. У пациентов группы с генотипами A1/A2+A2/A2 основой влечения являлся поведенческий компонент (52,6%), а у пациентов с генотипом A1/A1 преобладающим был аффективный (72,7%) компонент. Различия были статистически значимыми (p-value=0,012).

Таблица 4.20 - Компоненты патологического влечения в ПАВ (A1/A1 vs A1/A2+A2/A2)

Компонент влечения к ПАВ	DBH (rs2519152)		p-value
	Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2+A2/A2, abc (%)	
аффективный	8 (72,7)	14 (24,6)	0,012
вегетативный	0 (0,0)	3 (5,3)	
идеаторный	0 (0,0)	9 (15,8)	
поведенческий	2 (18,2)	30 (52,6)	
сенсорный	1 (9,1)	1 (1,8)	
Всего:	n=68 (100)		$\chi^2$ Пирсона

С точки зрения медицинских последствий у подростка, имеющего в анамнезе употребление ПАВ, была получена разница между группами в факте госпитализации в психиатрическую больницу. По данным Таблицы 4.21 выявлено, что подростки с генотипом A1/A1 достоверно чаще госпитализировались в психиатрический стационар, чем подростки с генотипами A1/A2+A2/A2 (44,1% vs 24,0%, p-value = 0,032). Расчет шанса получения стационарной психиатрической помощи у подростка с генотипом A1/A1 оказался в 2,496 раза выше, чем у носителей аллеля A2. Различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,401; 95% ДИ: 0,185 – 0,866).

Таблица 4.21 - Медицинские последствия употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2+A2/A2)

Стационарное лечение в психиатрической больнице	DBH (rs2519152)		p-value
	Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2+A2/A2, abc (%)	
НЕТ	19 (55,9)	117 (76,0)	0,032
ДА	15 (44,1)	37 (24,0)	
Всего:	n=188 (100)		Точный критерий Фишера

Расчет данных по второй аддитивной модели сравнения генотипов гена SLC6A4 (VNTR) обнаружил достоверные различия в трех группах генотипов (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2) во всех ранее представленных корреляциях. Подтверждается отличие между группами в качественном показателе употребления кокаина/«крэка» и галлюциногенов. Согласно данным Таблицы 4.22 группа подростков, носителей генотипа A1/A1 статистически значимо отличилась от группы подростков с генотипом A1/A2 по части пробы кокаина/«крэка», а также от группы подростков с генотипом A2/A2 по пробам как кокаина/«крэка», так и галлюциногенов. Наблюдается отчетливая тенденция по факту употребления кокаина/«крэка» в линейной последовательности от группы к группе, начиная с подростков с генотипом A1/A1 - 8,8% к подросткам с генотипом A1/A2 - 27,8% и заканчивая группой подростков с генотипом A2/A2 - 35,9% (p-value<sub>A1/A1 - A1/A2</sub> = 0,049; p-value<sub>A1/A1 - A2/A2</sub> = 0,011). Аналогичная тенденция наблюдалась для галлюциногенов, однако апостериорные значимые различия наблюдались только между группами с генотипами A1/A1 и A2/A2 (p-value<sub>A1/A1 - A2/A2</sub> = 0,047).

Таблица 4.22 - Качественные показатели употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Вид ПАВ		DBH (rs2519152)			p-value
		Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2, abc (%)	Генотип A2/A2, abc (%)	
Проба кокаина / "крэка"	НЕТ	31 (91,2)	65 (72,2)	41 (64,1)	0,016 p <sub>A1/A1 - A1/A2</sub> = 0,049 p <sub>A1/A1 - A2/A2</sub> = 0,011
	ДА	3 (8,8)	25 (27,8)	23 (35,9)	
Проба галлюциногенов	НЕТ	30 (88,2)	62 (68,9)	42 (65,6)	0,049 p <sub>A1/A1 - A2/A2</sub> = 0,047
	ДА	4 (11,8)	28 (31,1)	22 (34,4)	
Всего:		n=188 (100)			χ <sup>2</sup> Пирсона

Сравнение количественного показателя употребления этих же ПАВ подростками по аддитивной модели представлено в Таблице 4.23. При сопоставлении показателей трех генотипов, были подтверждены данные о том, что подростки с генотипом A1/A2 и A2/A2 после первой пробы впоследствии чаще злоупотребляют кокаином/«крэком» и галлюциногенами. Подростки с генотипом A1/A1 (Me = 0,00; Q1-Q3: 0,00-0,00) по квартилям демонстрировали

статистически значимое отличие в злоупотреблении кокаином/«крэком» по сравнению с генотипом A2/A2 (Me = 0,00; Q1–Q3: 0,00–2,00; p-value  $A1/A1 - A2/A2 = 0,007$ ). Также подтвердились данные о том, что подростки с генотипом A1/A1 статистически значимо реже злоупотребляют галлюциногенами, в сравнении с подростками из двух других групп (p-value = 0,050).

Таблица 4.23 - Количественные показатели употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)		DBH (rs2519152)			p-value
		Генотип A1/A1, баллы	Генотип A1/A2, баллы	Генотип A2/A2, баллы	
Кокаин / "крэк"	Me	0,00	0,00	0,00	0,010 $p_{A2/A2 - A1/A1} = 0,007$
	Q1 – Q3	0,00 – 0,00	0,00 – 1,00	0,00 – 2,00	
Галлюциногены	Me	0,00	0,00	0,00	0,050
	Q1 – Q3	0,00 – 0,00	0,00 – 1,00	0,00 – 1,00	
Всего:		n=188 (100)			Критерий Краскела–Уоллиса

В части синдрома зависимости, сформированного у подростков, подтвердилось отличие между группами по ведущему компоненту влечения в ПАВ. Данные в Таблице 4.24.

Таблица 4.24 - Компоненты патологического влечения в ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Компонент влечения к ПАВ	DBH (rs2519152)			p-value
	Генотип A1/A1, абс (%)	Генотип A1/A2, абс (%)	Генотип A2/A2, абс (%)	
аффективный	8 (72,7)	10 (28,6)	4 (18,2)	0,024
вегетативный	0 (0,0)	3 (8,6)	0 (0,0)	
идеаторный	0 (0,0)	6 (17,1)	3 (13,6)	
поведенческий	2 (18,2)	16 (45,7)	14 (63,6)	
сенсорный	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	
Всего:	n=68 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Результаты, полученные по аддитивной модели, согласуются с выводами, сделанными на основании доминантной модели. Касательно структуры синдрома зависимости у подростков, различия в компонентах патологического влечения к ПАВ проявляются в следующем: среди носителей генотипов A1/A2 и A2/A2 ведущим является поведенческий компонент (45,7% и 63,5% соответственно). В то же время у пациентов с генотипом A1/A1 доминирует аффективный компонент влечения (72,7%). Указанные различия являются статистически значимыми (p = 0,024).

Также сходятся расчеты по двум моделям в части госпитализации в психиатрическую больницу. Данные статистического анализа по аддитивной модели представлены в Таблице 4.25. Подростки с генотипом A1/A1 чаще нуждались в стационарном психиатрическом лечении

(44,1%) по сравнению с подростками с генотипом A1/A2 (21,1%) и генотипом A2/A2 (28,1%). Однако разница была статистически достоверной только между группой гомозиготных подростков A1/A1 и гетерозигот A1/A2 ( $p\text{-value}_{A1/A1 - A1/A2} = 0,031$ ).

Таблица 4.25 - Медицинские последствия употребления ПАВ (A1/A1 vs A1/A2 vs A2/A2)

Стационарное лечение в психиатрической больнице	DBH (rs2519152)			p-value
	Генотип A1/A1, abc (%)	Генотип A1/A2, abc (%)	Генотип A2/A2, abc (%)	
НЕТ	19 (55,9)	71 (78,9)	46 (71,9)	0,038 $p_{A1/A1 - A1/A2} = 0,031$
ДА	15 (44,1)	19 (21,1)	18 (28,1)	
Всего:	n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Полиморфизм гена дофамин- $\beta$ -гидроксилазы DBH (rs2519152) проявляет специфические ассоциации с особенностями наркологической и коморбидной патологии. Наличие аллеля A2 (генотипы A1/A2 и A2/A2) выступает значимым предиктором склонности к употреблению психостимуляторов, ассоциируясь с многократно более высокой частотой проб кокаина и галлюциногенов по сравнению с гомозиготами A1/A1. Данный генетический вариант также связан с различиями в клинической структуре синдрома зависимости: для носителей аллеля A2 характерно доминирование поведенческого компонента патологического влечения, в то время как у лиц с генотипом A1/A1 на первый план выступает аффективный компонент. Кроме того, генотип A1/A1 демонстрирует выраженную связь с коморбидной психиатрической патологией, что подтверждается существенно более высокой потребностью в стационарной психиатрической помощи у данных пациентов. Таким образом, полиморфизм rs2519152 гена DBH может рассматриваться в качестве биологического маркера, способствующего дифференциации между изолированным аддиктивным расстройством с преобладанием поведенческих нарушений и зависимостью, протекающей в рамках полиморфной психопатологической структуры с выраженным аффективным компонентом.

#### 4.4. Взаимосвязь полиморфизма гена TRH2 (rs4570625) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте

В исследовании частота встречаемости генотипов TRH2 (rs4570625) распределилась следующим образом: 84 подростка с генотипом G/G (44,7%); 80 подростков с генотипом G/T (42,6%); 24 подростка с генотипом T/T (12,8%).

При доминантной модели статистического анализа из 11-ти анализируемых видов ПАВ были обнаружены статистически значимые различия в качественном показателе только по пробе кокаина /"крэка" (Таблица 4.26). Показатель «Проба кокаина /"крэка"» преобладает у носителей

генотипа G/G (34,5%) в сравнении с носителями генотипов G/T+T/T (21,4%). Найденная разница между группами является достоверной и статистически значимой ( $p$ -value=0,040). В группе носителей генотипов G/T+T/T вероятность употребления данного вида ПАВ была в 1,965 раза ниже, чем в группе с генотипом G/G. Полученное значение ОШ = 0,509 (95% ДИ: 0,265–0,976) свидетельствует о статистической значимости различий.

Таблица 4.26 - Качественные показатели употребления ПАВ (G/G vs G/T+T/T)

Вид ПАВ		ТРН2 (rs4570625)		p-value
		Генотип G/G, abc (%)	Генотип G/T+T/T, abc (%)	
Проба кокаина /"крэка"	НЕТ	55 (65,5)	82 (78,8)	0,040
	ДА	29 (34,5)	22 (21,2)	
Всего:		n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Данные о количестве и частоте потребления кокаина /"крэка" подростками в зависимости от полиморфизма гена ТРН2 представлены в Таблице 4.27. Подростки с генотипом G/G достоверно чаще злоупотребляли кокаином/"крэком" по сравнению с группой носителей генотипов G/T+T/T. Верхний квартиль (Q3) у группы подростков с генотипом G/G равнялся 1,00 против 0,00 у группы подростков с генотипами G/T+T/T, отличие было статистически достоверным ( $p$ -value = 0,046).

Таблица 4.27 - Количественные показатели употребления ПАВ (G/G vs G/T+T/T)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)		ТРН2 (rs4570625)		p-value
		Генотип G/G, баллы	Генотип G/T+T/T, баллы	
Кокаин / "крэк"	Me	0,00	0,00	0,046
	Q1 – Q3	0,00 – 1,00	0,00 – 0,00	
Всего:		n=188 (100)		U-критерий Манна-Уитни

Влияние полиморфизма гена ТРН2 (rs4570625) обнаруживалось в медицинских последствиях употребления ПАВ подростками. Данные о госпитализациях в токсикологическое и психиатрическое отделение, связанных с употреблением ПАВ, представлены в Таблице 4.28. Исследование выявило статистически значимые ассоциации между генотипом и частотой специфических госпитализаций. Доля госпитализаций в токсикологическое отделение вследствие отравления ПАВ была значимо выше среди носителей генотипов G/T+T/T по сравнению с группой G/G (73,8% против 87,5%;  $p$ -value = 0,017). Отношение шансов для этого исхода в группе G/T+T/T превышало таковое в группе G/G в 2,484 раза (95% ДИ: 1,164–5,300). Кроме того, установлено, что подростки с генотипами G/T+T/T достоверно чаще получали

стационарную психиатрическую помощь (33,7% против 20,2%; p-value = 0,041), а шансы на госпитализацию в психиатрический стационар у них были выше в 1,994 раза (95% ДИ: 1,023–3,906).

Таблица 4.28 - Медицинские последствия употребления ПАВ (G/G vs G/T+T/T)

Последствия употребления ПАВ		ТРН2 (rs4570625)		p-value
		Генотип G/G, баллы	Генотип G/T+T/T, баллы	
Стационарное лечение в токсикологическом отделении	НЕТ	22 (26,2)	13 (12,5)	0,017
	ДА	62 (73,8)	91 (87,5)	
Стационарное лечение в психиатрическом отделении	НЕТ	67 (79,8)	69 (66,3)	0,041
	ДА	17 (20,2)	35 (33,7)	
Всего:		n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Расчеты взаимосвязи употребления кокаина/"крэка" между тремя генотипами гена ТРН2 не имели достоверной статистической значимости. Возможно, для выявления разницы между группами и показателя употребления ПАВ требуется большая выборка пациентов.

Расчет данных по второй аддитивной модели сравнения генотипов гена ТРН2 (rs4570625) обнаружил достоверные различия в трех группах генотипов (G/G vs G/T vs T/T) только для медицинских последствий употребления ПАВ (Таблица 4.29). Частота оказания специализированной медицинской помощи после отравления психоактивными веществами варьировала в зависимости от генотипа. Среди носителей генотипа Т/Т данный показатель достиг 91,7%, что превышает значения в группах G/T (86,2%) и G/G (73,8%). Установленные различия являются статистически значимыми (p-value = 0,047). А также подростки с генотипом Т/Т (54,2%) чаще нуждались в стационарном психиатрическом лечении по сравнению с подростками с генотипом G/T (27,5%) и генотипом G/G (20,2%). Разница была статистически достоверной как между группами носителей гомозиготного варианта аллелей (p-value  $G/G - T/T = 0,003$ ), так и между группой подростков гомозиготных по аллелям Т/Т и гетерозигот G/T (p-value  $G/T - T/T = 0,031$ ).

Таблица 4.29 - Медицинские последствия употребления ПАВ (G/G vs G/T vs T/T)

Последствия употребления ПАВ		ТРН2 (rs4570625)			p-value
		Генотип G/G, абс (%)	Генотип G/T, абс (%)	Генотип T/T, абс (%)	
Стационарное лечение в токсикологическом отделении	НЕТ	22 (26,2)	11 (13,8)	2 (8,3)	0,047
	ДА	62 (73,8)	69 (86,2)	22 (91,7)	

Продолжение Таблицы 4.29

Стационарное лечение в психиатрическом отделении	НЕТ	67 (79,8)	58 (72,5)	11 (45,8)	0,005 $p_{G/G-T/T} = 0,003$ $p_{G/T-T/T} = 0,031$
	ДА	17 (20,2)	22 (27,5)	13 (54,2)	
Всего:		n=188 (100)			$\chi^2$ Пирсона

Полиморфизм гена триптофангидроксилазы 2 TRH2 (rs4570625) выявляет селективную связь с особенностями потребления психоактивных веществ и клинической тяжестью наркологического расстройства. Наличие гомозиготного генотипа G/G ассоциируется с повышенной частотой употребления кокаина и его производных. В то же время, аллель T демонстрирует выраженный дозозависимый эффект в отношении снижения резистентности к токсическому воздействию психоактивных веществ, что подтверждается нарастающей частотой обращений за неотложной токсикологической помощью по мере увеличения числа T-аллелей в генотипе. Аналогичный градиент наблюдается и в сфере психиатрической коморбидности: носители генотипа T/T требуют стационарной психиатрической помощи достоверно чаще, чем гетерозиготы G/T и носители генотипа G/G. Таким образом, полиморфизм rs4570625 гена TRH2 может служить маркером, позволяющим прогнозировать не только специфику употребляемых веществ (склонность к кокаину), но и общую тяжесть клинического течения, характеризующуюся низкой переносимостью интоксикации и высокой частотой сопутствующих психических нарушений.

#### **4.5. Взаимосвязь полиморфизма гена HTR2A (rs6311) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте**

В исследовании частота встречаемости генотипов гена HTR2A (rs6311) распределилась следующим образом: 24 подростка с генотипом A/A (12,8%); 78 подростков с генотипом A/G (41,5%); 86 подростков с генотипом G/G (45,7%).

Анализ по доминантной модели показал, что из 11-ти видов психоактивных веществ достоверные межгрупповые различия по качественному показателю (факт пробы) установлены исключительно для синтетических катинонов («соли»). Данные представлены в Таблице 4.30. Доля лиц, имевших опыт употребления синтетических катинонов, была значимо выше в группе носителей генотипа G/G (52,3%) относительно группы с генотипами A/A+A/G (36,3%). Обнаруженная разница между группами является достоверной и статистически значимой ( $p$ -value=0,027). Расчёт отношения шансов продемонстрировал, что вероятность пробы данного вещества у подростков с генотипом G/G в 1,928 раза превышает аналогичный показатель в группе A/A+A/G (95% ДИ: 1,074 – 3,460).

Таблица 4.30 - Качественные показатели употребления ПАВ (А/А+А/Г vs Г/Г)

Вид ПАВ		HTR2A (rs6311)		p-value
		Генотип А/А+А/Г, abc (%)	Генотип Г/Г, abc (%)	
Проба синтетических катинонов	НЕТ	65 (63,7)	41 (47,7)	0,027
	ДА	37 (36,3)	45 (52,3)	
Всего:		n=188 (100)		$\chi^2$ Пирсона

Анализ частоты потребления «солей» подростками в зависимости от полиморфизма гена HTR2A подтверждал исход предыдущих корреляций. (Таблица 4.31). Между группой подростков с генотипами А/А+А/Г и группой подростков с генотипом Г/Г отмечалась статистически значимая разница по употреблению синтетических катинонов при расчетах как срединного значения ( $Me=0,00$  vs  $Me=1,00$ ;  $p\text{-value} = 0,030$ ), так и верхнего (Q3) квартиля (Q1–Q3:  $0,00 - 2,75$  vs Q1–Q3:  $0,00 - 4,75$ ;  $p\text{-value} = 0,030$ ). Из расчетов следует факт того, что подростки с генотипом Г/Г достоверно чаще и в большем количестве злоупотребляют синтетическими катинонами по сравнению с группой носителей генотипов А/А+А/Г.

Таблица 4.31 - Количественные показатели употребления ПАВ (А/А+А/Г vs Г/Г)

Вид и частота употребления ПАВ (медиана; нижний и верхний квартили)		HTR2A (rs6311)		p-value
		Генотип А/А+А/Г, баллы	Генотип Г/Г, баллы	
Синтетические катиноны	Me	0,00	1,00	0,030
	Q1 – Q3	0,00 – 2,75	0,00 – 4,75	
Всего:		n=188 (100)		U–критерий Манна–Уитни

При анализе данных по второй аддитивной модели сравнения генотипов гена HTR2A (rs6311) достоверных различий между группами обнаружено не было.

Полиморфизм гена HTR2A (rs6311) демонстрирует специфическую связь с употреблением синтетических катинонов. Статистически значимая ассоциация наблюдается для гомозиготного генотипа Г/Г: носители данного варианта не только существенно чаще пробуют психоактивные вещества данной группы по сравнению с носителями аллеля А, но и характеризуются более интенсивным паттерном потребления. Количественный анализ подтверждает, что у подростков с генотипом Г/Г употребление синтетических катинонов носит не эпизодический, а регулярный характер, что указывает на роль данного генетического варианта как фактора, способствующего переходу от экспериментального употребления к формированию устойчивой аддикции. Отсутствие значимых различий при аддитивной модели (А/А vs А/Г vs Г/Г) и контрастные показатели между гетерозиготами (А/Г) и гомозиготами (Г/Г) исключают

классический доминантный эффект аллеля G. Полученные данные скорее свидетельствуют о рецессивном эффекте, где повышенный риск употребления проявляется преимущественно у гомозигот G/G.

#### **4.6. Взаимосвязь полиморфизма гена SLC6A3 (VNTR) и гена COMT (rs4680) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте**

В исследовании частота встречаемости генотипов гена SLC6A3 (VNTR) распределилась следующим образом: 13 подростков с генотипом 9R/9R (6,9%); 63 подростка с генотипом 9R/10R (33,5%); 112 подростков с генотипом 10R/10R (59,6%). Частота встречаемости генотипов гена COMT (rs4680) распределилась следующим образом: 48 подростков с генотипом A/A (25,5%); 89 подростков с генотипом A/G (47,3%); 51 подросток с генотипом G/G (27,1%).

Полиморфизм генов SLC6A3 (VNTR) и COMT (rs4680) не продемонстрировали статистически значимых ассоциаций с клинико-анамнестическими показателями наркологических расстройств у подростков при использовании доминантной и аддитивной моделей анализа. Отсутствие значимых корреляций может быть обусловлено ограниченным размером выборки (n=188), этническими особенностями российской популяции или необходимостью анализа более сложных генных взаимодействий. Частоты генотипов SLC6A3: 9R/9R (6,9%), 9R/10R (33,5%), 10R/10R (59,6%) и COMT: A/A (25,5%), A/G (47,3%), G/G (27,1%) соответствуют популяционным данным европеоидов, что исключает систематические ошибки генотипирования. Данные гены требуют дальнейшего изучения в расширенных когортах и мультицентровых исследованиях для выявления потенциальных ассоциаций с субфенотипами наркологических расстройств или эпистатических взаимодействий с другими локусами.

#### **4.7. Прогностические модели влияния полиморфных локусов генов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625), HTR2A (rs6311) и их межгенного взаимодействия на частоту употребления психоактивных веществ**

На втором этапе статистического анализа проводилась оценка совокупного влияния полиморфизмов генов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625), HTR2A (rs6311) на количественный показатель употребления для каждого из следующих видов ПАВ: алкоголь, каннабиноиды; синтетические каннабиноиды; опиоиды; лекарственные вещества; кокаин и его производные; психостимуляторы; синтетические катиноны; галлюциногены; летучие органические вещества. В уравнение было включено только 5 генов, которые ранее показали взаимосвязь с клиническими данными употребления ПАВ. С помощью метода линейной регрессии проведен анализ и проверка их совместного вклада на частоту потребления ПАВ у подростков. Число наблюдений составило 188. В главе представлены

разработанные прогностические модели, где демонстрировались только статистически значимые влияния генов на вероятность злоупотребления ПАВ подростком, с пошаговым исключением статистически незначимых предикторов. Различия считались статистически значимыми при  $p\text{-value} < 0,05$ .

Оценка зависимости частоты злоупотребления каннабиноидами от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A представлена в Таблице 4.32.

Таблица 4.32 - Анализ употребления каннабиноидов в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	2,848	0,233	12,202	< 0,001
SLC6A4: L/L	-0,739	0,351	-2,105	0,037

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления каннабиноидами от гена SLC6A4 и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Каннабиноиды}} = 2,848 - 0,739X_{L/L}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления каннабиноидов в течении жизни,  $X_{L/L}$  – SLC6A4 (0 – S/S+S/L, 1 – L/L).

При наличии в гене SLC6A4 сочетания генотипа L/L следует ожидать уменьшение частоты потребления каннабиноидов у подростка на 0,739 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима ( $p\text{-value} = 0,037$ ), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмом гена и частотой употребления каннабиноидов в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,023$ ) объясняет 2,3% наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,153$ ).

Оценка зависимости частоты злоупотребления синтетическими каннабиноидами («спайсы») от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A представлена в Таблице 4.33.

Таблица 4.33 - Анализ употребления синтетических каннабиноидов в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	0,593	0,108	5,480	< 0,001
SLC6A4: L/L	-0,263	0,126	-2,087	0,038
DRD2: A2/A2	-0,284	0,127	-2,236	0,027

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления синтетическими каннабиноидами от гена SLC6A4 и гена DRD2 и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{синтетические каннабиноиды}} = 0,593 - 0,263X_{L/L} - 0,284X_{A2/A2}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления синтетических каннабиноидов в течении жизни,  $X_{L/L}$  – SLC6A4 (0 – S/S+S/L, 1 – L/L),  $X_{A2/A2}$  – DRD2 (0 – A1/A1+A1/A2, 1 – A2/A2).

При наличии в гене SLC6A4 сочетания генотипа L/L следует ожидать уменьшение частоты потребления синтетических каннабиноидов у подростка на 0,263 единицы, при наличии в гене DRD2 сочетания генотипа A2/A2 следует ожидать уменьшение частоты потребления синтетических каннабиноидов у подростка на 0,284 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима (p-value SLC6A4 = 0,038; p-value DRD2 = 0,027), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмами генов и частотой употребления синтетических каннабиноидов в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,054$ ) объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,232$ ).

Оценка зависимости частоты злоупотребления кокаином и его производными от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A представлена в Таблице 4.34.

Таблица 4.34 - Анализ употребления кокаина/«крэка» в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	0,438	0,247	1,774	0,048
DRD2: A2/A2	-0,550	0,195	-2,828	0,005
DBH: A1/A2+A2/A2	0,693	0,249	2,786	0,006

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления кокаином и его производными от гена DRD2 и гена DBH и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{кокаин/«крэка»}} = 0,438 - 0,550X_{A2/A2} + 0,693X_{A1/A2+A2/A2}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления кокаина/«крэка» в течении жизни,  $X_{A2/A2}$  – DRD2 (0 – A1/A1+A1/A2, 1 – A2/A2),  $X_{A1/A2+A2/A2}$  – DBH (0 – A1/A1, 1 – A1/A2+A2/A2)

При наличии в гене DRD2 сочетания генотипа A2/A2 следует ожидать уменьшение частоты потребления кокаина/«крэка» у подростка на 0,550 единиц, а при наличии в гене DBH сочетания генотипа A1/A2+A2/A2 следует ожидать увеличение частоты потребления кокаина/«крэка» у подростка на 0,693 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима (p-value DRD2 = 0,005; p-value DBH = 0,006), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмами генов и частотой употребления кокаина/«крэка» в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,074$ ) объясняет 7,4%

наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,273$ ).

Оценка зависимости частоты злоупотребления психостимуляторами от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A представлена в Таблице 4.35.

Таблица 4.35 - Анализ употребления психостимуляторов в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	3,561	0,326	10,931	< 0,001
SLC6A4: L/L	-0,834	0,379	-2,196	0,029
DRD2: A2/A2	-0,840	0,383	-2,192	0,030

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления психостимуляторами от гена SLC6A4 и гена DRD2 и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{психостимуляторы}} = 3,561 - 0,834X_{L/L} - 0,840X_{A2/A2}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления психостимуляторов в течении жизни,  $X_{L/L}$  – SLC6A4 (0 – S/S+S/L, 1 – L/L),  $X_{A2/A2}$  – DRD2 (0 – A1/A1+A1/A2, 1 – A2/A2).

При наличии в гене SLC6A4 сочетания генотипа L/L следует ожидать уменьшение частоты потребления психостимуляторов у подростка на 0,834 единицы, при наличии в гене DRD2 сочетания генотипа A2/A2 следует ожидать уменьшение частоты потребления психостимуляторов у подростка на 0,804 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима ( $p\text{-value}_{\text{SLC6A4}} = 0,029$ ;  $p\text{-value}_{\text{DRD2}} = 0,030$ ), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмами генов и частотой употребления психостимуляторов в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,055$ ) объясняет 5,5% наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,235$ ).

Оценка зависимости частоты злоупотребления синтетическими катинонами от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A представлена в Таблице 4.36.

Таблица 4.36 - Анализ употребления синтетических катинонов в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	2,273	0,260	8,736	< 0,001
DRD2: A2/A2	-0,894	0,339	-2,641	0,009

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления синтетическими катинонами от гена DRD2 и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{синтетические катиноны}} = 2,273 - 0,894X_{A2/A2}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления синтетических катинонов в течении жизни,  $X_{A2/A2} - DRD2$  ( $0 - A1/A1 + A1/A2$ ,  $1 - A2/A2$ ).

При наличии в гене DRD2 сочетания генотипа A2/A2 следует ожидать уменьшение частоты потребления синтетических катинонов у подростка на 0,894 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима ( $p$ -value = 0,009), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмом гена и частотой употребления синтетических катинонов в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,036$ ) объясняет 3,6% наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,190$ ).

Оценка зависимости частоты злоупотребления галлюциногенами от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A представлена в Таблице 4.37.

Таблица 4.37 - Анализ употребления галлюциногенов в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	0,574	0,278	2,070	0,040
DRD2: A2/A2	-0,585	0,219	-2,676	0,008
DBH: A1/A2+A2/A2	0,668	0,279	2,394	0,018

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления галлюциногенами от гена DRD2 и гена DBH и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{галлюциногены}} = 0,574 - 0,585X_{A2/A2} + 0,668X_{A1/A2+A2/A2}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления галлюциногенов в течении жизни,  $X_{A2/A2} - DRD2$  ( $0 - A1/A1 + A1/A2$ ,  $1 - A2/A2$ ),  $X_{A1/A2+A2/A2} - DBH$  ( $0 - A1/A1$ ,  $1 - A1/A2 + A2/A2$ )

При наличии в гене DRD2 сочетания генотипа A2/A2 следует ожидать уменьшение частоты потребления кокаина/«крэка» у подростка на 0,585 единиц, а при наличии в гене DBH сочетания генотипа A1/A2+A2/A2 следует ожидать увеличение частоты потребления галлюциногенов у подростка на 0,668 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима ( $p$ -value<sub>DRD2</sub> = 0,008;  $p$ -value<sub>DBH</sub> = 0,018), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмами генов и частотой употребления галлюциногенов в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,062$ ) объясняет 6,2% наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,249$ ).

Оценка зависимости частоты злоупотребления летучими органическими веществами от генов DRD2, SLC6A4, DBH, TRH2, HTR2A представлена в Таблице 4.38.

Таблица 4.38 - Анализ употребления ЛОВ в зависимости от полиморфизма генов DRD2, SLC6A4, DBH, TRH2, HTR2A

Предикторы (генотипы)	Нестандартизированный регрессионный коэффициент (B)	Стандартная ошибка коэффициента B	t-статистика	p-value
Intercept (Константа)	1,390	0,210	6,602	< 0,001
DRD2: A2/A2	-0,597	0,274	-2,179	0,031

При анализе наблюдается зависимость злоупотребления ингалянтами от гена DRD2 и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{ЛОВ}} = 1,390 - 0,597X_{A2/A2}$$

где  $Y$  – величина частоты употребления ЛОВ в течении жизни,  $X_{A2/A2}$  – DRD2 ( $0 - A1/A1 + A1/A2$ ,  $1 - A2/A2$ ).

При наличии в гене DRD2 сочетания генотипа A2/A2 следует ожидать уменьшение частоты потребления ЛОВ у подростка на 0,597 единицы. Полученная регрессионная модель статистически значима ( $p\text{-value} = 0,031$ ), что подтверждает наличие достоверной связи между полиморфизмом гена и частотой употребления ингалянтов в подростковой популяции. Величина коэффициента детерминации ( $R^2 = 0,025$ ) объясняет 2,5% наблюдаемой дисперсии, что соответствует слабой тесноте связи согласно шкале Чеддока (коэффициент корреляции  $r_{xy} = 0,158$ ).

При отборе генов-предикторов для модели прогнозирования употребления алкоголя, опиоидов и лекарственных веществ, используемых подростками в рекреационных целях статистически значимые связи установлены не были.

На основе полиморфизмов ключевых генов дофаминергической и серотонинергической систем разработан комплекс из семи прогностических моделей, каждая из которых демонстрирует статистически значимую ассоциацию с частотой употребления различных категорий психоактивных веществ в подростковой среде. Модели охватывают широкий спектр веществ, включая каннабиноиды, синтетические каннабиноиды, кокаин, психостимуляторы, синтетические катионы, галлюциногены и летучие органические соединения. Центральную роль в этих ассоциациях играют полиморфизмы генов DRD2 и SLC6A4, что подтверждает ведущее значение соответствующих нейромедиаторных систем в патогенезе аддиктивного поведения у подростков. Вместе с тем, ограниченная доля объясняемой дисперсии в каждой отдельно взятой модели отражает комплексную, полигенную архитектуру риска, где вклад индивидуального генетического варианта является статистически детектируемым, но

количественно ограниченным. Повышение точности прогноза требует как увеличения объема выборки, так и учета совокупного эффекта множества генетических полиморфизмов в сочетании с ключевыми средовыми и психологическими факторами. Данный вывод подчеркивает необходимость комплексного междисциплинарного подхода при разработке как профилактических, так и терапевтических стратегий.

## ГЛАВА 5. СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ СТРАТЕГИИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОДРОСТКОВ С НАРКОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

### 5.1. Генетически детерминированная стратификация риска

Современная наркология движется в сторону персонализированной медицины, где стратегия помощи определяется индивидуальным профилем риска пациента. Одним из перспективных инструментов для объективной стратификации риска являются генетические маркеры, связанные с работой нейромедиаторных систем. В связи с этим, была разработана концепция полиаллельной интегральной шкалы генетического риска (ИШГР) с целью количественного выражения суммарного вклада пяти сигнальных локусов дофамин- и серотонин-эргических путей (DRD2, SLC6A4, DBH, TRH2, HTR2A) в формирование наркологического расстройства у подростков. Описание процедуры разработки и построения, алгоритма расчета и предполагаемого применения ИШГР представлено в приложении Б.

Данный расчет позволяет обосновывать разный уровень клинического вмешательства и формировать подход к маршрутизации пациента при оказании наркологической помощи. Стратификационные пороги, категория риска по формированию наркологического расстройства у подростка и предлагаемый перечень действий, лечения и профилактики представлены в (Таблице 5.1).

Внедрение ИШГР в практику позволяет перейти от универсальных схем к дифференцированным алгоритмам, соответствующим принципам доказательной медицины и новым законодательным реалиям в сфере наркологической помощи несовершеннолетним.

Профилактика: для подростков, отнесенных к категории низкого и умеренного генетического риска, приоритетом является универсальная и селективная профилактика в соответствии с клиническими рекомендациями. Она включает психообразовательные программы для подростка и семьи о рисках аддиктивного поведения, развитие навыков совладания со стрессом и коррекцию дезадаптивных копинг-стратегий. Для группы высокого и очень высокого риска показана целевая (индикативная) профилактика с обязательным включением семейного психологического консультирования, направленного на коррекцию детско-родительских отношений и минимизацию средовых рисков, что прямо соотносится с задачами, обозначенными в новых законодательных актах, делающих акцент на раннем выявлении и профилактике.

Диспансерное / профилактическое наблюдение: использование ИШГР позволяет дополнительно формализовать критерии для постановки на профилактическое или диспансерное наблюдение в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания

медицинской помощи. Мониторинг должен быть направлен на выявление доклинических признаков расстройства поведения и аффективной симптоматики. Данные генетического тестирования, проводимого на добровольной основе с информированного согласия законного представителя, становятся дополнительным, но не единственным критерием для принятия решения о виде наблюдения.

Лечение и реабилитация: при уже сформированном наркологическом расстройстве ИШГР может служить предиктором темпа прогрессирования заболевания и фактором, влияющим на выбор терапевтической тактики. Например, для носителей определенных генетических вариантов, ассоциированных с низкой функцией серотонинергической системы, в комплексную терапию, помимо стандартной психофармакотерапии (согласно актуальным клиническим рекомендациям), может быть целесообразно более активно включать методы психотерапии, направленные на регуляцию эмоционального фона и импульсивности (например, диалектико-поведенческая терапия). Это согласуется с данными современных научных публикаций, подчеркивающих необходимость фенотипически и генетически ориентированного подхода в терапии аддикций.

Дополнительная рекомендация для всех групп риска: междисциплинарное взаимодействие с психиатрической службой при коморбидных психических расстройствах.

Разработанная интегральная шкала позволяет верифицировать генетически обусловленный риск наркологических расстройств у подростков и служит ядром персонализированного маршрута лечения и реабилитации. Внедрение ИШГР в практику детско-подростковой наркологии создаёт предпосылки для ранней профилактики, сокращения времени до первой ремиссии и повышения комплаентности между врачом, пациентом и его семьей.

Таблица 5.1 - Стратификационные пороги и клиническая маршрутизация

Диапазон значения ИШГР(z)	Перцентиль контроля	Количество пациентов (n = 188, 100%)	Категория риска	Перечень медицинского вмешательства
< -0,5 SD	< 25-го	38 чел. (20,2%)	Низкий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мероприятия, соответствующие уровню вторичной профилактики в наркологии для пациентов с установленным наркологическим диагнозом</li> <li>• Стандартизированный подход к оказанию медицинской наркологической помощи в рамках диспансерного наблюдения для пациентов с установленным наркологическим диагнозом</li> <li>• Подросткам с диагнозами рубрики Z72.x следует организовать краткосрочную интервенцию и предложить ежегодные профилактические визиты к психиатру-наркологу вплоть до 18 лет.</li> <li>• Проводить просветительские программы в виде лекции, родительских встреч, пропаганды здорового образа жизни</li> </ul>
-0,5 ... +0,5 SD	25-й-75-й	84 чел. (44,7%)	Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мероприятия, соответствующие уровню вторичной или третичной профилактики в наркологии в зависимости от установленного наркологического диагноза</li> <li>• Стандартизированный подход к оказанию медицинской наркологической помощи в рамках диспансерного наблюдения и специализированной наркологической помощи для пациентов с установленным наркологическим диагнозом</li> <li>• Подросткам с диагнозами рубрики Z72.x рекомендуется ежемесячное проведение мотивационных интервью в течение первого квартала наблюдения, обеспечение возможности дистанционного обучения с использованием специализированных курсов и лекций, а также продолжение профилактического наблюдения у специалиста (психиатр-нарколог) ежеквартально на протяжении одного года.</li> </ul>
+0,5 ... +1,3 SD	75-й-90-й	47 чел. (25,0%)	Высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мероприятия, соответствующие уровню третичной профилактики в наркологии в зависимости от установленного наркологического диагноза</li> <li>• Дополнительные обязательные мотивационные сессии, групповую когнитивно-поведенческую терапию, семейные психообразовательные встречи, взаимодействие с социальными и образовательными учреждениями.</li> </ul>

Продолжение Таблицы 5.1

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Расширенная программа, включающая специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями.</li> <li>• Подросткам с диагнозами рубрики Z72.x целесообразно проводить мотивационные интервью ежемесячно на протяжении шести месяцев, обеспечить доступ к онлайн-курсам и просветительским лекциям, а также продолжить профилактическое наблюдение у психиатра-нарколога с периодичностью раз в месяц в течение полугода или раз в квартал до достижения совершеннолетия.</li> </ul>
$\geq +1,3$ SD	$\geq 90$ -го	19 чел. (10,1%)	Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мероприятия, соответствующие уровню третичной профилактики в наркологии в зависимости от установленного наркологического диагноза</li> <li>• Расширенная программа к оказанию медицинской наркологической помощи, включающая помимо работы в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями, дополнительные обязательные мотивационные сессии, групповую когнитивно-поведенческую терапию, семейные психообразовательные встречи, взаимодействие с социальными и образовательными учреждениями.</li> <li>• Использование новейших персонализированных стратегий лечения: фармакогенетический подход (подбор лекарственной терапии на основании отчета метаболической активности цитохромов P450), психотерапевтические программы с акцентом на управление импульсивностью, регулярный нейрокогнитивный тренинг, использование методик биообратной связи</li> <li>• Подросткам с диагнозами рубрики Z72.x рекомендовать краткосрочные программы реабилитации для развития способности контролировать поведение и импульсивные реакции; проведение мотивационных интервью ежемесячно в течение одного года; организация доступа к дистанционным обучающим курсам и лекциям; поддерживающее профилактическое наблюдение у врача-психиатра-нарколога (ежемесячно в течение полугода либо ежеквартально до совершеннолетия).</li> </ul>

## 5.2. Алгоритм практической реализации интегральной шкалы генетического риска

Предложение о внедрении ИШГР в амбулаторно-стационарный контур детско-подростковой наркологии опирается на пять последовательно выполняемых этапов, каждый из которых должен быть регламентирован внутренними протоколами ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», совместим с единой медицинской информационно-аналитической системой (ЕСМИАС), а также юридически не иметь противоречий с федеральными и городскими законодательными актами, стандартами и другими правовыми документами.

### 1. Преданалитический этап

1.1. Биологический материал: буккальный эпителий, слюна или периферическая кровь. Забор производит средний медицинский персонал при визите к врачу психиатру-наркологу.

1.2. Маркировка: штрих-код, синхронизируемый с ID пациента в ЕСМИАС; дублирование кода на транспортной пробирке и в направлении на ПЦР.

1.3. Логистика: доставка в ПЦР-лабораторию центра  $\leq 8$  часов при температуре  $+4$  °C (термоконтейнер) или обеспечение хранения собранного материала в холодильнике при температуре  $+2...+4$ °C до 3 суток.

### 2. Аналитический этап

2.1. Методика генотипирования: real-time PCR + аллель-специфическая гибридизация для пяти маркёров DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625), HTR2A (rs6311). Данные о методах представлены в подразделе 2.4.

2.2. Контроль качества: выход генотипизации образца  $\geq 95\%$ ; - МАЧ каждого локуса  $> 1\%$ ; отсутствие отклонения от HWE в контрольной группе ( $p > 1 \times 10^{-4}$ ).

### 3. Постаналитический этап – автоматический расчёт и визуализация

3.1. Передача информации о генотипах пациента в разработанный модуль ЕСМИАС.

3.2. Расчёт «сырого» балла ИШГР и его Z-нормализация по контрольной выборке.

3.3. Цветовая индикация в электронной карте ЕМИАС с учетом рисков, отраженных в Таблице 5.1: зелёный ( $< -0,5$  SD) – низкий риск; жёлтый ( $-0,5...+0,5$  SD) – умеренный риск; оранжевый ( $+0,5...+1,3$  SD) – высокий риск; красный ( $\geq +1,3$  SD) – очень высокий риск.

3.4. Альтернативный доступ: разработка и внедрение программы «Калькулятор ИШГР» для учреждений, не подключённых к ЕСМИАС.

### 4. Клинико-организационный вывод

4.1. Генерация структурированного отчёта ( $\leq 1$  стр.): уровень риска, перечень рекомендованных вмешательств согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава РФ и стандартам оказания медицинской помощи.

4.2. Формирование «маршрутного талона» для пациента и его законного представителя – шаблон частоты наблюдений, количества консультаций и групповых занятий, число задействованных специалистов (психиатр-нарколог, клинический психолог, психотерапевт и т.д.) и необходимости в специализированной медицинской помощи (госпитализация в наркологический стационар, длительность реабилитации).

4.3. Отчёт автоматически прикрепляется к медицинской карте пациента, а рекомендации выдаются пациенту и его законному представителю после разъяснительной беседы.

## **5. Актуализация интегральной шкалы генетического риска**

5.1. Фиксация генетического фона: Z-нормированный полигенный балл риска ИШГР(z) вычисляется однократно при первом обращении подростка, регистрируется в электронной карте и далее рассматривается как неизменяемый «генетический фон». Повторный расчёт не предусмотрен, поскольку структура генотипа остаётся стабильной на протяжении жизни.

5.2. Периодическая ревизия параметров шкалы: По мере накопления наблюдений (пополнение когорты пациентов, мультицентровые исследования, обновленные мета-анализы) выполняется методическая перекалибровка ИШГР:

5.2.1. уточняются пороговые значения стратификации риска на базе обновлённых распределений баллов ИШГР(z);

5.2.2. пересчитываются весовые коэффициенты  $\omega_k$  каждого локуса, если расширенная выборка или внешние исследования демонстрируют иные  $\beta$ -эффекты;

5.2.3. результаты пересмотра утверждаются протоколом рабочей группы и далее внедряются в расчётный модуль ЕМИАС.

Таким образом, описанный алгоритм обеспечивает полноцикловое («от пробирки до решения») применение ИШГР в реальном клиническом процессе, сокращая время стратификации риска и стандартизируя дальнейший лечебно-реабилитационный маршрут подростка. Помимо этого, сама шкала остаётся адаптивной к новым данным и сохраняет прогностическую точность по мере расширения базы пациентов. Структурная схема алгоритма практической реализации ИШГР представлена в приложении В.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование особенностей формирования и течения наркологических расстройств у подростков является особенно актуальным в условиях современной эпидемиологической ситуации и в связи с развитием методов молекулярной генетики. Во-первых, сохраняется значительная медико-социальная угроза, связанная с высокой уязвимостью подростков к формированию зависимости, которая в свою очередь, является ведущей причиной смертности в данной возрастной группе и детерминантой тяжелых психических нарушений в дальнейшей жизни. Во-вторых, в структуре потребления происходит выраженный сдвиг в сторону новых психоактивных веществ, прежде всего синтетических катинонов и психостимуляторов, характеризующихся быстрым и злокачественным течением. Этот тревожный тренд, наблюдаемый на фоне общего снижения потребления классических наркотиков, требует глубокого переосмысления факторов риска. Ключевым направлением такого анализа становится исследование молекулярно-генетических основ, в частности полиморфизмов генов дофаминергической и других нейромедиаторных систем, которые определяют индивидуальную восприимчивость к аддиктивному поведению, склонность к поиску новизны и рискованному поведению, являющемуся пусковым механизмом для употребления психоактивных веществ.

Таким образом, современная проблема наркологических расстройств у подростков носит комплексный характер, что обуславливает необходимость консолидации данных эпидемиологического мониторинга, клинических наблюдений и результатов генетических исследований. Междисциплинарная интеграция служит основой для разработки научно обоснованных мер персонализированной профилактики и терапии.

Целью настоящего исследования является выявление клинических маркеров и ассоциаций генетических полиморфизмов, влияющих на формирование наркологических расстройств у лиц подросткового возраста, и разработка алгоритма персонализированной оценки генетического риска.

Исследование последовательно решает поставленные задачи: от описания эпидемиологических, клиничко-психопатологических особенностей и коморбидных психических нарушений до анализа распределения полиморфизмов ключевых генов дофаминергической (и серотонинергической систем. Конечный практический результат – разработка интегральной шкалы генетического риска, алгоритм её внедрения, позволяющий проводить персонализированную профилактику и стратифицированную терапию, которые основаны на индивидуальном генетическом профиле подростка.

Диссертационное исследование было впервые проведено на российской подростковой популяции: общий объем выборки составил 188 человек. По выделенным в задачах

дифференциальным критериям сравнивались группы подростков с изолированными наркологическими расстройствами (группа НП), с наркологическим и сопутствующим психическим расстройствами (группа НП+ПР) и подростков с подозрением на наркологическое заболевание (ГК).

Наследственная отягощенность по наркологическим и психическим заболеваниям была высокой в двух основных группах НП и НП+ПР (76,9% и 75,8%), отличалась от ГК (20,5%). Это позволяет отнести наследственную отягощенность к универсальному фактору риска [37].

Выявлены существенные различия между группами по акцентуациям характера, что может влиять на формирование аддиктивного поведения и придавать клинико-динамические особенности собственно синдрому зависимости. В группе НП преобладают экстернализированные акцентуации: истерическая со склонностью к демонстративности, поиску внимания, эмоциональной лабильности (25,6%); возбудимая с выраженной импульсивностью, агрессивностью, низким контролем побуждений (23,1%); неустойчивая со слабостью волевых процессов, внушаемостью и следованием за группой (20,5%). Остальные акцентуации в этой группе распределились следующим образом: шизоидная и психастеническая – по 12,8% каждая, что указывает на меньшую представленность тревожно-мнительных и аутистичных черт. И у 5,1% подростков данной группы не было выявлено выраженных акцентуаций. В группе НП+ПР преобладают интернализированные акцентуации: психастеническая с преобладанием неуверенности в себе, склонностью к тревожности, самоанализу (34,8%), неустойчивая с эмоциональной лабильностью, депрессивными проявлениями, слабой развитостью волевых качеств (28,8%). Другие типы были представлены меньше: шизоидная акцентуация – 16,7%, возбудимая – 10,6%, истерическая – 9,1%. Важно отметить, что в этой группе не было ни одного случая отсутствия акцентуаций, что свидетельствует о тотальности характерологических отклонений. В группе контроля чаще всего диагностировалась психологическая нормативность, хорошие адаптационные возможности: отсутствие выраженных акцентуаций выявлено в 38,6% случаев, что статистически значимо выше, чем в основных группах. Среди оставшихся акцентуаций в ГК наиболее частыми были психастеническая (25,0%) и шизоидная (13,6%) акцентуации, затем неустойчивая (11,4%) и истерическая (9,1%). Наименее выраженной была возбудимая акцентуация (2,3%), что подчеркивает низкий потенциал импульсивно-агрессивных реакций в данной группе [37].

При анализе социально-демографических детерминант также продемонстрированы выраженные различия. В группе НП преобладало воспитание в неполной семье (80,8%), что достоверно отличалось от ГК (50,0%). Данный предиктор экстернализирующих расстройств (в виде неполноценности семьи) зачастую характеризуется поведенческими нарушениями в подростковом возрасте, в особенности через протестное или асоциальное поведение. В группе

НП+ПР неполные семьи регистрировались в 66,7% случаев, но статистически достоверного различия от группы НП и ГК не обнаружено. Академическая успеваемость до начала употребления ПАВ в группе НП распределилась следующим образом: 11,5% учились на «хорошо и отлично», в 69,2% случаях подростки имели удовлетворительную успеваемость, а 19,2% — неудовлетворительную. Это коррелирует с экстернализирующим паттерном, для которого характерны снижение мотивации к учебной деятельности, дисциплинарные проблемы и избегающее поведение в школе. В группе НП+ПР наблюдается гетерогенная академическая картина с сопоставимыми долями «хорошей» (30,3%), «удовлетворительной» (42,2%) и неудовлетворительной (27,3%) успеваемостями. Данное распределение может отражать интернализирующий паттерн, где проблемы проявляются в когнитивных искажениях или в психогенной школьной дезадаптации на фоне тревоги и депрессии, что согласуется с выявленными психическими нарушениями у данной группы. Контрольная группа характеризуется гомогенно высоким («отлично» и «хорошо») уровнем успеваемости (81,8%), подростки с оценками «неудовлетворительно» отсутствуют [37].

Были выявлены различия в мотивации к началу употребления психоактивных веществ между сравниваемыми группами. В группе НП преобладает гедонистическая мотивация (53,8%), что отражает классический аддиктивный паттерн, направленный на получение удовольствия, новых ощущений и усиление положительных эмоций. Этот мотив является ядром экстернализирующей модели, где употребление ПАВ служит инструментом для усиления внешней стимуляции и поиска вознаграждения. Вторичные мотивы представлены относительно равномерно, но с невысокими показателями: атарактический (12,8%) - может указывать на начальные элементы использования ПАВ для регуляции состояния; псевдокультурный (12,8%) - формальное следование групповым ритуалам; субмиссивный (10,3%) и мотив гиперактивации поведения (10,3%) отражают желание повысить активность в группе. В группе НП+ПР доминирует атарактическая мотивация (37,9%), которая объясняется феноменом «самолечения» психических симптомов через употребление ПАВ, направленных на снижение психоэмоционального напряжения, тревоги, облегчение тяжёлых переживаний и уход от проблем, характерных для интернализирующей модели. Вторичные мотивы образуют смешанную картину: гедонистический (24,2%) остаётся вторым по значимости, что может отражать как изначальное любопытство, так и попытку компенсировать ангедонию (неспособность чувствовать удовольствие), характерную для депрессивных состояний; субмиссивный (18,2%) мотив вероятно является следствием личностной неуверенности и зависимости от мнения окружения, типичными для психастенической акцентуации; гиперактивация поведения (13,6%) возможно, является попыткой преодолеть астено-невротическую симптоматику; псевдокультурный (6,1%) наименее выражен, что подчёркивает

слабую связь мотивации с социальными традициями в данной группе. В группе контроля преобладали социокультурные мотивации: псевдокультурная (63,6%) - следование традициям, ритуалам употребления алкоголя; субмиссивная (27,3%) - давление со стороны сверстников, конформность. Прочие мотивы (гедонистический, атарактический, гиперактивация) суммарно составляют менее 10%, что указывает на эпизодический и ситуационно-обусловленный характер употребления, не связанный с системной потребностью в изменении состояния сознания или аффекта [37].

Данные психометрических характеристик подростков из разных групп отражают их разнородность. Структура самооценки основных групп демонстрирует противоположные паттерны: подростки группы НП в 33,3% случаев имели завышенную самооценку, что отражает защитную гиперкомпенсацию при экстернализованном поведении. У подростков из группы НП+ПР отмечалась заниженная самооценка в 37,9%, что вероятнее всего соответствовало тревожно-депрессивному психическому статусу. Группа контроля отличалась адекватной самооценкой (40,9%), что указывает на психологическую зрелость и реалистичное самовосприятие. Завышенный уровень притязаний в группе НП (65,4%) отражает нереалистичные ожидания и склонность к риску. Равномерное распределение между реалистичным (34,8%), заниженным (30,3%) и завышенным (34,8%) уровнем притязаний в группе НП+ПР указывает на нестабильность целеполагания. Выявленные когнитивные нарушения (снижение концентрации внимания у 48,7% пациентов группы НП и 54,5% пациентов группы НП+ПР) универсальны для подростков с наркологическими расстройствами [37].

Анализ употребления ПАВ в подростковом возрасте обнаружил важные отличия между группами. Первая проба сигарет фиксировалась у подавляющего большинства всех обследованных, но интенсивность и клиническая значимость курения различались. В основных группах потребление табака характеризовалось показателем «слабой зависимости» по тесту Фагерстрема, что значительно отличалась от ГК, где 61,4% подростков заявляло об отсутствии потребления никотина за последние 30 дней до исследования. Алкоголь — второе «универсальное» ПАВ, употребляемое подростками. Пагубное употребление с вредными последствиями было сформировано в двух основных группах. Возраст первой пробы алкоголя в группах НП и НП + ПР - 12 лет, в ГК - 14 лет. Медианный показатель частоты употребления алкоголя на протяжении жизни в основных группах составил 6 баллов, что соответствовало критериям длительного и систематического употребления. Данное значение было достоверно выше, чем в контрольной группе, где медиана равнялась 2 баллам. Утрата количественного контроля регистрировалась у 56,4% подростков группы НП и 45,5% подростков группы НП+ПР, в группе контроля у подростков данного симптома обнаружено не было. Проведённый анализ с использованием теста AUDIT показал, что распределение клинических диагнозов в основных

группах (НП и НП+ПР) между «пагубным употреблением алкоголя» и «синдромом зависимости от алкоголя» было практически равномерным, в то время как вся контрольная группа оставалась в границах «зоны риска» без сформированной патологической структуры. Полученные данные свидетельствуют о том, что ранний возраст начала употребления алкоголя и быстрое развитие утраты количественного контроля служат значимыми и надёжными маркерами последующего формирования полинаркомании [37, 45].

Результаты исследования демонстрируют, что полисубстантное употребление психоактивных веществ в подростковой популяции характеризуется ранним дебютом и быстрым злокачественным течением. В тоже время между сравниваемыми группами существуют статистически значимые различия в структуре, интенсивности и динамике данного паттерна употребления, что подтверждает гетерогенность клинических фенотипов наркологических расстройств в подростковом возрасте. Несмотря на то, что каннабиноиды остаются в роли «стартового» наркотика для обеих групп (88,5% в группе НП vs 66,7% в группе НП+ПР), были выявлены различия в интенсивности их употребления (медиана в группе НП = 4,5 балла; в группе НП+ПР = 2,5 балла). У пациентов с изолированным наркологическим диагнозом курение каннабиноидов быстро трансформируется от эпизодических проб к регулярному потреблению. Психостимуляторы пробовали 82,1% пациентов из группы НП и 63,6% из группы НП+ПР; медиана частоты употребления выше у подростков группы НП (5,0 баллов vs 3,5 балла). Употребление ЛОВ распределялось между группами в соотношении 50,0% группы НП против 30,3% группы НП+ПР. Частые эпизоды ингаляций косвенно сигнализируют о тяжёлом социальном неблагополучии именно в группе НП. Эти данные подтверждают, что для НП характерно экстенсивный «поиск новизны» и удовлетворение механизма «награды-удовольствия», тогда как подростки из группы НП+ПР вероятно используют вещества для купирования психических симптомов и самолечения [37, 45].

У 68 подростков с диагностированным СЗ были выделены общие черты:

- 1) ранний возраст первой пробы наркотического вещества (13 лет);
- 2) быстрое формирование систематического употребления (через 3-6 месяцев после первой пробы);
- 3) преобладание в абстинентном синдроме психопатоподобной и астенической симптоматики при минимальной выраженности соматовегетативных расстройств.

Были выявлены и различия между группами.

Подростки группы НП начинали употреблять алкоголь в более раннем возрасте – 11 лет; были склонны к групповому употреблению (80,0%), преобладанием девиантного поведения, а также психопатоподобных нарушений в структуре психической зависимости (60,0%). Для них

было характерно высокопрогредиентное течение заболевания: у большинства длительность заболевания до обращения за наркологической помощью составляла менее 2 лет.

Подростки из группы НП + ПР начинали употреблять алкоголь на 1 год позже (12 лет), они быстро теряли интерес к употреблению в компании, и переходили на употребление ПАВ в одиночку (42,9%); в структуре психической зависимости преобладал аффективный компонент (более 50%). Формирование зависимости происходило медленнее, до первого обращения и постановки на диспансерное наблюдение у 64,3% подростков составляла более 2 лет. И по всей видимости, высокий удельный вес депрессии (43,9%), аутоагрессии (89,4%), госпитализаций в психиатрические стационары (72,7%) маскируют наркологическую проблему и задерживают обращение за специализированной наркологической помощью.

Социальные последствия употребления ПАВ также различны между группами. В группе НП преобладают экстернализированные проявления: драки в состоянии интоксикации, семейные конфликты, академическая неуспеваемость, правонарушения. В группе НП+ПР преобладают интернализированные проявления: депрессивные состояния, аутоагрессивное поведение, тревожные расстройства, расстройства пищевого поведения.

Различия были выявлены при анализе данных по стационарной медицинской помощи. Токсикологическая помощь чаще требовалась подросткам из группы НП+ПР: 92,4% в сравнении с 80,8% группы НП. Эти данные можно объяснить усилением симптоматики коморбидного расстройства под действием этанола или других ПАВ, что в свою очередь приводит к ухудшению состояния подростка в интоксикации. Подростки группы НП чаще нуждаются в специализированной наркологической помощи: 59,0% в сравнении с 42,4% группы НП+ПР. Противоположная корреляция получена по госпитализациям в психиатрическую больницу: чаще туда госпитализировались подростки группы НП+ПР: 72,7% в сравнении с 5,1% группы НП+ПР.

Проведённый анализ сопутствующих клинически значимых психических нарушений у подростков с наркологическими расстройствами выявил, что коморбидная психическая патология носит селективный характер. Наиболее часто в изучаемой выборке диагностируются четыре типа расстройств, распространённость которых была достоверно выше в группе НП+ПР по сравнению с группой НП:

- 1) депрессивные эпизоды (43,9% в группе НП+ПР против 9,0% в группе НП);
- 2) аутоагрессивное поведение (89,4% против 7,7%);
- 3) социальные фобии (45,5% против 24,4%);
- 4) расстройства пищевого поведения (69,7% против 33,3%).

Иные психические нарушения (другие тревожные и аффективные расстройства, психотические состояния или отдельные поведенческие девиации) регистрировались значительно реже (менее 5% случаев) или не могли быть верифицированы как самостоятельные

диагнозы, поскольку их симптоматика была полностью интегрирована в клиническую картину смешанных расстройств поведения и эмоций (F92). Обнаруженное распределение психической патологии, выступает подтверждением тезиса о существовании принципиально различных психопатологических профилей в сравниваемых группах и отражает различие в клинической динамике и механизмах формирования наркологического расстройства у подростков [37].

В исследовании рассмотрены генетические детерминанты наркологических расстройств. Комплексный анализ семи ключевых локусов дофаминергической и серотонинергической систем выявил корреляции с проявлениями наркологической дезадаптации у подростков только для пяти полиморфных вариантов исследуемых генов. И для каждого из этих пяти генов было показано специфический, но взаимодополняющий вклад в формирование аддиктивного поведения.

Наиболее значимые результаты получены для полиморфизма гена дофамина рецептора D2 (DRD2 (rs1800497)). Носители аллеля A1 демонстрируют выраженную предрасположенность к полисубстантному употреблению ПАВ, включая синтетические каннабиноиды, кокаин, психостимуляторы, синтетические катиноны, галлюциногены и летучие органические вещества по сравнению с носителями генотипа A2/A2. Особенно показателен дозозависимый эффект для синтетических катинонов, где частота употребления имеет достоверный линейный характер от генотипа A1/A1 (69,2%), к генотипу A1/A2 (54,7%) и далее к генотипу A2/A2 (34,2%). Клиническая значимость данного полиморфизма подтверждается увеличением риска агрессивного поведения в состоянии интоксикации в 2,03 раза и повышением потребности в стационарной наркологической помощи в 2,22 раза у носителей аллеля A1 [34, 35].

Вторым по значимости оказались результаты для полиморфизма гена SLC6A4 (VNTR). У носителей аллеля S гена SLC6A4 (генотипы S/S и S/L) наблюдается более интенсивный паттерн злоупотребления алкоголем, что количественно подтверждается более высокой медианой баллов по сравнению с гомозиготами L/L ( $M_e = 4,00$  балла vs  $M_e = 3,00$  балла), а также ускоренное формирование синдрома зависимости, о чём свидетельствует значимо большая доля лиц с данным диагнозом по критериям теста AUDIT (42,9% vs 24,1%). Те же носители достоверно чаще пробуют каннабиноиды, психостимуляторы и ингалянты, что подтверждается ростом баллов употребления и тестом DUDIT. Важным дополнением в исследовании является протективная роль генотипа L/L, который снижает риск госпитализации в наркологические стационары в 1,84 раза [6].

Полиморфизм гена дофамин- $\beta$ -гидроксилазы (DBH rs2519152) проявляет специфическую ассоциацию с употреблением ПАВ. Гомозиготы A1/A1 реже пробуют и употребляют кокаин/«крэк» и галлюциногены, но при формировании зависимости у них превалирует аффективный компонент патологического влечения (72,7%). Гетеро- и гомозиготы по аллелю A2

демонстрируют обратную картину: чаще пробуют кокаин, его производные и галлюциногены, но их влечение носит преимущественно поведенческий характер. Подростки с генотипом A1/A1 гена (DBH rs2519152) в 2,5 раза чаще нуждаются в стационарном лечении в психиатрической больнице, что указывает на связь с коморбидными аффективными расстройствами.

Полиморфизм TRH2 (rs4570625) дополняет картину серотонинергических влияний на аддиктивное поведение следующим образом: генотип G/G повышает у подростка вероятность дебютной пробы кокаина/«крэка» почти вдвое по сравнению с подростками с генотипами G/T+T/T (34,5% vs 21,4%). Аллель T демонстрирует слабую дозозависимую ассоциацию с низкой переносимостью ПАВ: частота токсикологических госпитализаций нарастает от 73,8% (G/G) до 91,7% (T/T), а потребность в психиатрическом стационаре достигает 54,2% у T-гомозигот. Таким образом, T-аллель можно определить как маркер «тяжёлого» клинического течения с выраженной соматовегетативной токсичностью.

Клиническое влияние полиморфизма HTR2A (rs6311) обнаружилось только в показателе употребления синтетических катинонов. Проба синтетических катинонов отмечена у 52,3% гомозигот G/G против 36,3% носителей A-аллеля ( $p = 0,027$ ). Шанс первичного употребления катинонов у G/G выше в 1,93 раза по сравнению с группой генотипов A/A+A/G, а медиана частоты эпизодов употребления у G/G = 1,0 балл ( $Q3 = 4,75$ ) против 0 баллов ( $Q3 = 2,75$ ) у A/A + A/G ( $p = 0,030$ ), что отражает переход от экспериментирования к регулярному приёму.

Выявленные корреляции между одним геном и признаком позволили разработать многофакторные прогностические модели, отражающих совокупное влияние пяти сигнальных локусов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TRH2 (rs4570625), HTR2A (rs6311) на интенсивность употребления различных классов психоактивных веществ в подростковом возрасте. На базе линейной регрессии с пошаговым включением предикторов построено семь статистически значимых моделей. Для каннабиноидов основным предиктором является ген SLC6A4: носители L/L-генотипа демонстрируют снижение частоты употребления классических каннабиноидов на 0,739 единиц ( $\beta = -0,739$ ), что подтверждает протективную роль длинного аллеля при рекреационном употреблении конопли и ее производных. Для синтетических каннабиноидов уравнение включает гены SLC6A4 и DRD2: генотипы L/L (SLC6A4) и A2/A2 (DRD2) ассоциированы с кумулятивным снижением риска злоупотребления синтетическими каннабиноидами на 0,263 и 0,284 единиц соответственно. Для кокаина и его производных наиболее информативной оказалась комбинация DRD2 (A2/A2;  $\beta = -0,550$ ) и DBH (A1/A2 + A2/A2;  $\beta = +0,693$ ). Для психостимуляторов амфетаминового и эфедринового ряда снижение частоты употребления обусловлено теми же конфигурациями SLC6A4 (L/L;  $\beta = -0,834$ ) и DRD2 (A2/A2;  $\beta = -0,840$ ). Для синтетических катинонов ключевым маркером остаётся DRD2: генотип A2/A2 снижает вероятность регулярного приёма катинонов на 0,894 единицы, тогда как

A1-носительство, напротив, сопряжено с выраженным «поиском новых веществ». Для галлюциногенов предикторная пара состояла из DRD2 (A2/A2;  $\beta = -0,585$ ) и DBH (A1/A2+A2/A2;  $\beta = +0,668$ ). Для ЛОВ минимальная, но статистически достоверная модель включает единственный предиктор DRD2 (A2/A2;  $\beta = -0,597$ ), демонстрируя, что именно носительство «нейтрального» аллеля A2 ассоциируется с более низкой частотой эпизодов токсикомании.

Несмотря на скромные коэффициенты детерминации ( $R^2 = 2,3-7,4\%$ ), значимость всех моделей ( $p\text{-value} < 0,05$ ) была достоверной и подтверждает реальный, но слабый вклад генетической варибельности в фенотип употребления ПАВ. Подводя итог для межгенного взаимодействия на формирование наркологического заболевания требуется сказать, что ген DRD2 был включён в пять из семи уравнений и выступает главной «точкой сборки» полигенной уязвимости. Ген SLC6A4 вовлечён в три модели, регулируя преимущественно каннабиноидную и психостимуляторную траектории употребления ПАВ. Остальные гены оказывают слабое дополнительное влияние на вероятности развития наркологической патологии в подростковом возрасте.

Полученные модели легли в основу разработки интегральной шкалы генетического риска (ИШГР), где вес каждого локуса определён не только исходными  $\beta$ -коэффициентами, но и стабильностью предикторов в бутстрэп-валидации и их биологической значимостью. Разработанная интегральная шкала генетического риска представляет уникальный в России инструмент для количественной оценки генетической вероятности формирования наркологического расстройства у подростков. Стратификация на четыре уровня риска (низкий, умеренный, высокий, очень высокий) с соответствующими алгоритмами клинической маршрутизации открывает дополнительные возможности в лечебно-профилактической работе с подростками, имеющие аддиктивные паттерны поведения.

Практическая реализация ИШГР была предложена разработанным алгоритмом внедрения в ЕМИАС с возможностью автоматизированного расчета риска при генетическом обследовании. Внедрение генетического тестирования в рутинную практику позволит выявлять подростков группы риска до формирования клинически значимых симптомов, персонализировать профилактические и лечебные вмешательства, улучшить прогнозирование течения заболевания.

Работа имеет практическую значимость и разработанный алгоритм дальнейшего внедрения. Внедрение генетического тестирования в рутинную практику позволит выявлять подростков группы риска до формирования клинически значимых симптомов, персонализировать профилактические и лечебные вмешательства, улучшить прогнозирование течения заболевания.

Основными ограничениями исследования являются относительно небольшой размер выборки для редких генотипов и кросс-секционный дизайн, не позволяющий установить

причинно-следственные связи. Этническая гомогенность выборки ограничивает использование результатов на другие народы России или за рубежом.

Приоритетными направлениями развития исследования является возможность провести лонгитюдные исследования с катамнезом 3-5 лет для изучения динамики формирования зависимости и валидации прогностических моделей. Это позволит установить причинно-следственные связи и оценить предиктивную ценность генетических маркеров. Расширение генетического анализа должно включать эпигенетические факторы, межгенные взаимодействия и полиморфизмы других нейротрансмиттерных систем (гамма-аминомасляная кислота, глутамат, и другие). Особый интерес представляет изучение эпигенетических механизмов (метилование ДНК, экспрессия микро-РНК), опосредующих влияние средовых факторов на экспрессию генов предрасположенности. Мультицентровые исследования с включением различных регионов России для изучения этнических особенностей. Расширение выборки до 1000 участников для увеличения статистической мощности анализа редких генотипов.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что основным биологическим предиктором развития наркологических расстройств у подростков является наследственная отягощенность по наркологическим и психическим заболеваниям, основными социальными предикторами являются неполная семья, социальный учет, академическая неуспеваемость, основным клиническим предиктором - личностная акцентуация.

2. Ведущими факторами риска раннего дебюта и прогрессирования наркологического заболевания у подростков являются детальная информированность о ПАВ, ранний возраст первой пробы алкоголя (12 лет), преобладание гедонистических и атарактических мотивов употребления, частотность употребления никотина и алкоголя, быстрая утрата количественного контроля.

3. К клинико-динамическим особенностям синдрома зависимости у подростков относятся: средний возраст первого употребления ПАВ (13 лет); быстрый переход к систематическому употреблению (через 3-6 месяцев после первой пробы); преобладание поведенческого и аффективного компонентов в структуре патологического влечения; длительность самостоятельного воздержания менее 1 месяца; преобладание в абстинентном синдроме психопатоподобной и астенической симптоматики при минимальной выраженности соматовегетативных расстройств.

4. Выявлена наиболее часто диагностируемая коморбидная психическая патология у подростков с наркологическим расстройством: депрессивные эпизоды, аутоагрессивное поведение, социальные фобии, расстройства пищевого поведения.

5. У подростков с наркологическим заболеванием, протекающим коморбидно, отличительными особенностями являются: заниженная самооценка и сниженная концентрация внимания; предпочтение употребления ПАВ в одиночестве; селективность употребления каннабиноидов, психостимуляторов и летучих органических веществ; менее выраженные социальные последствия употребления ПАВ; более частое обращение за специализированной токсикологической и психиатрической помощью.

6. Установлены достоверные ассоциации между полиморфизмами генов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625), HTR2A (rs6311) и формированием наркологических расстройств у подростков, а также особенностями и последствиями употребления различных классов ПАВ.

7. Полиморфизмы генов DRD2 (rs1800497) и SLC6A4 (VNTR) выявлены в качестве ключевых генетических маркеров, обладающих наибольшей клинической значимостью для стратификации общего риска развития наркологической патологии у подростков.

Дополнительную, специфическую прогностическую ценность демонстрируют полиморфизмы генов DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625) и HTR2A (rs6311), которые в совокупности с генами DRD2 и SLC6A4 формируют семь статистически значимых прогностических моделей для отдельных классов психоактивных веществ.

8. На основе выявленных ассоциаций разработана интегральная шкала генетического риска, позволяющая проводить стратификацию подростков на группы риска для персонализации лечебно-реабилитационных мероприятий. В целях внедрения данного инструмента в клиническую практику предложен практический алгоритм, регламентирующий последовательность действий по включению персонализированной генетической оценки в диагностический и лечебный процесс наркологической службы.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БАР	биполярное аффективное расстройство
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВОР	вызывающее оппозиционное расстройство
ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»
ГК	группа контроля
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕМИАС	единая медицинская информационно-аналитическая система
ИШГР	интегральная шкала генетического риска
КДН	комиссия по делам несовершеннолетних
ЛОВ	летучие органические вещества
ЛЭК	локальный этический комитет
МДМА	метилендиоксиметамфетамин
МКБ-10	международная классификация болезней 10 пересмотра
НД	наркологический диспансер
НП	наркологические пациенты
НП+ПР	наркологические пациенты с психическим расстройством
ООН	Организация Объединённых Наций
ОШ	отношение шансов
ПАВ	психоактивное вещество
ПТСР	посттравматическое стрессовое расстройство
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РП	расстройство поведения
РПП	расстройства пищевого поведения
РФ	Российская Федерация
СДВГ	синдром дефицита внимания и гиперактивности
СЗ	синдром зависимости
США	Соединенные Штаты Америки
AUDIT	The Alcohol Use Disorders Identification Test
COMT	ген, кодирующий катехол-О-метилтрансферазу
DBH	ген, кодирующий белок дофамин-бета-гидроксилаза

DRD2	ген, кодирующий дофаминовый D2-рецептор
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
DUDIT	The Drug Use Disorders Identification Test)
ESPAD	«Европейский проект обследований школ по алкоголю и другим наркотикам» (European School Survey Projection Alcohol and Other Drugs)
GWAS	полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies)
HTR2A	ген, кодирующий белок серотонинового 2A-рецептора
MINI Kid	Краткое международное нейropsychиатрическое интервью для детей и подростков (Mini-International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents)
MTF	исследование «Мониторинг будущего» (Monitoring the Future)
Real-time PCR	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
SLC6A3	ген, кодирующий белок транспортера дофамина
SLC6A4	ген, кодирующий белок транспортера серотонина
SNP	однонуклеотидный полиморфизм (Single Nucleotide Polymorphism)
TPH2	ген, кодирующий белок триптофангидроксилаза-2
VNTR	переменное число tandemных повторов (Variable Number Tandem Repeat)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, Н. Н. Практикум по диагностике и коррекции эмоциональных нарушений детей и подростков / Н. Н. Авраменко, Р. И. Хотеева. – Калуга : Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, 2025. – 136 с. – ISBN 978-5-88725-783-9. – Текст : непосредственный.
2. Аксючиц, И. В. Методика изучения мотивов употребления наркотиков / И. В. Аксючиц // Психологический журнал. – 2007. – № 1 (13). – С. 52–59. – Текст : непосредственный.
3. Асадуллин, А. Р. Динамика потребления психоактивных веществ в Республике Башкортостан с углубленным клинико-генетическим изучением формирования зависимости от веществ группы синтетических катинонов : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.27 / Асадуллин Азат Раилевич. – Уфа, 2018. – 339 с. – Текст : непосредственный.
4. Березанцев, А. Ю. Судебная психиатрия : учебник для вузов / А. Ю. Березанцев. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : Юрайт, 2026. – 581 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-15850-2. – Текст : электронный. – URL: <https://urait.ru/bcode/582576> (дата обращения: 01.08.2025).
5. Ведехина, С. А. Клиническая психология: конспект лекций / С. А. Ведехина. – Москва : Эксмо, 2008. – 158 с. – Текст : непосредственный.
6. Винникова, М. А. Влияние полиморфизма гена SLC6A4 на формирование наркологического расстройства в подростковом возрасте / М. А. Винникова, А. С. Панов // Психиатрия. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 127–128. – Текст : непосредственный.
7. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. / Г. М. Сахарова, Н. С. Антонов, О. О. Салагай, В. В. Донитова // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С. 179–186. – DOI 10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186. – Текст : непосредственный.
8. Губина, М. А. Анализ частоты встречаемости гаплотипов гена дофамин-β-гидроксилазы у зависимых от синтетических наркотиков / М. А. Губина, И. Г. Соловьева, В. Н. Бабенко // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 8. – С. 20–29. – DOI 10.25557/1682-8313.2022.08.20-29. – Текст : непосредственный.
9. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2018-2019 годах: аналитический обзор / В. В. Киржанова, Н. И. Григорова, Е. Н. Бобков [и др.] ; ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. – Москва : ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, 2020. – 194 с. – Текст : непосредственный.
10. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2019 год. Глава I. Повышение качества услуг по профилактике употребления психоактивных веществ и

наркологической помощи для молодежи // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 3–19. – DOI 10.25557/1682-8313.2020.03.3-19. – Текст : непосредственный.

11. Ежкова, Е. В. Синдром зависимости от ПАВ у больных с коморбидной патологией шизофренического спектра: клинико-динамические особенности, терапевтические подходы : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.27 / Ежкова Елена Викторовна. – Москва, 2021. – 207 с. – Текст : непосредственный.

12. Европейский проект школьных исследований по алкоголю и наркотикам в Российской Федерации (ESPAD 2007) / под общ. ред. Е. А. Кошкиной. – Москва, 2009. – 120 с. – Текст : непосредственный.

13. Исмагилова, А. Р. Химико-токсикологическая характеристика новых психоактивных веществ и особенности их потребления среди молодежи Республики Башкортостан : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.27 / Исмагилова Алия Радиковна. – Уфа, 2018. – Текст : непосредственный.

14. Кибитов, А. О. Генетические аспекты наркологических заболеваний: Монография / А. О. Кибитов. – 2-е изд., стереотипное. – Москва : Прометей, 2021. – 312 с. – Текст : непосредственный.

15. Кибитов, А. О. Генетические основы этиологии и патогенеза болезней зависимости от психоактивных веществ / А. О. Кибитов, И. П. Анохина // Наркология. – 2016. – Т. 15, № 6 (174). – С. 84–104. – Текст : непосредственный.

16. Кибитов, А. О. Клиническая генетика наркологических заболеваний: роль генов системы дофамина / А. О. Кибитов // Вопросы наркологии. – 2013. – № 6. – С. 60–80. – Текст : непосредственный.

17. Кибитов, А. О. Молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и героиновой наркомании : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.27 / Кибитов Александр Олегович. – Москва, 2013. – 359 с. – Текст : непосредственный.

18. Кибитов, А. О. Варианты полиморфизма гена дофамин-бета-гидроксилазы у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией / А. О. Кибитов, Е. Ю. Воскобоева, И. А. Моисеев // Вопросы наркологии. – 2007. – № 5. – С. 23–31. – Текст : непосредственный.

19. Кирсанова, И. И. Новые психоактивные вещества в структуре наркопотребления подростков: региональные особенности и тенденции / И. И. Кирсанова, Л. А. Михайлова // Вопросы наркологии. – 2020. – № 3. – С. 3–12. – Текст : непосредственный.

20. Клинико-патологические характеристики наркозависимости и полиморфизм гена дофамин-β-гидроксилазы у потребителей синтетических наркотиков / И. Г. Соловьева, О. Н. Патрикеева, М. А. Губина [и др.] // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 18–24. – DOI 10.25557/1682-8313.2019.01.18-24. – Текст : непосредственный.

21. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 29.12.2025) // Собрание законодательства РФ. – 2002. – № 1 (ч. 1). – Ст. 1. – Текст : непосредственный.
22. Комментарий к Закону РФ от 02 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» / Н. Ф. Никулинская, Е. Е. Новикова, О. В. Корнеева, Ю. Н. Вахрушева. – Текст : электронный // ГАРАНТ : справочно-правовая система. – Москва, 2014. – URL: <https://base.garant.ru/57632292/> (дата обращения: 01.08.2025). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
23. Коцюбинский, А. П. Продромальные и ремиссионные состояния при аутохтонных психических расстройствах : учебное пособие / А. П. Коцюбинский, К. А. Лукманова, Н. Б. Лутова. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2015. – 108 с. – Текст : непосредственный.
24. Международный комитет по контролю над наркотиками. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2019 год. – Текст : электронный. – URL: [https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2019/Annual\\_Report/Russian\\_ebook\\_AR2019.pdf](https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2019/Annual_Report/Russian_ebook_AR2019.pdf) (дата обращения: 02.07.2025).
25. Наркологическая ситуация и оценка деятельности наркологической службы в г. Москве в сравнении со средними показателями по стране за 2012–2021 гг. / С. Г. Копоров, Е. А. Брюн, Е. А. Кошкина [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 4–15. – Текст : непосредственный.
26. Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 848 с. – Текст : непосредственный.
27. Научно-практический комментарий к Закону РФ от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» / Н. А. Захарова, Ю. В. Белянинова, Л. В. Савина [и др.] ; под ред. Л. В. Воробьевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Текст : электронный // ГАРАНТ : справочно-правовая система, 2017. – URL: <https://base.garant.ru/77714720/> (дата обращения: 01.08.2025). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
28. Ненастьева, А. Ю. Психометрические шкалы, использующиеся в клинической наркологии / А. Ю. Ненастьева // Наркология: Национальное руководство. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 905–921. – Текст : непосредственный.
29. Новикова, Д. М. Особенности самооценки подростков / Д. М. Новикова, Л. Б. Кадышева // Современные тенденции психологических исследований. – 2022. – С. 31–37. – Текст : непосредственный.

30. Основные методы психологической диагностики в клиничко-экспериментальных исследованиях / Н. Н. Баурова, А. А. Марченко, Б. В. Овчинников [и др.]. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2021. – 335 с. – ISBN 978-5-299-01122-7. – Текст : непосредственный.
31. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2014-2015 годах: статистический сборник / НИИ наркологии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России. – Москва : НИИ наркологии – филиал ФГБУ «ФМИЦПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, 2016. – 177 с. – Текст : непосредственный.
32. Отчет о реализации проекта RUS-AUDIT. Адаптация и валидация теста AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя в Российской Федерации. – Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. – Текст : непосредственный.
33. Организация мероприятий по раннему выявлению случаев употребления психоактивных веществ в образовательных учреждениях : методические рекомендации / Г. А. Корчагина, Е. В. Фадеева, Н. И. Зенцова [и др.] ; ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России. – Москва : ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России, 2012. – 36 с. – Текст : непосредственный.
34. Панов, А. С. Ассоциации полиморфизма гена DRD2 (rs1800497) с формированием наркологического заболевания в подростковом возрасте / А. С. Панов, М. А. Винникова // Медицина. – 2026. – Т. 14, № 1. – С. 36–49. – DOI: 10.29234/2308-9113-2026-14-1-36-49. – Текст : непосредственный.
35. Панов, А. С. Влияние полиморфизма гена DRD2 на начало употребления психоактивных веществ в подростковом возрасте / А. С. Панов, М. А. Винникова // Психическое здоровье: от разнообразия феноменологии к концептуальному единству : материалы Всерос. конгр. с междунар. участием, 22–23 мая 2025 г., Санкт-Петербург / под общ. ред. Н. Г. Незнанова. – Санкт-Петербург : НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2025. – С. 244–245. – ISBN 978-5-94651-101-8. – Текст : электронный. – URL: <https://disk.yandex.ru/i/5DebYZfeFuLupw> (дата обращения: 01.08.2025).
36. Панов, А. С. Коморбидность синдрома дефицита внимания и гиперактивности и злоупотребления психоактивными веществами у подростков: наркологические, генетические и фармакологические аспекты / А. С. Панов, М. А. Зеленова // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 10. – С. 46–59. – DOI 10.25557/1682-8313.2020.10.46-59. – Текст : непосредственный.
37. Панов, А. С. Особенности формирования наркологической патологии у подростков: клинические и социально-демографические характеристики / А. С. Панов, М. А. Винникова // Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы и возможные пути решения : сб. материалов 9-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Москва, 28 окт. 2024 г.) / под ред. Г. П. Костюка. – Москва : КДУ, 2025. – С. 272–279. – DOI

10.31453/kdu.ru.978-5-00247-162-1-2025-446. – Текст : электронный. – URL: <https://bookonlime.ru/node/80515> (дата обращения: 01.08.2025). – Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.

38. Поплевченков, К. Н. Персонализированный подход к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом клинических, личностных и генетических факторов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.17 / Поплевченков Константин Николаевич. – Москва, 2024. – 47 с. – Текст : непосредственный.

39. Постникова, Л. К. Распространенность и мотивы потребления алкоголя среди подростков, учащихся учреждений начального профессионального образования / Л. К. Постникова, Е. С. Скворцова // Вопросы наркологии. – 2016. – № 9-10. – С. 69–79. – Текст : непосредственный.

40. Прогноз употребления наркотиков подростками с аддиктивным поведением: черты характера и уровень генетического риска развития химической зависимости / А. Н. Яковлев, В. М. Бродянский, А. В. Шурина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2016. – Т. 116, № 11-2. – С. 9-12. – Текст : непосредственный.

41. Прихожан, А. М. Диагностика личностного развития детей подросткового возраста / А. М. Прихожан. – Москва : АНО ПЭБ, 2007. – 250 с. – Текст : непосредственный.

42. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Пагубное (с вредными последствиями) употребление: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – Текст : электронный // Портал клинических рекомендаций Минздрава России. – URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec> (дата обращения: 05.07.2025).

43. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / под общ. ред. Б. А. Казаковцева, В. Б. Голланда. – Москва : Минздрав России, 1998. – 512 с. – Текст : электронный // МКБ-10 онлайн. – URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4001> (дата обращения: 05.07.2025).

44. Распределение частот VNTR аллелей локуса 5-HTTLPR гена транспортера серотонина в населении Евразии и Африки / А. С. Гуреев, А. А. Ким, Е. Д. Санина [и др.] // Экологическая генетика. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 71–86. – DOI 10.17816/ecogen12371-86. – Текст : непосредственный.

45. Распространенность наркологических расстройств среди подростков в Москве и России в 2011–2021 гг. / В. Ю. Скрябин, А. О. Алексеенко, Е. А. Кошкин, А. С. Панов // Вопросы наркологии. – 2023. – Т. 35, № 1. – С. 91–108. – Текст : непосредственный.

46. Рогов, Е. И. Настольная книга практического психолога: учебное пособие: В 2 кн. Кн. 1: Система работы психолога с детьми разного возраста / Е. И. Рогов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Владос, 1999. – 384 с. – Текст : непосредственный.

47. Росик-Воловик, К. Краткий Международный Нейропсихиатрический Опросник для детей и подростков: описание и использование / К. Росик-Воловик, Д. В. Шихан, Ю. Балаж // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – № 4. – С. 4–6. – Текст : непосредственный.
48. Рубинштейн, С. Я. Экспериментальные методики патопсихологии / С. Я. Рубинштейн. – Москва : ЭКСМО-Пресс, 1999. – 448 с. – Текст : непосредственный.
49. Сетко, Н. П. Психическое здоровье детей и подростков: монография / Н. П. Сетко, А. Г. Сетко, Е. В. Булычева. – Оренбург : Изд-во ОрГМУ, 2019. – 335 с. – Текст : непосредственный.
50. Скворцова, Е. С. Характеристика потребления алкоголя российскими подростками-школьниками, проживающими в сельской местности в 2016-2017 гг. / Е. С. Скворцова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2018. – № 2. – С. 52–63. – Текст : непосредственный.
51. Сочивко, О. И. Личностная структура лиц, злоупотребляющих алкоголем / О. И. Сочивко // Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. – 2025. – Т. 14, № 2А. – С. 63–77. – Текст : непосредственный.
52. Статтех : сайт. – Версия 4.8.5. – Текст : электронный. – URL: <https://stattech.ru/> (дата обращения: 05.07.2025).
53. Тарасюк, О. В. Роль генетических факторов в развитии алкогольной зависимости / О. В. Тарасюк, М. А. Кинкулькина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117, № 8-2. – С. 62–70. – Текст : непосредственный.
54. Терещенко, С. Н. Роль генетических факторов в формировании ранних форм алкогольной зависимости / С. Н. Терещенко, К. В. Рыбакова, Н. А. Косенко // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 9. – С. 45–52. – Текст : непосредственный.
55. Эпидемиология симультанных наркологических и психических расстройств в подростковом возрасте / А. С. Панов, М. С. Застрожин, В. Ю. Скрябин [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2021. – № 10. – С. 783–799. – Текст : непосредственный.
56. 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study / R. Martín-Santos, M. Torrens, S. Poudevida [et al.] // *Addiction Biology*. – 2010. – Vol. 15. – № 1. – P. 15–22. – DOI: 10.1111/j.1369-1600.2009.00180.x.
57. A Novel Precision Approach to Overcome the "Addiction Pandemic" by Incorporating Genetic Addiction Risk Severity (GARS) and Dopamine Homeostasis Restoration / K. Blum, S. Kazmi, E. J. Modestino [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – Article 212. – DOI: 10.3390/jpm11030212.
58. A Review of DNA Risk Alleles to Determine Epigenetic Repair of mRNA Expression to Prove Therapeutic Effectiveness in Reward Deficiency Syndrome (RDS): Embracing "Precision Behavioral

- Management" / K. Blum, B. Steinberg, M. C. Gondre-Lewis [et al.] // *Psychology Research and Behavior Management*. – 2021. – Vol. 14. – P. 2115-2134. – DOI: 10.2147/PRBM.S292958.
59. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia / V. C. Wing, C. E. Wass, D. W. Soh, T. P. George // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 1248. – P. 89–106. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06261.x.
60. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Bipolar Disorder Comorbid to Substance Abuse / A. de Marco, G. Scozia, L. Manfredi [et al.] // *Genes*. – 2022. – Vol. 13. – № 8. – Article 1303. – DOI: 10.3390/genes13081303.
61. A systematic review of interventions for co-occurring substance use disorder and borderline personality disorder / A. Pennay, J. Cameron, T. Reichert [et al.] // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2011. – Vol. 41. – № 4. – P. 363-373. – DOI: 10.1016/j.jsat.2011.05.004.
62. Adolescent alcohol use, suicidal ideation, and suicide attempts / E. A. Schilling, R. H. Aseltine, J. L. Glanovsky [et al.] // *Journal of Adolescent Health*. – 2009. – Vol. 44. – № 4. – P. 335-341. – DOI: 10.1016/j.jadohealth.2008.08.006.
63. Adolescent substance use disorder during the early stages of bipolar disorder: a prospective high-risk study / A. Duffy, J. Horrocks, R. Milin [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol. 142. – P. 57-64. – DOI: 10.1016/j.jad.2012.03.041.
64. Afifi, T. O. The associations between health risk behaviours and suicidal ideation and attempts in a nationally representative sample of young adolescents / T. O. Afifi, B. J. Cox, L. Y. Katz // *Canadian Journal of Psychiatry*. – 2007. – Vol. 52. – P. 666-674.
65. Alterations in DNA-methylation of the dopamine-receptor 2 gene are associated with abstinence and health care utilization in individuals with a lifetime history of pathologic gambling / T. Hillemecher, H. Frieling, V. Buchholz [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 63. – P. 30–34. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.05.007.
66. An evaluation of drug treatments for adolescents in 4 US cities / Y. I. Hser, C. E. Grella, R. L. Hubbard [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58. – № 7. – P. 689-695.
67. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region / K. P. Lesch, D. Bengel, A. Heils [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 274. – № 5292. – P. 1527-1531. – DOI: 10.1126/science.274.5292.1527.
68. Association of Cannabis Use in Adolescence and Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Young Adulthood: A Systematic Review and Meta-analysis / G. Gobbi, T. Atkin, T. Zytynski [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2019. – Vol. 76. – № 4. – P. 426-434. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4500.
69. Association of Dopamine Beta-Hydroxylase Polymorphisms with Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease and Schizophrenia: Evidence Based on Currently Available Loci / S. Tang, B. Yao,

- N. Li [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 51. – № 1. – P. 411–428. – DOI: 10.1159/000495238.
70. Association of psychiatric comorbidity and use of the emergency department among persons with substance use disorders: an observational cohort study / G. M. Curran, G. Sullivan, K. Williams [et al.] // *BMC Emergency Medicine*. – 2008. – Vol. 8. – Article 17. – DOI: 10.1186/1471-227X-8-17.
71. Aston-Jones, G. Brain norepinephrine rediscovered in addiction research / G. Aston-Jones, P. W. Kalivas // *Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – № 11. – P. 1005-1006. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.03.016.
72. Attention deficit/hyperactivity disorder risk for heavy drinking and alcohol use disorder is age specific / B. S. G. Molina, W. E. Pelham, E. M. Gnagy [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2007. – Vol. 31. – № 4. – P. 643-654. – DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00349.x.
73. Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and substance use and use disorders in NESARC / D. De Alwis, M. T. Lynskey, A. M. Reiersen [et al.] // *Addictive Behaviors*. – 2014. – Vol. 39. – № 8. – P. 1278-1285. – DOI: 10.1016/j.addbeh.2014.04.003.
74. Baigent, M. Managing patients with dual diagnosis in psychiatric practice / M. Baigent // *Current Opinion in Psychiatry*. — 2012. — Vol. 25. — № 3. — P. 201–205. — DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283523d3d.
75. Berenz, E. C. Treatment of Co-occurring Posttraumatic Stress Disorder and Substance Use Disorders / E. C. Berenz, S. F. Coffey // *Current Psychiatry Reports*. – 2012. – Vol. 14. – № 5. – P. 469-477. – DOI: 10.1007/s11920-012-0300-0.
76. Biotechnical development of genetic addiction risk score (GARS) and selective evidence for inclusion of polymorphic allelic risk in substance use disorder (SUD) / K. Blum, A. Bowirrat, D. Baron [et al.] // *Journal of Systemic and Integrative Neuroscience*. – 2020. – Vol. 6. – № 2. – DOI: 10.15761/JSIN.1000221.
77. Blakely, R.D. Genetic indeterminism, the 5-HTTLPR, and the paths forward in neuropsychiatric genetics / R. D. Blakely, J. Veenstra-VanderWeele // *Archives of General Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68. – № 5. – P. 457-458. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.34.
78. Brain Networks and Adolescent Alcohol Use / S. W. Yip, S. D. Lichenstein, Q. Liang [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2023. – Vol. 80. – № 11. – P. 1131–1141. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.2949.
79. Bruijnzeel, A. W. Neurobiological mechanisms in addictive and psychiatric disorders / A. W. Bruijnzeel, M. Repetto, M. S. Gold // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2004. – Vol. 27. – P. 661-674.

80. Bukstein, O. G. Conduct disorder and delinquency and substance use disorders / O. G. Bukstein // *Youth Substance Abuse and Co-Occurring Disorders* / ed. by Y. Kaminer. – Washington DC: American Psychiatric Association Publishing, 2015. – P. 81–104.
81. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug / A. R. Schier, N. P. Ribeiro, A. C. Silva [et al.] // *Revista Brasileira de Psiquiatria*. – 2012. – Vol. 34. – Suppl. 1. – P. S104–S110. – DOI: 10.1590/S1516-44462012000500008.
82. Cao, J. Multi-cultural association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) with substance use disorder / J. Cao, J. J. Hudziak, D. Li // *Neuropsychopharmacology*. – 2013. – Vol. 38. – № 9. – P. 1737–1747. – DOI: 10.1038/npp.2013.73.
83. Chiang, T. I. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1A (rs1800497) affects bone density / T. I. Chiang, H. Y. Lane, C. H. Lin // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – Article 13236. – DOI: 10.1038/s41598-020-70262-0.
84. Clark, C. Outcomes of mandated treatment for women with histories of abuse and co-occurring disorders / C. Clark, M. S. Young // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2009. – Vol. 37. – № 4. – P. 346–352. – DOI: 10.1016/j.jsat.2009.08.005.
85. Common Comorbidities with Substance Use Disorders Research Report. – Bethesda (MD): National Institute on Drug Abuse (US), 2020 Apr. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571451/> (дата обращения: 01.08.2025).
86. Comorbid psychiatric diagnoses among individuals presenting to an addiction treatment program for alcohol dependence / J. P. Lyne, B. O'Donoghue, M. Clancy [et al.] // *Substance Use & Misuse*. – 2011. – Vol. 46. – Suppl. 1. – P. 351–358. – DOI: 10.3109/10826084.2011.535746.
87. Comorbid psychopathology in adolescents and young adults treated for substance use disorders: a review / C. Couwenbergh, W. van den Brink, K. Zwart [et al.] // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2006. – Vol. 15. – P. 319–328. – DOI: 10.1007/s00787-006-0535-6.
88. Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use / S. M. Hartz, C. N. Pato, H. Medeiros [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71. – № 3. – P. 248–254. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3726.
89. Comorbidity of substance use and mental disorders in Europe. — Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2016. — 64 p. — DOI: 10.2810/532790.
90. Comparison of the Course of Substance Use Disorders among Individuals With and Without Generalized Anxiety Disorder in a Nationally Representative Sample / J. F. Magidson, S.-M. Liu, C. W. Lejuez, C. Blanco // *Journal of Psychiatric Research*. – 2012. – Vol. 46. – № 5. – P. 659–666. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.02.011.
91. Comprehensive behavioral analysis and quantification of brain free amino acids of C57BL/6J congenic mice carrying the 1473G allele in tryptophan hydroxylase-2 / H. Koshimizu, N. Hirata, K.

- Takao [et al.] // *Neuropsychopharmacology Reports*. – 2019. – Vol. 39. – № 1. – P. 56-60. – DOI: 10.1002/npr2.12041.
92. Conner, K. R. Clarifying the relationship between alcohol and depression / K. R. Conner // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106. – № 5. – P. 915–16.
93. Coping among military veterans with PTSD in substance use disorder treatment / M. T. Boden, R. Kimerling, M. Kulkarni [et al.] // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2014. – Vol. 47. – № 2. – P. 160–167. – DOI: 10.1016/j.jsat.2014.03.006.
94. Corte, C. Eating disorders and substance use. An examination of behavioral associations / C. Corte, K. F. Stein // *Eating Behaviors*. – 2000. – Vol. 1. – № 2. – P. 173–89. – DOI: 10.1016/S1471-0153(00)00010-9.
95. Costello, E. J. Psychiatric predictors of adolescent and young adult drug use and abuse: what have we learned? / E. J. Costello // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2007. – Vol. 88. – Suppl. 2. – P. S97–S99. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2006.12.027.
96. Current advances in the treatment of adolescent drug use / K. C. Winters, E. E. Tanner-Smith, E. Bresani [et al.] // *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. – 2014. – Vol. 5. – P. 199-210. – DOI: 10.2147/AHMT.S48053.
97. Dell'osso, L. What did we learn from research on comorbidity in psychiatry? Advantages and limitations in the forthcoming DSM V era / L. Dell'osso, S. Pini // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. – 2012. – Vol. 8. – P. 180–184. – DOI: 10.2174/1745017901208010180.
98. Differences among major depressive disorder with and without co-occurring substance use disorders and substance-induced depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / C. Blanco, A. A. Alegría, S.-M. Liu [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73. – № 6. – P. 865–73.
99. Differential sensitivity to prevention programming: a dopaminergic polymorphism-enhanced prevention effect on protective parenting and adolescent substance use / G. H. Brody, Y. F. Chen, S. R. Beach [et al.] // *Health Psychology*. – 2014. – Vol. 33. – № 2. – P. 182–191. – DOI: 10.1037/a0031253.
100. Dopamine Genetics and Function in Food and Substance Abuse / K. Blum, M. Oscar-Berman, D. Barh [et al.] // *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy*. – 2013. – Vol. 4. – № 121. – DOI: 10.4172/2157-7412.1000121.
101. Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications / N. D. Volkow, J. S. Fowler, G.-J. Wang [et al.] // *Archives of Neurology*. – 2007. – Vol. 64. – № 11. – P. 1575-1579. – DOI: 10.1001/archneur.64.11.1575.
102. Dopamine transporter polymorphism associated with externalizing behavior problems in children / S. E. Young, A. Smolen, R. P. Corley [et al.] // *American Journal of Medical Genetics*. – 2002. – Vol. 114. – № 2. – P. 144–149. – DOI: 10.1002/ajmg.10160.

103. Drug treatment outcomes for adolescents with comorbid mental and substance use disorders / C. E. Grella, Y. I. Hser, V. Joshi [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2001. – Vol. 198. – № 6. – P. 384-92. – DOI: 10.1097/00005053-200106000-00005.
104. Eating disorder symptomatology and substance use disorders: Prevalence and shared risk in a population based twin sample / J. H. Baker, K. S. Mitchell, M. C. Neale, K. S. Kendler // *International Journal of Eating Disorders*. – 2010. – Vol. 43. – № 7. – P. 648–658.
105. Effects of independent and substance-induced major depressive disorder on remission and relapse of alcohol, cocaine and heroin dependence / S. Samet, M. C. Fenton, E. Nunes [et al.] // *Addiction*. – 2013. – Vol. 108. – № 1. – P. 115–123. – DOI: 10.1111/j.1360-0443.2012.04010.x.
106. Efficacy and Safety of Antidepressants in Patients With Comorbid Depression and Medical Diseases: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis / O. Köhler-Forsberg, V. Stiglbauer, J. Brasanac [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2023. – Vol. 80. – № 12. – P. 1196–1207. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.2983.
107. Elkins, I. J. Prospective effects of attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and sex on adolescent substance use and abuse / I. J. Elkins, M. McGue, W. G. Iacono // *Archives of General Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – № 10. – P. 1145-1152. – DOI: 10.1001/archpsyc.64.10.1145.
108. Enoch, M.-A. The influence of gene-environment interactions on the development of alcoholism and drug dependence / M.-A. Enoch // *Current Psychiatry Reports*. – 2012. – Vol. 14. – № 2. – P. 150–158. – DOI: 10.1007/s11920-011-0252-9.
109. Epigenetic signaling in psychiatric disorders / C. J. Peña, R. C. Bagot, B. Labonté, E. J. Nestler // *Journal of Molecular Biology*. – 2014. – Vol. 426, № 20. – P. 3389–3412. – DOI 10.1016/j.jmb.2014.03.016.
110. ESPAD Group. ESPAD Report 2019: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020. – (EMCDDA Joint Publications).
111. Evidence for the DRD2 Gene as a Determinant of Reward Deficiency Syndrome (RDS) / K. Blum, A. Bowirrat, I. Elman [et al.] // *Clinical and experimental psychology*. – 2023. – Vol. 9. – P. 8–11.
112. Ferdinand, R. F. Psychopathology in adolescence predicts substance use in young adulthood / R. F. Ferdinand, M. Blum, F. C. Verhulst // *Addiction*. – 2001. – Vol. 96. – № 6. – P. 861-870. – DOI: 10.1046/j.1360-0443.2001.9668617.x.
113. Fergusson, D. M. Conduct and attentional problems in childhood and adolescence and later substance use, abuse and dependence: results of a 25-year longitudinal study / D. M. Fergusson, L. J. Horwood, E. M. Ridder // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2007. – Vol. 88. – Suppl. 1. – P. S14-26. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2006.12.011.

114. Fergusson, D. M. Structural equation modeling of repeated retrospective reports of childhood maltreatment / D. M. Fergusson, L. J. Horwood, J. M. Boden // *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 93-104. – DOI: 10.1002/mpr.337.
115. Functional polymorphisms of the brain serotonin synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-2 / X. Zhang, J. M. Beaulieu, R. R. Gainetdinov [et al.] // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2006. – Vol. 63. – № 1. – P. 6-11. – DOI: 10.1007/s00018-005-5417-4.
116. Gene-environment interactions underlying the effect of cannabis in first episode psychosis / J. M. Pelayo-Terán, P. Suárez-Pinilla, N. Chadi [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18. – № 32. – P. 5024-5035. – DOI: 10.2174/138161212802884627.
117. Genetic and environmental effects on conduct disorder and alcohol dependence symptoms and their covariation at age 14 / R. J. Rose, D. M. Dick, R. J. Viken [et al.] // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2004. – Vol. 28. – № 10. – P. 1541-1548. – DOI: 10.1097/01.ALC.0000141813.39718.81.
118. Genetic and environmental influences on psychiatric comorbidity: a systematic review / M. Cerdá, A. Sagdeo, J. Johnson [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 126. – № 1-2. – P. 14-38. – DOI: 10.1016/j.jad.2009.11.006.
119. Genetic and environmental risk factors in adolescent substance abuse / J. Silberg, M. Rutter, B. D'Onofrio [et al.] // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2003. – Vol. 44. – № 5. – P. 664-676. – DOI: 10.1111/1469-7610.00153.
120. Genetics of Ecstasy (MDMA) Use / R. de la Torre, M. Farré, A. Verdejo García [et al.] // *Biological Research on Addiction : Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders*. – 2013. – Vol. 2. – P. 441–451. – DOI: 10.1016/B978-0-12-398335-0.00044-3.
121. Gluskin, B. S. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies / B. S. Gluskin, B. J. Mickey // *Transl Psychiatry*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. e747. – DOI 10.1038/tp.2016.22.
122. Goldstein, B. I. Comorbid substance use disorders among youth with bipolar disorder: opportunities for early identification and prevention / B. I. Goldstein, O. G. Bukstein // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – № 3. – P. 348-358. – DOI: 10.4088/JCP.09r05222gry.
123. Gonzalez-Lopez, E. Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease / E. Gonzalez-Lopez, K.E. Vrana // *Journal of Neurochemistry*. – 2020. – Vol. 152. – № 2. – P. 157-181. – DOI: 10.1111/jnc.14893.
124. Harstad, E. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Abuse / E. Harstad, S. Levy, Committee on Substance Abuse // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134. – № 1. – P. e293-e301. – DOI: 10.1542/peds.2014-0992.

125. Hartz, S. M. Genetics of addictions / S. M. Hartz, L. J. Bierut // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2010. – Vol. 33. – № 1. – P. 107–124. – DOI: 10.1016/j.psc.2009.10.003.
126. Haw, C. M. Problem drug use, drug misuse and deliberate self-harm: trends and patient characteristics, with a focus on young people, Oxford, 1993–2006 / C. M. Haw, K. Hawton // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. – 2011. – Vol. 46. – № 2. – P. 85–93. – DOI: 10.1007/s00127-010-0172-8.
127. Kelly, T. M. Integrated Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders / T. M. Kelly, D. C. Daley // *Social Work in Public Health*. – 2013. – Vol. 28. – № 0. – P. 388-406. – DOI: 10.1080/19371918.2013.774673.
128. Kessler, R. C. The epidemiology of dual diagnosis / R. C. Kessler // *Biological Psychiatry*. – 2004. – Vol. 56. – № 10. – P. 730–737. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2004.06.034.
129. King, S. M. Childhood externalizing and internalizing psychopathology in the prediction of early substance use / S. M. King, W. G. Iacono, M. McGue // *Addiction*. – 2004. – Vol. 99. – № 12. – P. 1548-1559. – DOI: 10.1111/j.1360-0443.2004.00893.x.
130. Krueger, R. F. The higher-order structure of common DSM mental disorders: internalization, externalization, and their connections to personality / R. F. Krueger, M. McGue, W. G. Iacono // *Personality and Individual Differences*. – 2001. – Vol. 30. – № 7. – P. 1245-1259. – DOI: 10.1016/S0191-8869(00)00106-9.
131. Krueger, R. F. The structure of common mental disorders / R. F. Krueger // *Archives of General Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56. – № 10. – P. 921–926. – DOI: 10.1001/archpsyc.56.10.921.
132. Langer, S. Z. Alpha2-Adrenoceptors in the treatment of major neuropsychiatric disorders / S. Z. Langer // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 36. – № 4. – P. 196-202. – DOI: 10.1016/j.tips.2015.02.006.
133. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A) / K. R. Merikangas, J. P. He, M. Burstein [et al.] // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2010. – Vol. 49. – № 10. – P. 980-989. – DOI: 10.1016/j.jaac.2010.05.017.
134. Marazziti, D. Understanding the role of serotonin in psychiatric diseases / D. Marazziti // *F1000Research*. – 2017. – Vol. 6. – DOI: 10.12688/f1000research.10094.1
135. Marmorstein, N. R. Associations between subtypes of major depressive episodes and substance use disorders / N. R. Marmorstein // *Psychiatry Research*. – 2011. – Vol. 186, № 2-3. – P. 248–253. – DOI: 10.1016/j.psychres.2010.10.003.
136. Methamphetamine-induced disruption of frontostriatal reward learning signals: relation to psychotic symptoms / J. Bernacer, P. R. Corlett, P. Ramachandra [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170. – № 11. – P. 1326–1334.

137. Mindfulness-Based Treatments for Co-Occurring Depression and Substance Use Disorders: What Can We Learn from the Brain? / J. A. Brewer, S. Bowen, J. T. Smith [et al.] // *Addiction*. – 2010. – Vol. 105. – № 10. – P. 1698-1706. – DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02890.x.
138. Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975--2023: Secondary school students / R. A. Miech, L. D. Johnston, M. E. Patrick [et al.] // *Monitoring the Future Monograph Series*. – Ann Arbor, MI: Institute for Social Research, University of Michigan, 2023. – URL: <https://monitoringthefuture.org/results/annual-reports/> (дата обращения: 01.08.2025).
139. Müller, C. P. The role of serotonin in drug use and addiction / C. P. Müller, J. R. Homberg // *Behavioural Brain Research*. – 2015. – Vol. 277. – P. 146-192. – DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.007.
140. Nemeroff, C. B. A SERT Polymorphism Contributes to Life-Stress-Induced Depression / C. B. Nemeroff // *NEJM Journal Watch*. — 2003. — October 8. — URL: <https://clinician.nejm.org/sert-polymorphism-contributes-life-stress-induced-depression-JP200310080000001> (дата обращения: 01.08.2025).
141. Nestler, E. J. Epigenetic mechanisms of drug addiction / E. J. Nestler // *Neuropharmacology*. – 2014. – Vol. 76. – Pt B. – P. 259–268. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.004.
142. Noble, E. P. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes / E. P. Noble // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. – 2003. – Vol. 116B. – № 1. – P. 103–125. – DOI: 10.1002/ajmg.b.10005.
143. O'Neil, K. A. Internalizing disorders and substance use disorders in youth: comorbidity, risk, temporal order, and implications for intervention / K. A. O'Neil, B. T. Conner, P. C. Kendall // *Clinical Psychology Review*. – 2011. – Vol. 31. – № 1. – P. 104-112. – DOI: 10.1016/j.cpr.2010.08.002.
144. Overview of Power Sample Size Calculators. – URL: <https://powerandsamplesize.com/Calculators/> (дата обращения: 01.08.2025).
145. Patterns of co-morbidity of eating disorders and substance use in Swedish females / T. L. Root, E. M. Pisetsky, L. Thornton [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2010. – Vol. 40. – № 1. – P. 105-115. – DOI: 10.1017/S0033291709005662.
146. Pavlov, K. A. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans / K. A. Pavlov, D. A. Chistiakov, V. P. Chekhonin // *Journal of Applied Genetics*. – 2012. – Vol. 53. – P. 61–82. – DOI: 10.1007/s13353-011-0069-6.
147. Peer connectedness and substance use in adolescence: A systematic review and meta-analysis / V. T. Cole, L. S. Richmond-Rakerd, L. F. Bierce [et al.] // *Psychology of Addictive Behaviors*. – 2024. – Vol. 38. – № 1. – P. 19–35. – DOI: 10.1037/adb0000914.
148. Pettinati, H. M. Current Status of Co-Occurring Mood and Substance Use Disorders: A New Therapeutic Target / H. M. Pettinati, C. P. O'Brien, W. D. Dundon // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170. – № 1. – P. 23-30. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12020212.

149. Post, R. M. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation / R. M. Post, P. Kalivas // *The British Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 202. – № 3. – P. 172–176. – DOI: 10.1192/bjp.bp.112.116855.
150. Predicting persistent alcohol problems: a prospective analysis from the Great Smoky Mountain Study / W. E. Copeland, A. Angold, L. Shanahan [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2011. – Vol. 41. – № 5. – P. 1-11. – DOI: 10.1017/S0033291710002176.
151. Present and lifetime comorbidity of tobacco, alcohol and drug use in eating disorders: a European multicenter study / I. Krug, J. Treasure, M. Anderluh [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2008. – Vol. 97. – № 1-2. – P. 169–79. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2008.04.004.
152. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among Substance Use Disorder (SUD) Populations: Meta-Analysis / H. Rohner, N. Gaspar, A. Philipsen [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – Vol. 20. – № 2. – Article 1275. – DOI: 10.3390/ijerph20021275.
153. Prevalence, comorbidity, and correlates of DSM-IV axis I mental disorders among female university students / F. L. Vázquez, Á. Torres, P. Otero, O. Díaz // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2011. – Vol. 199. – № 6. – P. 379–383. – DOI: 10.1097/NMD.0b013e31821cd24a.
154. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: Results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) / L. Flórez-Salamanca, R. Secades-Villa, A. J. Budney [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2013. – Vol. 132. – № 0. – P. 127-133. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.013.
155. Prospective association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and substance use and abuse/dependence: a meta-analytic review / S. S. Lee, K. L. Humphreys, K. Flory [et al.] // *Clinical Psychology Review*. – 2011. – Vol. 31. – № 3. – P. 328-341. – DOI: 10.1016/j.cpr.2011.01.006.
156. Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa / H. Salbach-Andrae, K. Lenz, N. Simmendinger [et al.] // *Child Psychiatry and Human Development*. – 2008. – Vol. 39. – № 3. – P. 261–72. – DOI: 10.1007/s10578-007-0086-1.
157. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders / M. Torrens, G. Gilchrist, A. Domingo-Salvany [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2011. – Vol. 113. – № 2-3. – P. 147-156. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2010.07.013.
158. Psychiatric comorbidity in young cocaine users: induced versus independent disorders / M. J. Herrero, A. Domingo-Salvany, M. Torrens [et al.] // *Addiction*. – 2008. – Vol. 103. – № 2. – P. 284–93. – DOI: 10.1111/j.1360-0443.2007.02076.x.
159. Psychiatric complications of cannabis use / S. Coscas, A. Benyamina, M. Reynaud, L. Karila // *La Revue du Praticien*. – 2013. – Vol. 63. – № 10. – P. 1426–1428.

160. Psychological treatment of depression with other comorbid mental disorders: systematic review and meta-analysis / P. Cuijpers, C. Miguel, M. Ciharova [et al.] // *Cognitive Behaviour Therapy*. – 2023. – Vol. 52. – № 3. – P. 246–268. – DOI: 10.1080/16506073.2023.2166578.
161. Radhakrishnan, R. Gone to pot: a review of the association between cannabis and psychosis / R. Radhakrishnan, S. T. Wilkinson, D. C. D'Souza // *Frontiers in Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5. – Article 54. – DOI: 10.3389/fpsyt.2014.00054.
162. Rao, U. Links between depression and substance abuse in adolescents: neurobiological mechanisms / U. Rao // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2006. – Vol. 31. – № 6, Suppl. 1. – P. S161-74. – DOI: 10.1016/j.amepre.2006.07.002.
163. Relationship between anxiety disorders and opiate dependence. A systematic review of the literature. Implications for diagnosis and treatment / M. Fatséas, C. Denis, E. Lavie [et al.] // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2010. – Vol. 38. – № 3. – P. 220–30. – DOI: 10.1016/j.jsat.2009.12.005.
164. Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. – Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2017. – (Center for Behavioral Health Statistics and Quality).
165. REVERSE phenotyping – Can the phenotype following constitutive TPH2 gene inactivation in mice be transferred to children and adolescents with and without ADHD? / A. Akhrif, A. Roy, K. Peters [et al.] // *Brain and Behavior*. – 2021. – Article e02054. – DOI: 10.1002/brb3.2054.
166. Review of biological mechanisms and pharmacological treatments of comorbid PTSD and substance use disorder / S. B. Norman, U. S. Myers, K. C. Wilkins [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62. – № 2. – P. 542-551. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.04.032.
167. Ross, S. Co-occurring psychotic and addictive disorders: neurobiology and diagnosis / S. Ross, E. Peselow // *Clinical Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 235–243. – DOI: 10.1097/WNF.0b013e318261e193.
168. Santucci, K. Psychiatric disease and drug abuse / K. Santucci // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2012. – Vol. 24. – № 2. – P. 233–237. – DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283504fbf.
169. Semple, D. M. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review / D. M. Semple, A. M. McIntosh, S. M. Lawrie // *Journal of Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 187–194. – DOI: 10.1177/0269881105049040.
170. Similarity and difference in large-scale functional network alternations between behavioral addictions and substance use disorder: a comparative meta-analysis / X. Zeng, X. Han, D. Zheng [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2024. – Vol. 54. – № 3. – P. 473-487. – DOI: 10.1017/S0033291723003434.
171. Sinha, R. Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction / R. Sinha // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 1141. – P. 105–130. – DOI: 10.1196/annals.1441.030.

172. Smith, J. P. Anxiety and alcohol use disorders: comorbidity and treatment considerations / J. P. Smith, C. L. Randall // *Alcohol Research: Current Reviews*. – 2012. – Vol. 34. – № 4. – P. 414–431.
173. Smoking, quitting, and psychiatric disease: a review / H.-J. Aubin, H. Rollema, T. H. Svensson [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2012. – Vol. 36. – № 1. – P. 271–284. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.06.007.
174. Standard Versus Family-Based Screening, Brief Intervention, and Referral to Treatment for Adolescent Substance Use in Primary Care: Protocol for a Multisite Randomized Effectiveness Trial / A. Hogue, N. Porter, T. Ozechowski [et al.] // *JMIR Research Protocols*. – 2024. – Vol. 13. – Article e54486. – DOI: 10.2196/54486.
175. Striatal dopamine D1 and D2 receptor balance in twins at increased genetic risk for schizophrenia / J. Hirvonen, T. G. van Erp, J. Huttunen [et al.] // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2009. – Vol. 174. – № 2. – P. 89–96. – DOI: 10.1016/j.psychresns.2009.03.008.
176. Structure and etiology of co-occurring internalizing and externalizing disorders in adolescents / V. E. Cosgrove, S. H. Rhee, H. L. Gelhorn [et al.] // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2011. – Vol. 39. – P. 109–123. – DOI: 10.1007/s10802-010-9444-8.
177. Substance use disorders and anxiety: a treatment challenge for social workers / K. T. Brady, L. F. Haynes, K. J. Hartwell [et al.] // *Social Work in Public Health*. – 2013. – Vol. 28. – № 3–4. – P. 407–423. – DOI: 10.1080/19371918.2013.774675.
178. Substance use disorders and comorbid Axis I and II psychiatric disorders among young psychiatric patients: findings from a large electronic health records database / L. T. Wu, K. Gersing, B. Burchett [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2011. – Vol. 45. – № 11. – P. 1453–1462. – DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.06.016.
179. Substance Use, Suicidal Ideation and Attempts in Children and Adolescents / P. Wu, C. W. Hoven, X. Liu [et al.] // *Suicide and Life-Threatening Behavior*. – 2004. – Vol. 34. – № 4. – P. 408–420. – DOI: 10.1521/suli.34.4.408.53733.
180. ТаqIA полиморфизм гена ANKK1/DRD2 (rs1800497) как генетический маркер нарушений пищевого поведения, ассоциированных с пищевой зависимостью, у пациентов с избыточной массой тела / А. А. Кибитов, Е. Д. Касьянов, Г. В. Рукавишников [и др.] // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. – 2020. – № 1. – С. 52–63. – DOI 10.31363/2313-7053-2020-1-52-63. – Текст : непосредственный.
181. Test characteristics of shorter versions of the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) for brief screening for problematic substance use in a population sample from Israel / D. Shmulewitz, R. Eliashar, M.D. Levitin [et al.] // *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. – 2023. – Vol. 18. – Article 58. – DOI: 10.1186/s13011-023-00566-7.

182. The associations of comorbid substance use disorders and psychiatric conditions with adolescent brain structure and function: A review / D. S. Kroll, D. E. Feldman, S. A. Wang [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 418. – Article 117099. – DOI: 10.1016/j.jns.2020.117099.
183. The Benefits of Genetic Addiction Risk Score (GARS™) Testing in Substance Use Disorder (SUD) / K. Blum, E. J. Modestino, M. Gondre-Lewis [et al.] // *International Journal of Genomics and Data Mining*. – 2018. – Vol. 2018. – № 1. – P. 115. – DOI: 10.29014/IJGD-115.000015.
184. The catecholamine biosynthetic enzyme dopamine  $\beta$ -hydroxylase (DBH): first genome-wide search positions trait-determining variants acting additively in the proximal promoter / M. Mustapic, A. X. Maihofer, M. Mahata [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2014. – Vol. 23. – № 23. – P. 6375-6384. – DOI: 10.1093/hmg/ddu332.
185. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire / T. F. Heatherton, L. T. Kozlowski, R. C. Frecker [et al.] // *British Journal of Addiction*. – 1991. – Vol. 86. – № 9. – P. 1119-1127. – DOI: 10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x.
186. The self-report Drug Use Disorders Identification Test: Extended (DUDIT-E): reliability, validity, and motivational index / A. H. Berman, T. Palmstierna, H. Källmén [et al.] // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2007. – Vol. 32. – № 4. – P. 357-369. – DOI: 10.1016/j.jsat.2006.10.001.
187. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited: Evidence of Genetic Moderation / K. Karg, M. Burmeister, K. Shedden [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68. – № 5. – P. 444-454. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.189.
188. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women / K. S. Kendler, C. A. Prescott, J. Myers [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – № 9. – P. 929-937. – DOI: 10.1001/archpsyc.60.9.929.
189. The use of alcohol and drugs to self-medicate symptoms of posttraumatic stress disorder / M. Leeies, J. Pagura, J. Sareen [et al.] // *Depression and Anxiety*. – 2010. – Vol. 27. – № 8. – P. 731-36. – DOI: 10.1002/da.20677.
190. Therapeutic potential of GABAB receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders / K. Kumar, S. Sharma, P. Kumar [et al.] // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2013. – Vol. 110. – P. 174-184. – DOI: 10.1016/j.pbb.2013.07.003.
191. Thompson, M. D. Variation in the Serotonin Transporter Gene and Alcoholism: Risk and Response to Pharmacotherapy / M. D. Thompson, G. A. Kenna // *Alcohol and Alcoholism*. – 2016. – Vol. 51. – № 2. – P. 164-171. – DOI: 10.1093/alcalc/agv090.
192. "TO BE OR NOT TO BE" GWAS Ends the Controversy about the DRD2 Gene as a Determinant of Reward Deficiency Syndrome (RDS) / K. Blum, P. K. Thanos, C. Hanna [et al.] // *Psychological*

- Research and Behavior Management. — 2023. — Vol. 16. — P. 4287–4291. — DOI: 10.2147/PRBM.S428841.
193. Tryptophan hydroxylase 2 gene and alcohol use among college students / P. Gacek, T. S. Conner, H. Tennen [et al.] // *Addiction Biology*. — 2008. — Vol. 13. — № 3-4. — P. 440-8. — DOI: 10.1111/j.1369-1600.2008.00118.x.
194. Tsapakis, E. M. Glutamate and psychiatric disorders / E. M. Tsapakis, M. J. Travis // *Advances in Psychiatric Treatment*. — 2002. — Vol. 8. — № 3. — P. 189–197. — DOI: 10.1192/apt.8.3.189.
195. Tzschentke, T. M. Glutamatergic mechanisms in addiction / T. M. Tzschentke, W. J. Schmidt // *Molecular Psychiatry*. — 2003. — Vol. 8. — № 4. — P. 373–382. — DOI: 10.1038/sj.mp.4001269.
196. Umbrella Review of the Global Prevalence of Conduct Disorder in Children and Adolescents / G. Ayano, M. Abraha, L. Tsegay [et al.] // *Psychiatric Quarterly*. — 2024. — Vol. 95. — P. 173–183. — DOI: 10.1007/s11126-023-10060-9.
197. Understanding and treating comorbid anxiety disorders in substance users: review and future directions / K. Wolitzky-Taylor, J. T. Operskalski, R. Ries [et al.] // *Journal of Addiction Medicine*. — 2011. — Vol. 5. — № 4. — P. 233-247. — DOI: 10.1097/ADM.0b013e31823276d7.
198. von Ranson, K. M. Disordered eating and substance use in an epidemiological sample: I. Associations within individuals / K. M. von Ranson, W. G. Iacono, M. McGue // *International Journal of Eating Disorders*. — 2002. — Vol. 31. — № 4. — P. 389-403. — DOI: 10.1002/eat.10049.
199. Wang, J.-C. Genetics of substance dependence / J.-C. Wang, M. Kapoor, A. M. Goate // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. — 2012. — Vol. 13. — P. 241–261. — DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163844.
200. Which dopamine polymorphisms are functional? Systematic review and meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2 / E. M. Tunbridge, M. Narajos, C. H. Harrison [et al.] // *Biological Psychiatry*. — 2019. — Vol. 86. — № 8. — P. 608-620. — DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.05.014.
201. WHO. Global Health Estimates 2015: deaths by cause, age and sex and by country and region, 2000–2015. — Geneva: World Health Organization, 2016. — (Электронный ресурс). — URL: <https://www.who.int/data/global-health-estimates> (дата обращения: 01.08.2025).
202. Xing, B. Norepinephrine versus Dopamine and their Interaction in Modulating Synaptic Function in the Prefrontal Cortex / B. Xing, Y.-C. Li, W.-J. Gao // *Brain Research*. — 2016. — Vol. 1641, Pt B. — P. 217–233. — DOI 10.1016/j.brainres.2016.01.005.
203. Young adult outcomes associated with adolescent suicidality: A Meta-analysis / N. Cantor, M. Kingsbury, E. Warner [et al.] // *Pediatrics*. — 2023. — Vol. 151. — № 3. — Article e2022058113. — DOI: 10.1542/peds.2022-058113.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ А. ПЕРЕЧЕНЬ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ И ПСИХОМЕТРИЧЕСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ**

### **1. MINI Kid - Mini-International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (Краткое международное нейropsихиатрическое интервью для детей и подростков)**

Для первичной верификации наркологического и коморбидного заболевания использовалась шкала общей психопатологии MINI Kid версия 7.0.2. Использование MINI Kid позволяет провести оценку до 30 наиболее распространенных и клинически значимых расстройств у детей, включая риски суицидального поведения в соответствии с критериями DSM-V и МКБ-10.

В исследовании было использовано две версии из MINI Kid:

1.1 MINI Kid Screen – тест для скрининга, с целью определения конкретных модулей для дальнейшего исследования с использованием стандартной версии.

Все вопросы данного опросника оцениваются исключительно качественно, существуют лишь два варианта ответов «да» или «нет». Отрицательный ответ на проверочные вопросы обычно означает, что у пациента маловероятно заболевание. Положительный ответ на любой из вопросов в MINI Kid Screen должен побудить врача задать дополнительные вопросы, используя стандартный MINI Kid for Psychotic Disorders.

1.2 MINI Kid for Psychotic Disorders – тест стандартной версии для исследования.

Стандартная версия MINI Kid отвечает большинству потребностей, как в эпидемиологических, клинических, и в исследовательских целях. Данный вид теста хорошо себя зарекомендовал в цели определения синдромальных диагнозов аффективных и тревожных расстройств, расстройств, связанных с употреблением ПАВ, поведенческих расстройств и СДВГ, а также любого вида расстройств, связанных с нарушением пищевого поведения. Чувствительность каждого модуля могла варьироваться, но была существенной и достигала от 61% до 100%. Специфичность модулей превышала 81%. Значимым показателем данного теста также является существенно меньшее время для выполнения по сравнению с аналогичными инструментами диагностики.

### **2. Тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test)**

Тест AUDIT представляет собой скрининговое структурированное интервью, состоящее из 10 вопросов. Целью скрининга с помощью теста AUDIT является объективная оценка врачом уровня и модели употребления алкоголя обследуемым и предоставление последнему рекомендаций в соответствии с полученными результатами. Структурно тест AUDIT состоит из

трех разделов: первые 3 вопроса характеризуют частоту и дозы употребленного алкоголя, вопросы с 4 по 6 выявляют наличие симптомов алкогольной зависимости, последние 4 вопроса ориентированы на выявление различного рода проблем, связанных со злоупотреблением алкоголя. Данный вид теста обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Чувствительность теста AUDIT оценивается в 92%, что позволяет выявить большинство лиц с риском пагубного потребления алкоголя или синдромом зависимости от алкоголя среди обследованных. Способность вопросника исключать фальшивые случаи ответов – его специфичность составляет 93%.

Интерпретация результатов: 1–7 баллов – безопасное употребление алкоголя; 8–15 баллов – чрезмерное или рискованное потребление алкоголя (установившийся тип потребления), несущий за собой высокий риск будущего ущерба здоровью; 16–19 баллов – употребление алкоголя с вредными последствиями; 20 баллов и выше – синдром зависимости от алкоголя.

### **3. Тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением наркотиков DUDIT (The Drug Use Disorders Identification Test)**

Тест DUDIT представляет собой скрининговое структурированное интервью, состоящее из 11 вопросов, разработанный для выявления лиц с опасным и вредным для здоровья характером потребления наркотиков и выявления синдрома зависимости от ПАВ. DUDIT является психометрически надежным показателем скрининга злоупотребления наркотиками с высокой достоверностью по сравнению с другими скрининговыми тестами по злоупотреблению наркотическими веществами. Девять вопросов оцениваются по 5-балльной шкале от 0 до 4, а два вопроса оцениваются по 3-балльной шкале со значениями 0, 2 и 4. Таким образом, общее количество баллов варьируется от 0 до 44, причем более высокие баллы указывают на более серьезную проблему с употреблением ПАВ. Показатели чувствительности и специфичности оцениваются в 90% и 85% соответственно. Кроме того, в исследованиях DUDIT показал хорошую дискриминантную валидность, поскольку это существенно отличало лиц злоупотребляющих ПАВ от людей, злоупотребляющих алкоголем. Эти результаты подтверждают DUDIT как надежный и действительный инструмент скрининга злоупотребления наркотиками, который измеряет одномерную конструкцию. Необходимы дальнейшие исследования с дополнительными клиническими популяциями.

Интерпретация результатов: 6 и более баллов для мужчин; 2 и более баллов для женщин – зона употребления наркотиков с вредными последствиями; 25 баллов и более – большая вероятность наличия синдрома зависимости от наркотика.

### **4. Оценка степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема)**

Тест Фагерстрема является стандартным инструментом для оценки интенсивности пристрастия к никотину и позволяет оценить особенности заболевания у больных с табачной

зависимостью. Тест оценивает количество употребляемых сигарет, влечение к употреблению и степень никотиновой зависимости. Процедура тестирования состоит из 6 вопросов, ответы на которые ранжированы в баллах, за ответ на каждый вопрос опрашиваемый получает от 0 до 3 баллов в зависимости от важности и значимости вопроса. Чем выше общий балл Фагерстрема, тем сильнее выражена зависимость пациента от никотина, что помогает врачу в последствии подобрать тактику и метод отказа от курения.

Интерпретация результатов никотиновой зависимости: 0–2 – очень слабая; 3–4 – слабая; 5 – средняя; 6–7 – высокая; 8–10 – очень высокая. Степень никотиновой зависимости

## 5. График визитов пациентов

Таблица А.1 - График визитов

Визит пациента	Визит 1, (1 сутки)	Визит 2, (2-7 сутки)	Визит 3 (1-3 месяц)
Заполнение индивидуальной регистрационной карты	√		
Оценка критериев включения / невключения	√		
Лабораторная диагностика	√		√
Получение всех видов письменного информированного согласия	√		
Анкета анамнеза развития наркологического заболевания	√		
Патопсихологическое исследование при участии клинического психолога	√		√
Консультация врача-психиатра	√		
Разделение на группы в зависимости от наличия наркологического и психического заболевания	√		
M.I.N.I. Kid Screen – краткий международный нейропсихиатрический опросник для детей и подростков для скрининга, с целью определения конкретных модулей;		√	
M.I.N.I. Kid for Psychotic Disorders краткий международный нейропсихиатрический опросник для детей и подростков для исследования психической патологии;		√	
Тест AUDIT для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя		√	
Тест DUDIT для выявления расстройств, связанных с употреблением наркотиков		√	
Тест Фагерстрема для оценки степени никотиновой зависимости		√	
Генетическое исследование с использованием генетической панели вариантов полиморфизма генов, предполагающих участие в развитии и формировании предрасположенности и predispositions к психическим и наркологическим заболеваниям		√	
Структурированный опрос и периодические осмотры (не реже 1 раза в неделю)		√	√

## **6. Патопсихологические методы исследования при участии клинического психолога**

### **6.1. Исследование самооценки по методике Дембо-Рубинштейн в модификации А. М. Прихожан**

Методика основана на непосредственном оценивании (шкалировании) человеком ряда личных качеств, таких как здоровье, способности, характер и т.д. Обследуемым предлагается на вертикальных линиях отметить определенными знаками уровень развития у них этих качеств (показатель самооценки) и уровень притязаний, т.е. уровень развития этих же качеств, который бы удовлетворял их. Испытуемому выдается бланк, на котором изображено семь линий, высота каждой — 100 мм, с указанием верхней, нижней точек и середины шкалы. В инструкции испытуемому предлагается черточкой отметить своё местоположение на шкале, а крестиком — тот уровень развития качества, при котором он бы мог ощутить гордость за себя. Обработка проводится по шести шкалам, каждый ответ выражается в баллах. Как уже отмечалось ранее, размеры каждой шкалы 100 мм, в соответствии с этим ответы человека получают количественную характеристику.

По уровню притязаний выделяют реалистический уровень притязаний характеризует результат от 60 до 89 баллов, от 90 до 100 баллов - обычно удостоверяет нереалистическое, некритическое отношение детей к собственным возможностям. Результат менее 60 баллов свидетельствует о заниженном уровне притязаний.

Интерпретация по уровню самооценки подразделяется на реалистическую (количество баллов от 45 до 74), завышенную (количество баллов от 75 до 100), заниженную (количество баллов ниже 45). Когда количество баллов по разным шкалам сильно разнится между собой, а также присутствует наличие многочисленных поправок, зачеркиваний, это указывает на затрудненность в оценке себя, связанную с неопределенностью и неустойчивостью самооценки.

### **6.2. Методика «Таблицы Шульте»**

Методика применяется для исследования темпа сенсомоторных реакций и определение устойчивости внимания и динамики работоспособности. Используется для обследования лиц разных возрастов. Стимульным материалом служат 5 черно-белых таблиц квадратной формы, на которых в случайном порядке размещены числа от 1 до 25. Испытуемый отыскивает, показывает и называет числа в порядке их возрастания. Проба повторяется с пятью разными таблицами. Фиксируются время, затраченное на каждую таблицу (с помощью секундомера), и допущенные ошибки. Основной показатель - время выполнения, а также количество ошибок отдельно по каждой таблице. По результатам выполнения каждой таблицы может быть построена "кривая истощаемости (утомляемости)", отражающая устойчивость внимания и работоспособность в динамике.

### 6.3. Методика изучения мотивов употребления ПАВ

Авторский опросник И.В. Аксючица, который позволяет выявлять мотивы употребления ПАВ, как актуальные у пациентов с зависимостью, так и латентные у молодежи, склонной к употреблению запрещенных веществ. Опросник включает 45 утверждений. На каждое из них испытуемый должен дать подходящий для него ответ, выбрав один из пяти вариантов, в предоставленном ему регистрационном бланке: 1) да; 2) скорее да; 3) сомневаюсь; 4) скорее нет; 5) нет. Каждый вариант оценивается по шкале от 5 до 1 балла соответственно. Результатом индивидуального диагностирования по опроснику является цифровое выражение силы проявления одного вида мотивов (до 25 баллов) по каждой шкале. Показателем степени является суммарная оценка по девяти шкалам как числовое обозначение общего мотивационного напряжения (максимум 225 баллов). Степень проявления силы мотивов свидетельствует об отсутствии или наличии склонности к употреблению психоактивных веществ, либо фиксирует существование зависимости у человека.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б. КОНЦЕПЦИЯ И АЛГОРИТМ РАЗРАБОТКИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ШКАЛЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

Опираясь на выявленные регрессионные коэффициенты, частоту участия гена в прогностических моделях из раздела 4.7 (наибольший вклад в частоту употребления ПАВ вносят полиморфизмы генов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (5-HTTLPR), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625) и HTR2A (rs6311)) и биологическую значимость гена (оценивалась по числу подтверждённых публикаций,  $n > 15$ ) была разработана концепция построения полиаллельной интегральной шкалы генетического риска.

Во-первых, до вычисления ИШГР был проведен контроль качества, поскольку без него шкала теряет воспроизводимость. Для этого делается отбраковка образцов, с целью исключать пробы с долей успешных генотипов  $< 95\%$  и отбраковка маркёров: минорная аллельная частота  $< 1\%$  (исключает крайне редкие варианты); отклонение от равновесия Харди–Вайнберга в контрольной группе  $p \leq 1 \times 10^{-4}$ . Эти пороги приняты в GWAS-практике и обеспечивают сопоставимость с другими исследованиями.

Во-вторых, необходимо было произвести кодирование «дозы» неблагоприятного аллеля. Для каждого подростка ( $i$ ) и каждого локуса гена ( $k$ ) переменной считается:  $G_{ik} = 0$  если у  $i$ -го подростка отсутствует генотип риска  $k$ ;  $G_{ik} = 1$  если у  $i$ -го подростка присутствует генотип риска  $k$ . Схема кодирования «дозы» неблагоприятного аллеля представлены в Таблице Б.1.

Таблица Б.1 - Схема кодирования «дозы» неблагоприятного аллеля

Ген	Полиморфизм	Код 0 (благоприятный генотип)	Код 1 (неблагоприятный генотип)
DRD2	rs1800497	A2/A2	A1/A1, A1/A2
SLC6A4	VNTR	L/L	S/L, S/S
DBH	rs2519152	A1/A1	A1/A2, A2/A2
TPH2	rs4570625	G/T, T/T	G/G
HTR2A	rs6311	A/A, A/G	G/G

Такое бинарное представление применяется, чтобы свести разнородные доминантные/рецессивные и VNTR-варианты к единой метрике, а также для того, чтобы избежать «искусственного взвешивания» редких гомозигот (как пример, у DRD2 генотип A1/A1 представлен всего 7%).

Далее было произведено вычисление весовых коэффициентов ( $\omega_k$ ). Пять генетических маркёров (DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A) «взвешивались» по трём независимым критериям, чтобы получить итоговый коэффициент веса  $\omega_k$  для расчёта ИШГР:

- $\beta$ -коэффициент ( $\beta_k$ ) — абсолютная величина эффекта локуса гена из линейной регрессии «частоты употребления ПАВ» (см. подраздел 4.7). Однако исходный (не

стандартизированный)  $\beta$ -коэффициент для  $k$ -го полиморфного локуса, полученный в регрессионной модели нуждался в стандартизации по формуле:

$$\beta_k^* = \frac{\beta_k - \bar{\beta}}{\sigma_\beta},$$

где,  $\beta_k$  – исходный (не стандартизированный) коэффициент;  $\bar{\beta}$  – среднее (арифметическое) значение всех  $\beta$ -коэффициентов, рассчитанное по пяти изучаемым локусам генов;  $\sigma_\beta$  – стандартное отклонение пяти  $\beta$ -коэффициентов;  $\beta_k^*$  – стандартизированный ( $z$ -преобразованный)  $\beta$ -коэффициент  $k$ -го локуса гена

- Стабильность предиктора — доля включений локуса гена в итоговые модели после пошагового отбора (bootstrap = 1000).
- Биологическая значимость — экспертная шкала 0...1, основанная на количестве независимых публикаций ( $\geq 15 = 1$ , 5-14 = 0,5,  $< 5 = 0,25$ ).

Полученные величины нормировали так, чтобы  $\sum_{k=1}^5 \omega_k = 1$ , где стандартизированный  $\beta$ -коэффициент перемножался с стабильностью предиктора и биологической значимостью. Бутстраповая проверка показала колебание  $\omega_k$  не более  $\pm 0,04$  ( $SD \leq 0,04$ ), что подтверждает устойчивость структуры. Данные итоговых коэффициентов веса  $\omega_k$  для каждого гена представлены в Таблице Б.2.

Таблица Б.2 - Весовые коэффициенты ( $\omega_k$ ) для генов DRD2, SLC6A4, DBH, TPH2, HTR2A

Ген	Полиморфизм	Не стандартизированный $\beta$ -коэффициент	Стандартизированный $\beta^*$ -коэффициент	Весовой коэффициент ( $\omega_k$ )
DRD2	rs1800497	+0,48	+1,32	0,54
SLC6A4	VNTR	+0,25	+0,64	0,26
DBH	rs2519152	+0,19	+0,45	0,19
TPH2	rs4570625	+0,12	+0,28	0,11
HTR2A	rs6311	+0,11	+0,24	0,10

В Таблице Б.2  $\beta$ -коэффициенты приведены в абсолютных единицах прироста частоты употребления ПАВ; положительный знак отражает прямое влияние аллеля риска. После трёхкратной перекалибровки на подвыборках ( $n = 150$ ,  $n = 120$ ,  $n = 100$ ) относительный порядок весов не изменился, что позволяет использовать указанную в Таблице Б.2 матрицу  $\omega_k$  для практического расчёта ИШГР.

#### Алгоритм расчёта полигенного балла риска:

Ненормированный «сырой» балл ИШГР (ИШГР(сыр)) определяется как взвешенная сумма аллелей риска по следующей формуле:

$$\text{ИШГР}_i(\text{сыр}) = \sum_{k=1}^5 \omega_k * G_{ik}$$

где:  $\omega_k$  - весовой коэффициент  $k$ -го локуса из Таблицы Б.2;  $G_{ik}$  - бинарный показатель неблагоприятного генотипа (0 или 1) из Таблицы Б.1.

Термин «сырой» отражает отсутствие стандартизации и результат зависит исключительно от генотипа пациента и заданных весов, а диапазон значений не учитывает популяционное распределение.

К примеру, расчет балла ИШГР(сыр) пациента с генотипами DRD2 (A1/A2) = 1; SLC6A4 (S/S) = 1; DBH (A1/A2) = 1; TRH2 (G/T) = 0; HTR2A (A/G) = 0; будет выглядеть следующим образом:

$$\text{ИШГР}(\text{сыр}) = (0.54 \cdot 1) + (0.26 \cdot 1) + (0.19 \cdot 1) + (0.11 \cdot 0) + (0.10 \cdot 0) = 0.99$$

Для устранения влияния популяционных особенностей необходимо выполнить  $Z$ -преобразование для нормализации «сырого» балла ИШГР. Нормализация позволяет сравнивать пациентов из разных популяций или исследований. Помимо этого, нормализация формирует  $Z$ -балл, который использует стандартную метрику, что упрощает дальнейшую стратификацию и совместим с регрессионным анализом. Для расчета  $Z$ -нормализации необходимо учитывать среднее значение ( $\mu$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) в группе контроля (ГК), которая в исследовании состоит из 44-х условно-здоровых подростков без наркологического диагноза. После расчета математического ожидания с несмещённым стандартным отклонением в группе контроля значения  $\mu_{\text{ГК}} = 0.41$ ;  $\sigma_{\text{ГК}} = 0.27$ .

Нормированный балл ИШГР (ИШГР( $z$ )) рассчитывается по формуле:

$$\text{ИШГР}_i(z) = \frac{\text{ИШГР}_i(\text{сыр}) - \mu_{\text{ГК}}}{\sigma_{\text{ГК}}}$$

где:  $\mu_{\text{ГК}}$  - ( $\mu$ , среднее значение) — средний «сырой» ИШГР в контрольной группе (здоровые подростки без наркологических расстройств);  $\sigma_{\text{ГК}}$  - ( $\sigma$ , стандартное отклонение) — мера разброса значений «сырого» ИШГР в группе контроля.

К примеру, нормировка расчет балла ИШГР( $z$ ) для пациента с ранее вычисленным ИШГР(сыр) = 0.99 будет выглядеть следующим образом:

$$\text{ИШГР}_i(z) = \frac{0.99 - 0.41}{0.27} = 2.15$$

При математических расчетах  $Z$ -нормализованных баллов ИШГР для 188 подростков, принявших участие в исследовании, удалось определить стратификационные пороги для значений полиаллельной интегральной шкалы генетического риска.

Эмпирическое распределение  $Z$ -баллов разделялось по квартилям (25-й, 50-й, 75-й) и 90-му перцентилю – эти точки использованы как исходные «узлы». Для каждой потенциальной

границы был построен ROC-кривой прогноз « $\geq 4$  эпизодов употребления ПАВ за последние 30 дней до исследования». Порог считался допустимым, если индекс Юдена ( $Se + Sp - 1$ )  $\geq 0,42$ ; 95% CI площади под ROC не пересекало линию  $y = x$ . Границы с максимальным индексом Юдена и наименьшей шириной CI закреплены как окончательные. Они совпали с  $-0,5 SD$ ,  $+0,5 SD$  и  $+1,3 SD$ . Смещение стандартного отклонения  $\pm 0,05 SD$  меняло  $Se/Sp < 4\%$ , поэтому округление признано безопасным. Валидация (5-fold split) подтвердила устойчивость: пересчёт на подвыборках давал тот же набор порогов в 83% случаев.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. СТРУКТУРНАЯ СХЕМА АЛГОРИТМА ПРАКТИЧЕСКОЙ  
РЕАЛИЗАЦИИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ШКАЛЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКА

**Алгоритм практической  
реализации интегральной шкалы  
генетического риска**

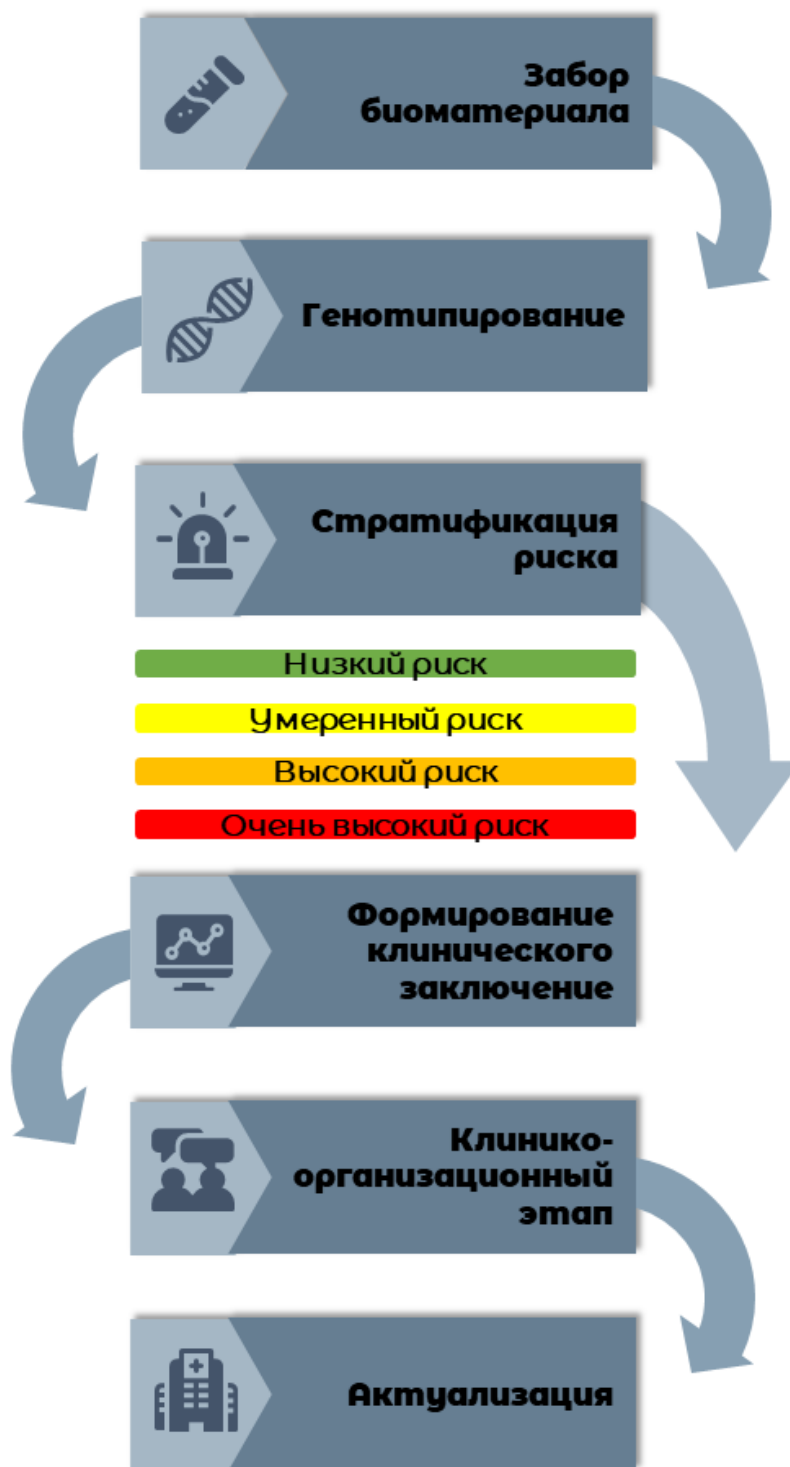


Рисунок В.1 – Структурная схема реализации ИШГР