

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника отделения терапии амбулаторных больных с аддиктивными расстройствами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации Кибитова Александра Олеговича на диссертационную работу Панова Алексея Сергеевича на тему: «Клинические и генетические маркеры формирования наркологических заболеваний у лиц подросткового возраста», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационное исследование Панова А.С. посвящено одной из наиболее значимых и недостаточно изученных проблем современной наркологии – вопросам раннего выявления наркологических расстройств и прогнозирования риска их развития и манифестации у лиц подросткового возраста.

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

Последние десятилетия в России и во всем мире наблюдается рост популярности употребления новых ПАВ, в частности различных видов психостимуляторов, в первую очередь среди молодой части населения и подростков. Подростковый контингент имеет повышенную уязвимость в отношении риска развития аддиктивных расстройств в силу возрастной специфики, связанной как с особенностями развивающегося организма в целом и ЦНС, в частности, так и специфики личностного и социального функционирования в этом периоде жизни.

Зависимость от ПАВ является мультифакториальным заболеванием головного мозга с полигенным механизмом формирования генетического риска. В рамках современной биопсихосоциальной модели именно триединство биологического (генетического), личностного и социальных доменов этиологии и патогенеза зависимости от ПАВ обеспечивают индивидуальный уровень риска развития заболевания. С учетом того, что все домены биопсихосоциальной модели имеют свой уровень генетического контроля, индивидуальный уровень генетического риска имеет важнейшее значение при формировании общего (композитного) уровня риска.

Подростковый возраст характеризуется высокой уязвимостью нейробиологических систем, отвечающих за контроль импульсивности и механизмы вознаграждения, что, в

сочетании с рядом важных социальных факторов и на фоне высокого уровня генетического риска, создает предпосылки для быстрого формирования аддиктивного поведения и развития зависимости от ПАВ.

Однако, традиционные методы – клинический осмотр, психометрическое тестирование и лабораторный контроль факта употребления ПАВ – не позволяют оценить уровни индивидуального риска и выделить группы наибольшего клинического внимания на доклиническом этапе. Кроме того, высокий уровень коморбидности наркологических расстройств с психической патологией (депрессивными эпизодами, расстройствами поведения, социальными фобиями, аутоагрессивным поведением) существенно затрудняет диагностику и ухудшает прогноз, что делает необходимым поиск интегрированных маркеров для персонализации лечебно-реабилитационных мероприятий.

В рамках парадигмы «генов-кандидатов» для оценки генетического риска наиболее перспективными для изучения и возможного использования в практике остаются полиморфные варианты генов, контролирующих нейромедиаторные системы, в частности, важнейшие для формирования аддиктивных расстройств, нейромедиаторы дофамин и серотонин. Выбранная автором работы для изучения панель генов в составе генов рецепторов и ферментов биосинтеза и метаболизма дофамина и серотонина (DRD2, SLC6A4, DBH, TRH2, HTR2A) представляется адекватной.

Большинство исследований по оценке риска развития аддиктивных расстройств проведены на взрослом контингенте, а работ по изучению подростков крайне мало, прежде всего в связи с известными юридическими и организационными трудностями в наборе подростковых когорт. Данные о роли конкретных генетических вариантов в формировании как генетического, так и общего риска развития аддиктивных расстройств в мире, и в особенности в российской популяции, остаются фрагментарными и противоречивыми, а комплексные работы, объединяющие клинико-психопатологический, психометрический и молекулярно-генетический подходы, практически отсутствуют.

В тоже время, разработка и внедрение валидных инструментов оценки как генетического риска, так и общего композитного уровня риска развития аддиктивных расстройств как индивидуальной характеристики человека крайне востребованно и необходимо для проведения адресной и специфической профилактики в подростковом возрасте. Именно в этот период персонализированные профилактические мероприятия способны дать значимый результат и предотвратить или существенно отсрочить развитие заболевания.

Таким образом, представленная диссертационная работа, направленная на выявление клинических и генетических маркеров риска формирования наркологических заболеваний у подростков и разработку на их основе шкалы индивидуального генетического риска, является своевременной и имеет высокую научную и практическую значимость.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Анализ представленной диссертационной работы позволяет заключить, что сформулированные в ней научные положения, выводы и практические рекомендации полностью вытекают из полученных результатов и обладают высокой степенью

обоснованности, что обеспечивается корректным дизайном исследования, репрезентативным объемом выборки, применением современных клинических, психометрических и молекулярно-генетических методов, а также адекватной статистической обработкой полученных данных.

Научные положения базируются на результатах комплексного сравнительного клинико-психопатологического, психометрического и молекулярно-генетического исследования достаточной по объему выборки с разделением на сопоставимые группы. Использование стандартизированных диагностических инструментов (MINI-Kid, AUDIT, DUDIT, тест Фагерстрема) и валидированных психометрических методик, а также генотипирование методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфичной гибридизацией соответствуют современным стандартам. Примененные методы параметрической и непараметрической статистики с оценкой отношения шансов и доверительных интервалов обеспечивают статистическую достоверность полученных результатов.

Выводы диссертации логически вытекают из представленных эмпирических данных, полностью соответствуют поставленным цели и задачам и подтверждаются результатами, изложенными в соответствующих разделах работы. Установленные автором клинико-демографические предикторы, особенности синдрома зависимости и генетические ассоциации (особенно для полиморфизмов DRD2 и SLC6A4) имеют высокий уровень статистической значимости, а разработанные прогностические модели прошли необходимые процедуры оценки качества и валидности, что подтверждает их надежность.

Практические рекомендации, включающие разработанную интегральную шкалу генетического риска и алгоритм ее внедрения в медицинскую аналитическую систему, являются обоснованными и после необходимых процедур проверки на независимых выборках могут стать основой клинически-ориентированного алгоритма. Предложенная дифференцированная маршрутизация пациентов в зависимости от уровня оцененного с помощью генотипирования генетического риска (от низкого до очень высокого) имеет обоснование результатами в виде клинико-генетических ассоциаций. Разработанный алгоритм регламентирует все этапы – от забора биоматериала до послетестового консультирования – что обеспечивает высокий уровень готовности для дальнейших шагов на пути внедрения в практику детско-подростковой наркологической помощи.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность представленных в диссертации результатов обеспечивается достаточным объемом выборки (188 пациентов), репрезентативностью групп исследования, а также применением комплекса валидированных клинико-психопатологических, психометрических и лабораторных методов. Молекулярно-генетическое исследование выполнено на современном оборудовании с использованием ПЦР в реальном времени и аллель-специфичной гибридизации, что гарантирует воспроизводимость полученных результатов. Статистическая обработка данных проведена с применением параметрических и непараметрических критериев, методов линейной регрессии, ROC-анализа и кросс-валидации, что соответствует современным стандартам доказательной медицины. Кроме того, основные положения работы прошли апробацию на ряде всероссийских и

международных конференций, а результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что подтверждает их достоверность и признание научным сообществом.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений и заключается в том, что впервые в российской подростковой популяции реализован интегративный дизайн, объединяющий клинико-психопатологический, психометрический и молекулярно-генетический подходы для изучения наркологических расстройств. Автором впервые установлены селективные ассоциации полиморфизмов генов DRD2 (rs1800497) и SLC6A4 (VNTR) с риском полисубстантного и раннего употребления каннабиноидов, психостимуляторов и летучих органических веществ у подростков, а также разработаны семь прогностических моделей, количественно описывающих вклад каждого гена в формирование риска развития зависимости от ПАВ. Предложенная автором индивидуальная шкала генетического риска с четырьмя пороговыми уровнями представляет собой первый в отечественной практике инструмент для персонализированной стратификации подростков по уровню генетического риска в отношении аддиктивных расстройств.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в углублении существующих представлений о молекулярно-генетических основах формирования наркологических расстройств в подростковом возрасте. Установленные автором генотип-фенотипические ассоциации расширяют наши представления о роли дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем в формировании риска развития аддикций в подростковом возрасте, а разработанные прогностические модели впервые для российской популяции количественно описывают связь носительства определенных полиморфных локусов в генах, контролирующих нейромедиацию дофамина и серотонина с частотой употребления подростками различных классов ПАВ. Полученные данные также вносят вклад в понимание биологической основы коморбидности аддиктивных и аффективных расстройств, демонстрируя различия в генетическом риске для изолированной и сочетанной патологии.

Практическая значимость работы заключается в разработке инструмента для оценки индивидуального генетического риска и некоторых алгоритмов возможного применения разработанного инструментария в системе детско-подростковой наркологической помощи. Инструмент может применяться для выявления подростков с высоким генетическим риском на доклиническом этапе и до формирования развернутой клинической картины, в дальнейшем возможна разработка его применения для проведения адресных интенсивных профилактических программ для подростков с высоким уровнем генетического риска. Предложенный автором алгоритм интеграции молекулярно-генетического скрининга в амбулаторно-стационарную работу регламентирует все этапы – от забора биоматериала до послетестового консультирования и дифференцированной маршрутизации пациентов представляет значительный интерес как модель возможных будущих клинико-ориентированных алгоритмов персонализации оказания медицинской помощи. Разработанные автором стратификационные пороги как квазиколичественная оценка уровня генетического риска позволяют регулировать интенсивность интенсивность и

продолжительность как профилактических, так и лечебно-реабилитационных программ также в рамках будущих протоколов по персонализации.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам паспорта научной специальности: 3.1.17. Психиатрия и наркология: №3 (роль нейробиологических, генетических, индивидуально психологических, психосоциальных и других факторов в патогенезе, клинике, течении и прогнозе психических и наркологических заболеваний); № 4 (клиника психических расстройств, алкоголизма, наркоманий, токсикоманий и нехимических аддикций); №5 – (диагностические критерии и маркеры заболеваний, оценка достоверности, доказательности и эффективности медицинских вмешательств и технологий с помощью математико-статистического моделирования); №13 (эпидемиология психических и наркологических заболеваний: выявление их распространенности, факторов риска и коморбидности).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 иная публикация по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях. Основные результаты исследования представлены в виде докладов на заседаниях проблемной комиссии ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», всероссийских, региональных и международных конференций.

Структура и основное содержание диссертационной работы

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям, имеет традиционную структуру и понятный стиль изложения. Диссертация оформлена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы (203 источника, из них 147 зарубежных) и приложений. Иллюстративный материал представлен 3-мя рисунками и 88 таблицами; статистические выкладки прозрачны, достоверны. Текст написан грамотным академическим стилем, опечатки единичны и не затрудняют восприятия.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, определены цель, задачи, указана научная новизна, сформулированы положения, выносимые на защиту. Отдельно отражены степень разработанности проблемы, апробация и личный вклад автора, что соответствует установленным требованиям.

В первой главе представлен анализ современной литературы по эпидемиологии употребления психоактивных веществ (ПАВ) среди подростков в России и за рубежом, структура показателей разделена по основным группам ПАВ (алкоголь, никотин, наркотики). Также представлены данные о коморбидности наркологических и психических расстройств в подростковом возрасте, включая депрессию, тревожные расстройства, СДВГ, расстройства

поведения, биполярное расстройство, расстройства пищевого поведения и суицидальное поведение. Отдельным подразделом представлен анализ причин и гипотез возникновения коморбидности, включая модели этиологических связей между психическими и наркологическими расстройствами. В завершении главы рассмотрены исследования по поиску потенциальных генетических маркеров риска развития наркологических заболеваний.

Вторая глава содержит описание материала и методов исследования. Дизайн исследования изложен логично, с указанием этапов, временных точек и применяемых методик. Подробно приведены характеристики общей выборки, принципы формирования исследовательских групп, описание контрольной и основных групп. Статистический анализ выполнен с использованием адекватных методов. Применение как доминантной, так и аддитивной моделей генетического анализа позволило выявить различные типы генетических эффектов и повысить достоверность результатов. Этические аспекты исследования соблюдены.

В третьей главе диссертации подробно представлены результаты анализа социально-демографических характеристик пациентов, а также клинические особенности течения наркологических расстройств у подростков и структура коморбидных психических нарушений. Детально описаны характеристики групп по анамнестическим показателям, психологическим особенностям, средовым факторам риска формирования наркологических расстройств. Клинико-динамические показатели представлены подробным сравнением по употреблению никотина, алкоголя, прочих ПАВ, а также преморбидных черт, в формировании заболевания. Отдельным подразделом представлены отличия в структуре синдрома зависимости у подростков, а также социальные и медицинские последствия употребления ПАВ. В завершение главы представлен анализ по выявлению и сравнению клинически значимых психических нарушений у подростков с наркологическими расстройствами.

Четвертая глава содержит результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов SLC6A4 (VNTR), SLC6A3 (VNTR), COMT (rs4680), HTR2A (rs6311), DRD2 (rs1800497), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625) и их ассоциации с клиническими проявлениями и последствиями употребления ПАВ. Помимо этого, построены регрессионные модели для оценки возможных ассоциаций изученных генетических маркеров с интенсивностью и частотой употребления различных видов ПАВ.

В пятой главе описан разработанный автором инструмент для оценки индивидуального генетического риска, с помощью которого автор предлагает стратифицировать пациентов по степени генетического риска формирования наркологических расстройств. Исходя из возможных вариантов стратификации автором представлена таблица возможного персонализированного маршрута профилактики, лечения и реабилитации подростка. В качестве практического применения автором предложен подробный алгоритм для последующего внедрения инструмента в амбулаторно-стационарную работу врачей психиатров-наркологов, работающих с подростками.

В завершении диссертации подведены итоги и ограничения исследования, предложены приоритетные направления дальнейших исследований, а также сформулированы основные выводы, представлен список сокращений и литературы.

Таким образом, структура диссертации логична, последовательна и каждый раздел работы способствует достижению поставленных научных целей и практических задач.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы и раскрывает основные положения проведенного исследования, материалы изложены доступно, грамотно и последовательно.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К несомненным достоинствам работы можно отнести значительный объем выборки пациентов подросткового возраста и высокий научно-методический уровень проведенного анализа, а также стремление автора к применению полученных результатов в клиническую практику.

В тексте имеются редакционно-стилистические погрешности, которые не влияют на научную составляющую представленной работы и общую положительную оценку представленной диссертации.

В порядке дискуссии имеется ряд вопросов:

1. Учитывали ли Вы эффекты пола и возраста как ковариат при построении регрессионных моделей? Это может оказаться важным с учетом изучаемого подросткового контингента, и ассоциации с генетическими маркерами могут быть различны для мужчин и женщин, а выбранный Вами вариант зависимой переменной - интенсивность и частота употребления ПАВ, может сильно различаться в разных возрастных стратах и тоже может иметь связь с полом.

2. Почему именно частота употребления ПАВ выбрана в качестве важнейшего показателя, величину которого прогнозируют Ваши модели? Остальные клинические характеристики менее важны?

3. Прокомментируйте возможности применения предложенной интегральной шкалы оценки риска с этической точки зрения. Нужно ли информировать пациента и его родственников о результатах этой шкалы. Как интерпретировать эти результаты в рамках профилактической и, потенциально, лечебной работы.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не снижают научной и практической ценности исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа **Панова Алексея Сергеевича на тему: «Клинические и генетические маркеры формирования наркологических заболеваний у лиц подросткового возраста»** на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по выявлению клинических и генетических маркеров, ассоциированных с риском формирования наркологических расстройств в подростковом возрасте и разработка алгоритма оценки индивидуального генетического риска развития наркологических заболеваний у несовершеннолетних пациентов, имеющей существенное значение для психиатрии и наркологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении

высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Панов Алексей Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, (3.1.17. Психиатрия и наркология)

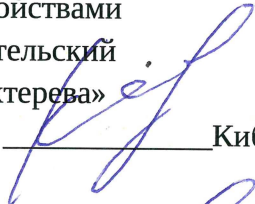
Ведущий научный сотрудник отделения терапии

амбулаторных больных с аддиктивными расстройствами

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

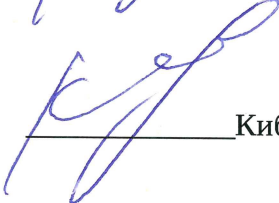
центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

Минздрава России


Кибитов Александр Олегович

Даю согласие на сбор, хранение и

обработку персональных данных


Кибитов Александр Олегович

Подпись доктора медицинских наук, Кибитова Александра Олеговича заверяю,


СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА КАДРОВ
Соколова К.Е.
ДАТА 20.07.2026



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3, тел. +7 (812) 670-02-20, официальный сайт: <https://bekhterev.ru>, e-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Подпись Кибитова А.О.

ЗАВЕРЯЮ

Секретарь Соколова Е.С.

20 26 г.

