

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заместителя генерального директора по научной работе центра психического здоровья МЕДСИ Макушкина Евгения Вадимовича 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

Подростковый возраст является критическим периодом для манифестации аддиктивных заболеваний. Последствия развития наркологической патологии драматичны и выходят далеко за рамки здоровья самого подростка: зависимость напрямую влияет на качество жизни его семьи, а также определяет социальный прогноз и трудоспособность человека на долгие годы вперед. Актуальность этой проблемы подтверждает пугающая статистика смертности среди подростков от передозировок, которая в настоящее время фиксируется во многих развитых странах – от Европы и США до России. При этом картина потребления наркотических веществ среди молодежи крайне вариативна: она зависит от конкретной страны, глобальной политической ситуации и появления новых трендов на рынке психоактивных веществ. Ситуация усугубляется высокой коморбидностью наркологических и психических расстройств в данной возрастной группе. Их сочетание ведет к взаимному отягощению симптоматики, формированию терапевтически резистентных состояний и существенно снижает эффективность существующих профилактических и лечебных вмешательств.

Мировой тренд развития медицины неразрывно связан с переходом к персонализированным стратегиям терапии, реабилитации и профилактики. В сфере аддикций этот тренд проявляется в растущем внимании исследователей к генетическим маркерам предрасположенности, фармакогенетическим профилям пациентов и поиске биологических предикторов тяжести заболевания. Однако подавляющее большинство подобных работ выполнено на когортах взрослых пациентов. Исследования, посвященные изучению генетических детерминант риска развития наркологической патологии у подростков, в мире единичны. В отечественной науке работы подобного масштаба и направленности на сегодняшний день отсутствуют.

Таким образом, диссертационное исследование Панова А.С., ориентированное на выявление клинических и генетических маркеров формирования наркологических расстройств у подростков, а также создание алгоритма персонализированной оценки генетического риска, восполняет существенный пробел в современном научном знании. Работа обладает безусловной актуальностью, высокой теоретической значимостью и очевидным потенциалом для внедрения в практическое здравоохранение.

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

Автором глубоко и тщательно проанализированы данные научной литературы, посвященной изучению клинико-динамических, социо-психологических и генетических аспектов формирования наркологических расстройств у подростков. Обоснованность научных положений исследования обеспечивается использованием корректных традиционных методологических принципов, адекватных поставленной цели и достаточных для решения задач. Дизайн исследования построен на результатах обследования репрезентативной выборки (188 пациентов), достаточной по объему для корректного обоснования полученных результатов, выводов и разработанных рекомендаций. Результаты исследования представлены, доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, а также отражены в публикациях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Работа представляет собой не имеющее аналогов в отечественной подростковой наркологии исследование интегративного типа, объединившее клинико-психопатологический, психометрический и молекулярно-генетический методы в едином дизайне. Такой подход позволил впервые сопоставить биологические, личностные и средовые факторы риска формирования зависимости у подростков.

Достоверность научных положений и выводов диссертационной работы определяется тщательным сбором первичных данных, анамнестических и клинических сведений, психометрических, лабораторных и инструментальных исследований. Анализ доступных научных публикаций по теме работы позволил выявить наиболее актуальные направления исследования, определить современный дизайн, соответствующий поставленным задачам. Сформулированные положения и выводы обоснованы репрезентативной выборкой, корректно использованными статистическими методами и достоверными результатами.

Научная новизна заключается в следующем:

— впервые на репрезентативной выборке подростков с наркологическими расстройствами определены основные предикторы, влияющие на формирование заболевания: биологические (наследственная отягощенность), социальные (неполная семья, академическая неуспеваемость, социальный учет), психологические (мотивы употребления, уровень самооценки и притязаний, концентрация внимания) и клинические (личностная акцентуация, информативность о наркотических веществах, количество и частота употребления различных видов ПАВ). Установлены клинико-динамические закономерности формирования синдрома зависимости у подростков, включая ранний возраст дебюта употребления и стремительный переход к систематическому употреблению (через 3–6 месяцев), а также специфическую структуру патологического влечения с преобладанием поведенческих и аффективных компонентов в зависимости от наличия коморбидной патологии.

— выявлен спектр наиболее характерной коморбидной психической патологии (депрессивные эпизоды, аутоагрессивное поведение, социальные фобии, расстройства пищевого поведения) и сопряженные с коморбидностью психологические особенности — заниженная самооценка, снижение концентрации внимания, предпочтение употребления психоактивных веществ в одиночестве и избирательность в выборе веществ. Полученные данные углубляют понимание механизмов формирования и взаимного влияния психической и наркологической патологии в подростковом возрасте.

— впервые для российской подростковой популяции установлена связь полиморфизмов генов DRD2 (rs1800497) и SLC6A4 (VNTR) с риском полисубстантной зависимости и раннего дебюта употребления психоактивных веществ;

— на основе выявленных ассоциаций разработаны прогностические модели, создана и статистически обоснована шкала генетического риска с четырьмя пороговыми уровнями;

— предложен алгоритм внедрения молекулярно-генетического скрининга в практику детско-подростковой наркологической службы, что открывает возможность ранней стратификации риска и персонализации профилактики и лечения на популяционном уровне.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационное исследование существенно дополняет современные представления о генетических маркерах и клинике подростковых аддикций. Установлено, что нарушения в дофаминергической и серотонинергической системах являются не просто сопутствующими, а этиологически значимыми факторами. Автором убедительно продемонстрировано, что у значительной части подростков с наркологическим заболеванием психическая патология (депрессивные эпизоды, социальные фобии, расстройства пищевого поведения,

аутоагрессивное поведение) носят первичный характер, а не является следствием длительного потребления ПАВ. Личностные акцентуации и психические нарушения – от преходящих возрастных феноменов до начальных проявлений депрессивных, тревожных или пограничных расстройств – выступают не просто фоном для наркологического заболевания, а являются активными «модификаторами» клинической картины употребления ПАВ. А также видоизменяют течение наркологического расстройства, придавая ему черты, не характерные для его изолированного проявления. Это имеет прямое практическое значение и обосновывает необходимость одновременной терапии психического расстройства при лечении зависимости, а также целесообразность активного выявления коморбидной патологии уже на этапе первичного обращения подростка за наркологической помощью.

По мимо этого показана возможность и перспективность внедрения полигенного анализа в условиях российской подростковой популяции. Разработанный алгоритм оценки генетического риска может быть интегрирован в деятельность врачей наркологической службы. Скрининг генетических маркеров на этапе диспансеризации или первичного обращения позволяет выделить среди подростков группу высокого риска еще до появления клинически очерченных симптомов, что смещает фокус в сторону профилактики. Стратификация пациентов по степени генетической отягощенности дает врачу объективный критерий для дифференциации лечебно-профилактических подходов: определения показаний к краткосрочным профилактическим вмешательствам либо к длительному диспансерному наблюдению и интенсивным реабилитационным программам. Все это создает предпосылки для перехода от универсальных протоколов к персонализированному ведению пациента с учетом не только клинической картины, но и его биологических особенностей.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 3, 4, 5 13 паспорта научной специальности: 3.1.17. Психиатрия и наркология, Направления исследования: 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.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

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 конгрессах и конференциях.

Структура и основное содержание работы

Текст диссертации изложен в соответствии с нормами научного стиля, структурирован, логичен и отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Объем работы составляет 144 страницы, включает введение, пять глав, заключение, выводы, список литературы (203 источника, из которых 56 российские и 147 зарубежные) и три приложения. Иллюстративный материал представлен 88 таблицами и 3 рисунками, статистическая обработка данных выполнена корректно, достоверность результатов обоснована.

Во введении убедительно изложена актуальность темы. Автором четко сформулированы цель и пять конкретных задач. Принципиальное значение имеет заявленная научная новизна, отражены теоретическая и практическая значимость, грамотно сформулированы положения, выносимые на защиту. Также представлены сведения о степени разработанности проблемы, методологии, личном вкладе автора, апробации работы и публикациях.

Первая глава представляет собой систематический обзор литературы, в котором последовательно рассмотрены три ключевых блока проблем. В блоке эпидемиологии критически проанализированы данные международных (MTF, ESPAD) и отечественных исследований, показана высокая распространенность употребления алкоголя, никотина (включая электронные сигареты), каннабиноидов и, что особенно важно, синтетических катинонов среди несовершеннолетних, а также выявлены противоречия в статистических данных, требующие дальнейшего изучения. В блоке коморбидности подробно разобраны модели интернализации и экстернализации психических расстройств (депрессия, тревожные расстройства, расстройства поведения, СДВГ, биполярное расстройство, суицидальное поведение, расстройства пищевого поведения), представлены основные гипотезы их

возникновения (общие факторы риска, самолечение, прямая причинно-следственная связь). В блоке генетических маркеров освещены функциональные полиморфизмы дофаминергической (DRD2 rs1800497, DBH rs2519152, SLC6A3 VNTR, COMT rs4680) и серотонинергической (SLC6A4 VNTR, TPH2 rs4570625, HTR2A rs6311) систем, показана их роль в предрасположенности к наркологической и психической патологии. Обзор завершается аргументированным заключением о необходимости дальнейших комплексных исследований именно в подростковой популяции.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, сформирована репрезентативная выборка (188 пациентов) с соблюдением критериев включения и исключения. Для объективизации данных автор использовал валидированные психометрические инструменты и методы молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов, ассоциированных с функционированием дофаминовой и серотониновой систем. Статистический анализ проведен с использованием современных методов, адекватных поставленным задачам, а генетические полиморфизмы сравнивались посредством доминантной (когда фенотипический признак проявляется при одной или двух копиях аллелей гена) и аддитивной (где каждый аллель вносит свой независимый вклад и гетерозиготы имеют промежуточное значение признака между двумя гомозиготами) моделей. Проведение исследования с участием несовершеннолетних сопряжено с рядом правовых и этических ограничений. В данной работе все соответствующие требования и нормы были полностью выполнены.

В третьей главе представлены результаты анамнестического и клинико-психопатологического обследования подростков. Было показано, что на формирование наркологической патологии влияют биологические факторы (наследственная отягощенность), социальные (полноценность семьи, школьная неуспеваемость, наблюдение в соцслужбах) и личностные (акцентуация характера, мотивы употребления) особенности. Подростков со сформированным наркологическим заболеванием отличает раннее начало употребления алкоголя, высокая информированность об эйфорическом действии разных ПАВ, способах и возможностях их употребления, а также высокая частота потребления различных видов ПАВ. Установлено, что у большинства подростков с зависимостью снижена концентрация внимания, при этом уровень самооценки и притязаний различается в зависимости от наличия коморбидной психической патологии. Автором показано, что пациенты с изолированным наркологическим расстройством характеризуются завышенной самооценкой и завышенным уровнем притязаний, более интенсивным употреблением алкоголя, каннабиноидов, психостимуляторов и ингалянтов, а также выраженными социальными последствиями

(конфликты, правонарушения, снижение успеваемости). В отличие от них, подростки с коморбидной психической патологией имеют заниженную самооценку, чаще употребляют ПАВ в одиночестве, а в структуре синдрома зависимости у них преобладает аффективный компонент влечения. Они реже обращаются за наркологической помощью, но значительно чаще госпитализируются в токсикологические и психиатрические стационары. Спектр коморбидной патологии преимущественно представлен депрессивными расстройствами, аутоагрессивным поведением, социальными фобиями и нарушениями пищевого поведения.

Четвертая глава содержит результаты молекулярно-генетического анализа. Выявлены достоверные ассоциации полиморфизмов генов DRD2 (rs1800497), SLC6A4 (VNTR), DBH (rs2519152), TPH2 (rs4570625) и HTR2A (rs6311) с клиническими особенностями употребления различных классов психоактивных веществ. Полиморфизмы генов SLC6A3 (VNTR) и COMT (rs4680) не показали значимых корреляций. Определены ключевые генетические маркеры – DRD2 и SLC6A4, обладающие наибольшей прогностической значимостью для стратификации общего риска развития зависимости. На их основе в совокупности с дополнительными полиморфизмами DBH, TPH2 и HTR2A построены семь статистически значимых ($p < 0,05$) прогностических моделей для отдельных классов ПАВ. Коэффициенты детерминации моделей составили от 2,3% до 7,4%.

В пятой главе автором разработана интегральная шкала генетического риска, позволяющая стратифицировать пациентов по степени предрасположенности к формированию наркологических расстройств. Выделены четыре пороговых уровня риска и для каждого уровня предложен персонализированный алгоритм лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, включающий периодичность наблюдения, объем психотерапевтической помощи, показания к стационарному лечению и фармакогенетический подход. Описан практический алгоритм внедрения ИШГР в работу врачей психиатров-наркологов.

В заключении подведены итоги исследования, обозначены его ограничения (кросс-секционный дизайн, относительно небольшой объем выборки для редких генотипов, этническая гомогенность) и определены перспективные направления дальнейшей работы (лонгитюдные наблюдения, мультицентровые исследования, расширение генетической панели, изучение эпигенетических механизмов). Выводы диссертации логически обоснованы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, а структура работы отражает последовательное решение всех этапов исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Аннотация повторяет структуру диссертации и отражает суть проведенного исследования. Основное содержание текста аннотации кратко и четко описывает ключевые положения и выводы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной и практической значимостью. Вместе с тем, в ходе рецензирования возник ряд вопросов и замечаний дискуссионного характера, касающихся методологии исследования и интерпретации полученных результатов.

1. Методологические аспекты генетического анализа.

Не до конца ясно, почему определение частот распределения изученных полиморфных вариантов генов выносится в отдельную исследовательскую задачу. В работах такого типа подобный анализ является не самоцелью, а необходимым рабочим этапом для оценки ассоциаций генетических маркеров с клиническими характеристиками. Кроме того, объем выборки (188 человек) накладывает известные ограничения на интерпретацию результатов. Для надежного выявления генетических ассоциаций, особенно при анализе редких генотипов и построении многофакторных моделей, требуются гораздо более масштабные выборки — в современной генетической эпидемиологии они исчисляются тысячами участников. Это не снижает ценности полученных автором данных, но определяет их как нуждающиеся в последующей проверке на более репрезентативных когортах.

2. Дизайн исследования и прогностическая валидность разработанной шкалы

Использованный кросс-секционный дизайн не позволяет установить причинно-следственные связи между изучаемыми генетическими маркерами, клиническими характеристиками и формированием наркологических расстройств. Отсутствие проспективного компонента ограничивает возможность оценки динамики развития наркологической патологии, эффективности предложенных лечебно-реабилитационных мероприятий и прогностической точности интегральной шкалы генетического риска в отдаленной перспективе. В этой связи целесообразно обсуждение дальнейших шагов по валидации шкалы на проспективных когортах и определению ее чувствительности и специфичности.

3. Ценность прогностических моделей

Прогностические модели, представленные в разделе 4.7, имеют низкие коэффициенты детерминации ($R^2 = 2,3-7,4\%$), что указывает на весьма скромный вклад генетических предикторов в объяснение дисперсии частоты употребления ПАВ. Как, по Вашему мнению,

согласуется статистическая значимость этих моделей с их клинической прогностической ценностью? Не приведет ли использование одного лишь генетического тестирования без учета мощных средовых и психосоциальных факторов к неоправданно высокому уровню ложноположительных заключений о риске у подростков?

4. Дифференциация коморбидной симптоматики

В работе описаны разные психические расстройства у подростков с наркологией: одни — по рубрике F92 (смешанные расстройства поведения и эмоций), другие — отдельно (депрессия, аутоагрессия, социофобия, РПП). Как вы отличали, что эти нарушения — самостоятельные, а не вызванные самим употреблением наркотиков?

В тексте диссертации встречаются отдельные редакционно-стилистические погрешности и опечатки, которые не влияют на научную ценность работы и не затрудняют ее восприятия. Высказанные замечания носят дискуссионный характер, направлены на уточнение позиции автора по ряду методологических и прикладных аспектов и не снижают общей высокой оценки представленного диссертационного 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 научной задачи по комплексному анализу клинических и молекулярно-генетических предикторов формирования наркологических расстройств в подростковом возрасте, результатом которого стали создание интегральной шкалы генетического риска и алгоритма её внедрения в практику, что имеет существенное значение для психиатрии и наркологии. По совокупности актуальности, научной новизны, практической значимости и объему научного исследования диссертационная работа 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.), 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:

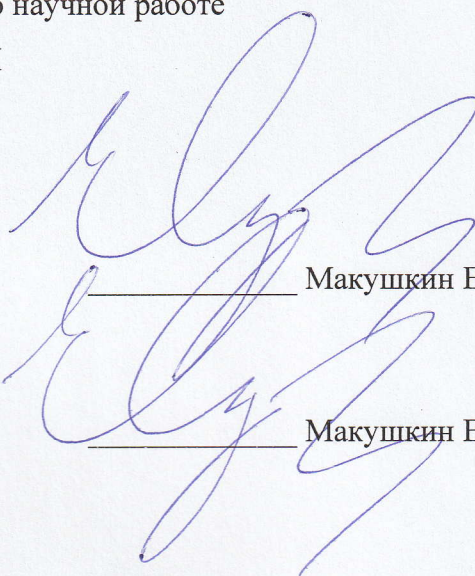
Заместитель генерального директора по научной работе

Центра психического здоровья МЕДСИ

доктор медицинских наук

(3.1.17. Психиатрия и наркология),

профессор



Макушкин Евгений Вадимович

Даю согласие на сбор, хранение и
обработку персональных данных

Макушкин Евгений Вадимович

13.07.2026г.

Подпись доктора медицинских наук,

профессора Макушкина Е.В.

заверяю:

Начальник отдела кадров

ЦПЗ МЕДСИ О.З.Вашурина



Центр психического здоровья МЕДСИ "Гринвуд"

Адрес: 143440, г.о. Красногорск, дер. Путилково, территория бизнес-парка «Гринвуд», с. 11

тел. 8 (495) 649-01-10, официальный сайт: <https://medsi-mental.ru>