

Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий

Современная терапия психических расстройств. —
2024. — № 1. — С. 44–53.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.70.82.005

М.Ю. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

На протяжении последних десятилетий частота назначения психофармакологических препаратов пациентам подросткового возраста значительно увеличилась, что определяет актуальность вопросов, связанных с отдаленными последствиями психофармакотерапии. Цель работы — проанализировать и обобщить имеющиеся нейробиологические данные для оценки рисков отдаленных последствий воздействия на центральную нервную систему (ЦНС), связанных с приемом психофармакологических препаратов в подростковом возрасте. В статье рассмотрены процессы нейробиологического развития головного мозга на протяжении подросткового периода, обсуждена роль моноаминовых систем в регуляции этих процессов, приведены результаты релевантных экспериментальных исследований. С одной стороны, в своей совокупности имеющиеся данные указывают на то, что препараты, изменяющие активность моноаминергической передачи (в частности, антидепрессанты и антипсихотики), могут потенциально влиять на нормальное развитие и дальнейшее функционирование ЦНС. С другой стороны, эти же препараты гипотетически могут оказывать и «защитное» действие, компенсируя эндогенно и/или экзогенно обусловленные моноаминергические дисфункции, критичные для нормального развития ЦНС в определенные возрастные периоды. Результирующий эффект воздействия моноаминергических препаратов на развивающийся мозг определяется тремя основными факторами: этапом онтогенеза, на котором оказано воздействие; моноаминовой системой, на которую оказано воздействие; направленностью вектора воздействия (снижение либо усиление нейротрансмиссии). Трансляция нейробиологических и экспериментальных данных в клиническую практику требует проведения дальнейших исследований, в том числе направленных на поиск генетических и эпигенетических биомаркеров для разработки будущих алгоритмов персонализированной фармакотерапии психических расстройств в подростковом возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подростковый возраст, психофармакотерапия, антидепрессанты, антипсихотики, моноамины, развитие центральной нервной системы

КОНТАКТ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю. Психофармакотерапия в подростковом возрасте: нейробиологические предпосылки отдаленных последствий // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 1. — С. 44–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.70.82.005

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Neurobiological Basis for Long-Term Consequences

M.Yu. Popov

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

SUMMARY

A significant increase in psychotropic drugs prescriptions to adolescents during the last decades raises concerns regarding long-term effects of psychopharmacological treatment. The aim of this paper is to analyze and summarize available neurobiological evidence to assess the risks of long-term neurodevelopmental consequences associated with psychotropic drugs exposure during adolescence. Neurobiological processes underlying brain development during adolescence, including the role of monoamine signaling in regulation of these processes, along with the results of relevant experimental studies, are reviewed. Taken together, the available data indicate that psychotropic drugs influencing monoaminergic signaling (e.g. antidepressants and antipsychotics) might affect normal development and functioning of the brain. On the other hand, the same drugs hypothetically might play a "protective" role, compensating for endo- and/or exogenous monoaminergic dysfunctions interfering with normal neurodevelopment during critical periods of ontogeny. Net effect of the monoaminergic drugs exposure on the developing brain is determined by three main factors: the developmental period during which the monoaminergic interference occurs; the monoamine system which is targeted; the direction of the interference (decreasing or increasing neurotransmission). Translation of neurobiological and experimental data into clinical practice requires further research, including the search for genetic and epigenetic biomarkers aimed at developing future algorithms of personalized treatment of mental disorders in adolescents.

KEYWORDS: adolescence, psychopharmacological treatment, antidepressants, antipsychotics, monoamines, neurodevelopment

CONTACT: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

CITATION: Popov M.Yu. Psychopharmacological Treatment in Adolescence: Neurobiological Basis for Long-Term Consequences // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 1. — Pp. 44–53. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.70.82.005 [in Russian]

CONFLICT OF INTEREST: author declares no conflict of interest.

Введение

Подростковый возраст — определяющий период формирования личности и развития важнейших социальных, когнитивных и эмоциональных навыков, свойственных взрослому человеку. На нейробиологическом уровне подростковый период сопряжен со значительными морфофункциональными изменениями, происходящими в головном мозге [1, 2]. Эти изменения направлены прежде всего на более эффективную обработку информации, что способствует повышению адаптивных возможностей при переходе от детского возраста к самостоятельному функционированию по мере взросления. Однако активно развивающийся мозг подростка уязвим к воздействию неблагоприятных средовых факторов: неслучайно наибольший риск манифестации многих психических расстройств (включая тяжелые, хронические, нередко инвалидизирующие заболевания) выпадает именно на подростковый возраст.

По имеющимся оценкам, каждый седьмой подросток в мире страдает психическими расстройствами, на долю которых приходится 13 % глобального бремени болезней в данной возрастной группе [3]. В число наиболее частых психических нарушений среди подростков входят тревожные расстройства, депрессия и расстройства пищевого поведения [4], причем их распространенность на протяжении последних десятилетий постоянно растет [5]. Значительно увеличивается и объем получаемой подростками психофармакотерапии (ПФТ) [6–8]. Например, с 1987 по 2014 г. число случаев назначения антидепрессантов в этой возрастной популяции в США выросло в 14 раз [9].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) существенно усугубила проблемы в области психического здоровья во всех возрастных категориях [10, 11] и привела к еще более частому назначению ПФТ подросткам [12].

Кратный рост частоты назначения ПФТ в подростковом возрасте — в критически важный период «нейрофизиологического созревания» — актуализирует вопросы, связанные с оценкой потенциального влияния фармакотерапии на нормальное, генетически детерминированное развитие головного мозга. Наиболее важными среди этих вопросов представляются следующие. Каковы отдаленные последствия (нейробиологические, нейропсихологические, клинические) ПФТ в подростковом возрасте? С применением каких классов психофармакологических средств сопряжены наибольшие риски для дальнейшего развития головного мозга? Какие фармакологические/фармакотерапевтические стратегии могут способствовать минимизации этих рисков?

Как ни удивительно, но в доступной научной литературе практически не встречаются исследования, посвященные изучению влияния ПФТ в подростковом возрасте на дальнейшее функционирование центральной нервной системы (ЦНС). Этот факт резко контрастирует с объемом публикаций, посвященных негативным последствиям приема психоактивных веществ. Во многих исследованиях показано, что употребление подростками алкоголя, никотина,

каннабиса и других психоактивных субстанций негативно влияет на развитие определенных отделов головного мозга, что проявляется формированием нейрофизиологического дефицита во взрослом возрасте [13–15]. Но когда речь заходит о психофармакологических препаратах в контексте их влияния на развитие ЦНС, рассматривается почти исключительно пренатальная экспозиция [16, 17]. Что же касается подросткового возраста, то изучение негативных последствий ПФТ, по сути, ограничивается побочными эффектами, в первую очередь нейроэндокринными и метаболическими [18, 19], тогда как отдаленные последствия, связанные с потенциальным влиянием препаратов на нормальное развитие и функционирование головного мозга, остаются практически неисследованными.

Цель настоящей работы — проанализировать и обобщить имеющиеся нейробиологические данные для оценки рисков отдаленных последствий воздействия на ЦНС, связанных с приемом психофармакологических препаратов в подростковом возрасте.

В соответствии с целью в статье рассмотрены процессы физиологического развития головного мозга на протяжении подросткового периода, а также роль моноаминовых систем в регуляции этих процессов; проанализированы данные экспериментальных исследований, посвященных влиянию ПФТ на развитие ЦНС; обсуждены потенциальные прикладные аспекты и обозначены направления дальнейших исследований в этой области.

Нейробиология подросткового мозга

Головной мозг человека достигает 90 % своего взрослого объема примерно к 6–7-летнему возрасту, а своего максимального физического размера — к началу подросткового периода (у девочек в среднем на год раньше, чем у мальчиков, что, вероятно, связано с более ранним началом полового созревания) [1]. И хотя на протяжении подросткового возраста объем головного мозга остается относительно стабильным, мозг продолжает меняться. Благодаря прогрессу в области нейровизуализации установлено, что микроструктурные изменения в сером и белом веществе продолжают происходить далеко за пределами подросткового периода — как минимум, до 25, а возможно, и до 30 лет [2]. В основе формирования «зрелого» мозга лежат два важнейших физиологических процесса, активно протекающие в подростковом возрасте.

Один из них — миелинизация нервных волокон. Как известно, миелинизированные волокна намного быстрее проводят нервные импульсы, что повышает скорость обработки информации и, следовательно, эффективность работы мозга. Процессы миелинизации начинаются еще внутриутробно, наиболее активно протекают на протяжении второго и третьего десятилетий жизни, а в последующем замедляются [20]. Интенсивная миелинизация отражается на объеме белого вещества, который за время подросткового периода заметно увеличивается.

Второй процесс — синаптический прунинг (*pruning*, дословно «подрезание», «прореживание») — активная элиминация значительной части сформированных синапсов [21]. В раннем постнатальном периоде в головном мозге образуется избыточное количество синаптических связей. В последующем посредством синаптического прунинга неиспользуемые синапсы удаляются. При этом часто используемые межнейрональные связи «укрепляются» (вероятно, посредством механизмов синаптической пластичности). Наиболее активно этот процесс протекает на протяжении подросткового периода, и именно с ним, по-видимому, во многом связаны уникальные способности подростков к обучению и развитию разнообразных навыков.

Элиминация «ненужных» связей между нейронами связана с активацией клеток микроглии, удаляющих и пресинаптические (терминали аксонов), и постсинаптические элементы (дендритные шипики — мембранные образования на дендритах нейронов, способные формировать синаптические соединения) [22]. Тем самым микроглия играет важнейшую роль в окончательном оформлении «архитектуры» нейрональных связей в головном мозге [21]. Нарушение процессов синаптического прунинга связывают с манифестирующей в подростковом возрасте психической патологией [23]. В частности, патологическая активность микроглии, ведущая к усилению элиминации синапсов в префронтальной коре, рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев в развитии шизофрении [24].

Как физиологический, так и патологический синаптический прунинг визуализируется в виде истончения коры. Процессы прунинга (как и миелинизации) в различных областях головного мозга протекают неравномерно. В латеральных лобных, теменных и затылочных областях толщина коры увеличивается в детском возрасте с пиком, приходящимся примерно на 10 лет, затем в подростковый период уменьшается с последующей стабилизацией во взрослом возрасте [25]. В областях, участвующих в обработке сенсорных стимулов, в частности в слуховой зоне (височная доля), «стабилизация» межнейрональных связей завершается раньше — еще до наступления подросткового возраста [26]. Возможно, именно это затрудняет овладение определенными навыками подростками по сравнению с детьми (иностранные языки, музыка). Дольше других областей головного мозга «созревает» префронтальная кора: постепенное уменьшение ее толщины продолжается и после 20 лет [27]. При этом уменьшение объема серого вещества сопряжено с повышением когнитивных способностей, в частности исполнительных функций [28], что подтверждает ключевое значение синаптического прунинга для нормального развития ЦНС. Наиболее интенсивное «истончение» коры наблюдается в подростковом периоде. У детей этот процесс протекает медленнее и с наступлением взрослого возраста снова начинает замедляться [29].

Нарушения на уровне префронтальной коры, как известно, ассоциированы со многими психическими расстройствами (шизофренией, обсессивно-компульсивным расстройством, расстройст-

вами пищевого поведения, аддикциями) [30, 31]. Функциональная активность префронтальной коры модулируется входящими холинергическими и моноаминергическими сигналами, а также локальной эндоканнабиноидной регуляцией. В контексте обсуждения ПФТ наибольший интерес представляют моноаминергические влияния.

Нейротрофическая функция моноаминов известна достаточно давно. Дофамин, серотонин и норадреналин стимулируют нейрогенез, рост аксонов, формирование синапсов и развитие глии, начиная с эмбрионального этапа онтогенеза [32, 33]. При этом трофические эффекты моноаминов направлены и на сами моноаминергические нейроны, и на области их проекции [33].

Установлена критически важная роль дофаминовой системы в развитии префронтальной коры [34, 35]. В отличие от других афферентных волокон, иннервирующих эту область, мезокортикальные дофаминергические проекции в подростковом возрасте продолжают развиваться. По данным экспериментальных исследований, плотность дофаминергических волокон, иннервирующих префронтальную кору, увеличивается вплоть до взрослого возраста [35].

Показано, что изменение активности дофаминергической передачи на уровне префронтальной коры ведет к аномальному развитию последней, вызывая в ней структурные изменения [34]. Точные молекулярные механизмы, опосредующие этот эффект, неизвестны. Вместе с тем имеются данные, указывающие на важность дофаминового D₂-рецептора в регуляции процесса синаптического прунинга в коре головного мозга [36]. Отметим, что аналогично избыточному синаптогенезу с последующим прунингом (см. выше) экспрессия дофаминовых рецепторов, как и белка — переносчика дофамина (DAT — dopamine transporter), в нейронах префронтальной коры достигает своего максимума в подростковом возрасте, а затем постепенно снижается, стабилизируясь на «взрослом» уровне примерно к 25 годам [31, 32].

Развитие лимбических структур, также обильно иннервируемых дофаминергическими нейронами, завершается значительно раньше, чем развитие префронтальной коры [37]. В отличие от мезокортикальных, мезолимбические дофаминергические проекции завершают свое формирование в раннем постнатальном периоде. Как известно, эти проекции играют определяющую роль в функционировании эндогенной системы вознаграждения. Выраженный дисбаланс в темпах развития лимбической системы и префронтальной коры традиционно рассматривается в качестве нейрофизиологической основы подростковой импульсивности, склонности к рискованному поведению и формированию аддикций [38].

Не только дофаминовая, но и другие моноаминовые системы подвергаются структурному и функциональному развитию в подростковом возрасте [32, 39]. Серотонинергическая система, в целом завершающая свое формирование раньше дофаминергической, также играет важную нейротрофическую роль в «созревании» лимбических структур и их коннективности [32, 33]. Изменение активности серотонинергических процессов в ходе онтогенеза

влияет на развитие и функционирование головного мозга. Причем к негативному эффекту приводит как снижение [40], так и повышение активности серотонинергической нейротрансмиссии [32]. В качестве иллюстрации второго варианта можно рассматривать генетические полиморфизмы, снижающие экспрессию белка — переносчика серотонина (5-HTT-serotonin transporter), ассоциированы со структурными и функциональными изменениями в различных областях мозга, а также с повышенным риском развития тревожных и депрессивных расстройств [32]. Получается, что накопление с самых ранних этапов онтогенеза серотонина в синапсах сопряжено с анксиогенным и продепрессивным действием. Как известно, во взрослом возрасте повышение синаптической концентрации серотонина инициирует противоположные клинические эффекты.

Активность серотонин- и дофаминергической систем в подростковом периоде играет модулирующую роль в развитии и взаимодействии мозговых структур, контролирующих агрессивное поведение во взрослом возрасте. При этом серотонин и дофамин оказывают разнонаправленное влияние — соответственно снижая и повышая уровень агрессии [32].

Таким образом, физиологическое развитие структурной и функциональной организации моноаминовых систем на протяжении детского и подросткового периода во многом определяет нормальное течение нейробиологических процессов, лежащих в основе формирования «зрелого» мозга (синаптогенез, синаптический прунинг, миелинизация, коннективность). Эндо- и экзогенные изменения моноаминергической нейротрансмиссии на этих этапах онтогенеза могут нарушать процессы физиологического развития определенных областей головного мозга (лимбической системы, префронтальной коры), повышая риск отдаленных последствий (эмоциональных, когнитивных) во взрослом возрасте. Характерными особенностями подросткового мозга являются неравномерность развития его различных областей, уникальная нейропластичность и повышенная чувствительность к неблагоприятным средовым воздействиям.

ПФТ в периоде постнатального развития: отдаленные последствия для ЦНС (данные экспериментальных исследований)

Одним из средовых факторов, способных оказывать потенциальное влияние на развитие головного мозга, является фармакотерапия. На сегодняшний день клинические данные, которые позволили бы оценить степень риска отдаленных последствий для ЦНС, связанных с приемом ПФТ в подростковом возрасте, практически отсутствуют.

Экспериментальных исследований, посвященных изучению долгосрочных/отсроченных эффектов (нейробиологических и поведенческих) введения психофармакологических препаратов лабораторным

животным в периоде их постнатального развития, также не очень много. В основном изучались соединения, оказывающие влияние на функциональную активность моноаминергической передачи [36, 41–49]. Ввиду важности нейротрофической функции моноаминовых систем для нормального развития ЦНС интерес именно к этим препаратам неудивителен. Ниже приведены результаты ряда экспериментальных исследований, имеющих отношение к обсуждаемой теме.

Было показано, что введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина (5 мг/кг) крысам с 21-го по 35-й день жизни (здесь и далее Д21–35), т. е. условно в раннем подростковом возрасте, вызывало отставленный нейробиологический эффект в виде повышения плотности 5-HTT в префронтальной коре у взрослых животных (Д90). При этом введение препарата в том же режиме в более взрослом возрасте (Д50–90) подобного эффекта не оказывало [41].

Интересно, что очень раннее постнатальное введение той же дозы флуоксетина (Д2–5) также повышало плотность 5-HTT (Д90). При этом антидепрессант с избирательным влиянием на обратный захват норадреналина — ребоксетин (Д2–5, 2 мг/кг) — вызывал еще большее повышение плотности 5-HTT в префронтальной коре (Д90), чем флуоксетин, при этом плотность белка — переносчика норадреналина (NET — norepinephrine transporter) не менялась [42], что может быть связано со сложными и, вероятно, динамически меняющимися в процессе онтогенеза взаимодействиями между моноаминергическими системами.

Введение флуоксетина (10 мг/кг) крысам (Д21–34) оказывало отставленный эффект в виде снижения двигательной активности и подавления норадренергических и серотонинергических ответов на стресс при повышении фонового уровня дофаминергической активности (Д60) [43].

В других экспериментах более раннее введение той же дозы флуоксетина мышам (Д4–21) приводило к угнетению их исследовательской активности в открытом поле и темно-светлой камере во взрослом возрасте (Д84), а также изменяло поведение взрослых мышей в других тестах, моделирующих тревогу и депрессию, по сравнению с поведением мышей в контрольной группе [44–46].

Флуоксетин (10 мг/кг), циталопрам (10 мг/кг) и кломипрамин (20 мг/кг) при раннем введении мышам (Д4–21) вызывали у них во взрослом возрасте изменения «когнитивного» поведения при исследовании новой обстановки, в то время как введение этих же препаратов в том же режиме взрослым особям на последующем поведении не сказывалось [47]. Любопытно, что в том же эксперименте дезипрамин (10 мг/кг), преимущественно ингибирующий, в отличие от перечисленных антидепрессантов, обратный захват не серотонина, а норадреналина, не оказывал влияния на поведение мышей независимо от возраста введения. Тем самым наличие отсроченных эффектов у взрослых животных после курса «антидепрессивной терапии» в раннем возрасте, по-видимому, зависит от тропности препаратов к отдельным

моноаминовым системам, что может иметь прикладное значение с учетом гетерогенности класса антидепрессантов по механизмам действия [50].

Дифференцированные эффекты различных способов усиления моноаминергической передачи на разных этапах онтогенеза были предметом специального исследования [48]. Фармакологическая блокада моноаминоксидазы типа А (МАО-А) в период раннего постнатального развития (Д2-21), но не в условно подростковый период (Д22-41), усиливала у взрослых мышей (> Д90) «тревожное» и «депрессивное» поведение. Такое же влияние оказывало раннее введение ингибитора 5-НТТ (Д2-21). Кроме того, блокада МАО-А в условно подростковом возрасте (Д22-41), но не в детском (Д2-21) или взрослом (Д182-201), усиливала в будущем агрессивное поведение. Блокада DAT (Д22-41), но не NET, также усиливала агрессивное поведение у взрослых животных, тогда как блокада 5-НТТ (Д22-41), напротив, снижала агрессию во взрослом возрасте. Полученные результаты указывают на возможную разнонаправленность последствий применения препаратов, влияющих на разные моноаминовые системы, в разные периоды онтогенеза.

Имеются и другие экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что введение в условно подростковом возрасте препаратов, усиливающих катехоламинергическую (дофаминергическую) передачу, в частности производных амфетамина, оказывает неблагоприятное влияние на нейробиологические параметры и поведенческие проявления у взрослых животных [32]. В связи с тем что производные амфетамина в Российской Федерации в медицинских целях не применяются, подробный обзор соответствующих экспериментальных исследований остается за рамками настоящей статьи.

При оценке рисков, связанных с антипсихотиками, интерес вызывает недавнее исследование влияния блокады D₂-дофаминового рецептора у крыс (Д22-28 — условно младший подростковый возраст) на дальнейшее развитие ЦНС [36]. На протяжении указанного периода крысам вводился D₂-антагонист этиклоприд (микроинъекции по 1 мкг с двух сторон) в глубокие слои передней поясной коры — области мозга, гипотетически связанной с аффективными симптомами психических расстройств [30]. В последующем (Д56 — молодой взрослый возраст) у этих животных регистрировались нарушения процессов синаптического прунинга (увеличение плотности дендритных шипиков), повышение глутаматергической функции с гиперактивностью пирамидных нейронов, а также «тревожное» поведение в темной камере и приподнятом лабиринте по сравнению с контрольной группой. Изменений локомоторной активности (в открытом поле) и нарушений социального поведения (в трехкамерном тесте) не наблюдалось. Введение D₂-антагониста в том же режиме в более старшем возрасте (Д50-56) не влияло в последующем на плотность шипиков, возбудимость нейронов и поведение животных во всех тестах.

В другом эксперименте антипсихотический препарат тиаприд, блокирующий D₂- и D₃-дофаминовые рецепторы (30 мг/кг в день в течение двух недель),

оказывал влияние на дофаминергическую систему только на протяжении периода введения. Вне зависимости от того, вводился ли тиаприд крысам условно подросткового (Д25-39) или более взрослого (Д50-64) возраста, отставленного эффекта на плотность дофаминовых рецепторов и DAT не наблюдалось [49].

Допустимо предположить, что, как и в случае с антидепрессантами, антипсихотики могут различаться между собой по отдаленным нейробиологическим эффектам. В качестве аргумента можно привести результаты исследования, оценивавшего влияние трех антипсихотических препаратов на плотность каннабиноидных рецепторов [51]. Крысам условно подросткового возраста (Д23) ежедневно вводили арипипразол (1 мг/кг), оланзапин (1 мг/кг) или рисперидон (0,3 мг/кг) в течение трех недель. В результате были выявлены дифференцированные (и при этом гендерно-специфичные) эффекты влияния перечисленных антипсихотиков на плотность связывания каннабиноидных рецепторов в различных областях головного мозга.

В целом данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что введение препаратов, изменяющих активность моноаминергической передачи, на ранних этапах постнатального онтогенеза (условно соответствующих детскому и подростковому возрасту у человека) может вызывать отдаленные нейробиологические и поведенческие последствия, проявляющиеся во взрослом возрасте.

Обсуждение

В рамках «эпигенетической» парадигмы возраст рассматривается как очень важный фактор, поскольку на ранних этапах развития организм более чувствителен к влиянию среды [52]. Последствия многих неблагоприятных воздействий в детском и подростковом возрасте (детской травмы, материнской депривации, стресса, злоупотребления психоактивными веществами и пр.) активно изучаются. Однако влиянию фармакогенного фактора на развитие ЦНС уделяется не так много внимания. Психофармакологические (и не только) препараты тщательно исследуются на предмет тератогенности. Об отсроченных эффектах пренатальной экспозиции известно значительно меньше [53], а об отдаленных последствиях постнатальной экспозиции мы не знаем почти ничего.

С учетом возможностей современных нейровизуализационных технологий, оценить влияние психофармакологических препаратов на развивающийся мозг, казалось бы, не так уж сложно. Результаты многочисленных исследований с использованием нейровизуализации весьма оптимистичны. Полученные данные свидетельствуют либо об отсутствии значимых изменений, связанных с приемом ПФТ в детском и подростковом возрасте, либо о нормализации структурных и/или функциональных нарушений, ассоциированных с психической патологией (при сопоставлении со здоровыми представителями контрольной группы) [54–56]. Последний вариант, как правило, сопряжен с уменьшением выраженности

психопатологических симптомов. Однако следует учитывать, что нормализация исследуемых параметров может быть связана не столько с непосредственным эффектом препаратов на функционирование головного мозга, сколько с общим клиническим улучшением (вне зависимости от причины, инициировавшей это улучшение). Но в любом случае в подавляющем большинстве случаев в подобных исследованиях оцениваются краткосрочные эффекты терапии. Поэтому, даже если допустить наличие причинно-следственной связи между приемом препаратов и нормализацией структурно-функциональных отклонений, все равно необходима оценка долгосрочных (возможно, сильно отставленных) последствий ПФТ. К сожалению, подобные исследования практически не проводятся.

Следует также учитывать, что имеющиеся нейровизуализационные данные отражают влияние ПФТ на изучаемые параметры в условиях сформированной психической патологии, что, безусловно, накладывает на них существенный отпечаток. Понятно, что исследования психофармакологических препаратов на здоровых детях и подростках невозможны по очевидным этическим соображениям. Однако данные, полученные на лабораторных животных, не могут быть в полной мере экстраполированы на пациентов. Но столь же очевидно, что экспериментальные исследования проводятся не для того, чтобы изучать воздействие фармакотерапии на отдельные виды животных, а для исследования ее влияния на человека.

Выше были представлены данные экспериментальных исследований двух основных классов психофармакологических средств: антидепрессантов и антипсихотиков, оказывающих разнонаправленное влияние на функциональную активность моноаминергической передачи (повышение и снижение соответственно). Препараты вводились на разных этапах постнатального онтогенеза. Несмотря на гетерогенность полученных данных (отражающую различия в исследуемых животных, методиках, возрастном периоде введения препаратов, продолжительности их введения, возрасте регистрации последствий и т. п.), определенные закономерности могут быть прослежены.

Во-первых, отдаленные последствия введения антидепрессантов и антипсихотиков, по-видимому, различны. Во-вторых, внутри одного класса препараты также могут различаться по своим отдаленным эффектам. В-третьих, одни и те же препараты, назначаемые в разные периоды раннего развития, могут оказывать разное влияние на дальнейшее функционирование ЦНС.

Потенциальное прикладное значение приведенных закономерностей очевидно. Интуитивно может создаваться впечатление, что последствия фармакогенного воздействия на развивающийся мозг выражены тем сильнее, чем раньше в процессе онтогенеза это воздействие оказано. Однако говорить о линейной зависимости здесь было бы явным упрощением. Развитие мозга неравномерно: разные области развиваются разными темпами. И хотя нейробиологические процессы, определяющие нормальное формирование мозга, модулируются нейрохимиче-

скими влияниями на всех этапах его «созревания», развитие филогенетически более древних структур завершается раньше и детерминируется в основном генетическими факторами, будучи в меньшей степени зависимым от средовых воздействий. Более молодые с точки зрения филогенеза структуры (префронтальная кора) «созревают» позже и, вероятно, более зависимы от влияния среды, в том числе и от фармакотерапии.

В этой связи детско-подростковый возраст, по всей видимости, не может рассматриваться как унитарный фактор, определяющий единые подходы к назначению ПФТ. Скорее в ходе онтогенетического развития имеются определенные критические периоды повышенной уязвимости к нейрохимическим сдвигам, и в первую очередь к изменениям активности моноаминергических процессов — в силу важности их влияния на развитие ЦНС [48]. При этом экспериментальные данные указывают на дифференцированную чувствительность отдельных возрастных периодов к изменению функциональной активности определенных моноаминергических систем. Так, самый ранний постнатальный период у лабораторных животных (примерно соответствующий последнему триместру беременности и раннему детскому возрасту у человека) более уязвим к изменениям серотонинергической нейротрансмиссии, приводящим к последующему формированию у взрослых особей поведенческих реакций, соответствующих «тревожно-депрессивным» и «когнитивным» нарушениям. Более поздний период постнатального развития (условно подростковый возраст), по-видимому, более уязвим к дофаминергическим воздействиям, чреватым повышенной агрессивностью во взрослом периоде жизни. В этот же критический период развития усиление серотонинергической передачи может, наоборот, способствовать снижению агрессии.

Таким образом, помимо специфичности фармакогенного воздействия на отдельные моноаминовые системы в критические периоды развития важен и вектор направленности этого воздействия (снижение или повышение функциональной активности нейротрансмиссии). Создается впечатление, что последний вариант (связанный с назначением моноаминопозитивных средств) сопряжен с более выраженными нейробиологическими и поведенческими последствиями, однако следует учитывать, что воздействие одной и той же направленности в разные возрастные периоды может вызывать разные эффекты.

Результаты экспериментальных исследований вполне согласуются с имеющимися клиническими данными. Показано, что пренатальная экспозиция СИОЗС (обладающим серотонопозитивной активностью) сопряжена с неврологическими симптомами в периоде новорожденности и повышенным риском развития расстройств аутистического спектра [16, 57, 58]. Употребление производных амфетамина (агонистов дофаминергической передачи) в подростковом периоде (как с терапевтической, так и с рекреационной целью) ассоциировано с повышением агрессивности во взрослом возрасте [59, 60]. Гипотетически, исходя из экспериментальных данных, можно полагать, что прием СИОЗС

в подростковом возрасте может, напротив, снижать взрослый уровень агрессии.

Подчеркнем, что сдвиги функциональной активности моноаминергической передачи, аналогичные фармакогенно-индуцированным, могут быть связаны с эндогенными факторами, в частности с полиморфизмами генов, меняющими уровень экспрессии рецепторов, белков-переносчиков, ферментов синтеза и деградации моноаминов и пр. Здесь фармакогенный фактор может играть «защитную» роль, компенсируя соответствующие нейрхимические нарушения. Тем самым открывается перспектива коррекции генетически обусловленных дисфункций моноаминергических процессов, потенциально нарушающих нормальное развитие ЦНС и предрасполагающих к формированию психической патологии. В роли «корректоров» могут выступать препараты с противоположной этим дисфункциям направленностью влияния на моноаминергические системы — при условии их назначения в критические периоды возрастного развития.

Таким образом, отдаленные последствия влияния психофармакологических препаратов моноаминергического действия на развивающийся мозг во многом определяются тремя факторами: 1) этапом онтогенеза, на котором оказано воздействие; 2) специфичностью этого воздействия в отношении отдельных моноаминовых систем; 3) направленностью воздействия в сторону снижения либо повышения активности моноаминергической передачи. Трансляция нейробиологических и экспериментальных данных в клиническую практику затрудняется отсутствием четкого параллелизма в онтогенетическом развитии лабораторных животных и человека, сложным и нелинейным характером влияния моноаминергических «сдвигов» на нейроонтогенез, а также существенными различиями в нейрорецепторном профиле психофармакологических средств.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что психофармакологические препараты, применяемые на фоне продолжающихся в подростковом возрасте процессов «созревания» ЦНС, способны изменять траектории нейробиологического развития мозговых структур, в отношении которых они проявляют свою биологическую активность, а также структур, связанных с ними. Для оценки долгосрочных последствий этих изменений и их влияния на развитие ЦНС (неблагоприятное, благоприятное, нейтральное) требуются дальнейшие исследования.

На первом этапе направленность этих исследований должна быть сфокусирована на изучении отдаленных последствий (нейробиологических, нейropsychологических, клинических) и оценке рисков для развития ЦНС, связанных с приемом препаратов с различным механизмом нейрхимического действия в разные периоды детского и подросткового возраста при разной патологии. Очевидно, что наиболее адекватными и этичными здесь являются обсервационные когортные исследования. Следующие этапы исследований должны быть направлены на прогнозирование индивидуальных последствий ПФТ, иными словами — на поиск генетических и эпигенетических биомаркеров с целью разработки алгоритмов персонализированной фармакотерапии с учетом критических периодов возрастного развития.

Все это дело будущего. Но поскольку неблагоприятное влияние ПФТ на развитие и дальнейшее функционирование ЦНС не может быть исключено, задачей сегодняшнего дня является минимизация потенциальных рисков. Фармакотерапевтические подходы к снижению риска негативных последствий ПФТ в подростковом возрасте будут рассмотрены в следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giedd J.N., Raznahan A., Alexander-Bloch A. et al. Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 43–49. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.236>
2. Vijayakumar N., Op de Macks Z., Shirtcliff E.A., Pfeifer J.H. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 92. – Pp. 417–436. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
3. World Health Organization. Mental health of adolescents. – 2021. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (accessed April 10, 2023).
4. Silva S.A., Silva S.U., Ronca D.B. et al. Common mental disorders prevalence in adolescents: A systematic review and meta-analyses // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (4). – Art. e0232007. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232007>
5. Piao J., Huang Y., Han C. et al. Alarming changes in the global burden of mental disorders in children and adolescents from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2022. – Vol. 31 (11). – Pp. 1827–1845. – <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02040-4>
6. Steinhausen H.C. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2015. – Vol. 24 (6). – Pp. 635–640. – <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0631-y>
7. Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>

REFERENCES

1. Giedd J.N., Raznahan A., Alexander-Bloch A. et al. Child psychiatry branch of the National Institute of Mental Health longitudinal structural magnetic resonance imaging study of human brain development // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 43–49. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.236>
2. Vijayakumar N., Op de Macks Z., Shirtcliff E.A., Pfeifer J.H. Puberty and the human brain: Insights into adolescent development // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2018. – Vol. 92. – Pp. 417–436. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
3. World Health Organization. Mental health of adolescents. – 2021. – Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> (accessed April 10, 2023).
4. Silva S.A., Silva S.U., Ronca D.B. et al. Common mental disorders prevalence in adolescents: A systematic review and meta-analyses // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (4). – Art. e0232007. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232007>
5. Piao J., Huang Y., Han C. et al. Alarming changes in the global burden of mental disorders in children and adolescents from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2022. – Vol. 31 (11). – Pp. 1827–1845. – <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02040-4>
6. Steinhausen H.C. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents // *European Child and Adolescent Psychiatry*. – 2015. – Vol. 24 (6). – Pp. 635–640. – <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0631-y>
7. Klau J., Bernardo C.O., Gonzalez-Chica D.A., Raven M., Jureidini J. Trends in prescription of psychotropic medications to children and adolescents in Australian primary care from 2011 to 2018 // *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 56 (11). – Pp. 1477–1490. – <https://doi.org/10.1177/00048674211067720>

8. Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
9. Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
10. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
11. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
12. Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
13. Winters K.C., Arria A. Adolescent brain development and drugs // *The Prevention Researcher*. – 2011. – Vol. 18 (2). – Pp. 21–24.
14. Smith R.F., McDonald C.G., Bergstrom H.C., Ehlinger D.G., Brielmaier J.M. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 55. – Pp. 432–443. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.019>
15. Dhein S. Different effects of cannabis abuse on adolescent and adult brain // *Pharmacology*. – 2020. – Vol. 105 (11–12). – Pp. 609–617. – <https://doi.org/10.1159/000509377>
16. Singal D., Chateau D., Struck S. et al. In utero antidepressants and neurodevelopmental outcomes in kindergarteners // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145 (5). – Art. e20191157. – <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1157>
17. Suarez E.A., Bateman B.T., Hernández-Díaz S. et al. Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children // *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 182 (11). – Pp. 1149–1160. – <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>
18. Correll C.U., Carlson H.E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2006. – Vol. 45 (7). – Pp. 771–791. – <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000220851.94392.30>
19. Libowitz M.R., Nurmi E.L. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12 – Art. 623681. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
20. Patel P.K., Leatham L.D., Currin D.L., Karlsodt K.H. Adolescent neurodevelopment and vulnerability to psychosis // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 89 (2). – Pp. 184–193. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.028>
21. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development // *Science*. – 2011. – Vol. 333 (6048). – Pp. 1456–1458. – <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
22. Mallya A.P., Wang H.D., Lee H.N.R., Deutch A.Y. Microglial pruning of synapses in the prefrontal cortex during adolescence // *Cerebral Cortex*. – 2019. – Vol. 29. – Pp. 1634–1643. – <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy061>
23. Germann M., Brederoo S.G., Sommer I.E.C. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 34 (3). – Pp. 222–227. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000696>
24. Moyer C.E., Shelton M.A., Sweet R.A. Dendritic spine alterations in schizophrenia // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 601. – Pp. 46–53. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.042>
25. Shaw P., Kabani N.J., Lerch J.P. et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (14). – Pp. 3586–3594. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
26. Tau G.Z., Peterson B.S. Normal development of brain circuits // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (1). – Pp. 147–168. – <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
27. Petanjek Z., Judaš M., Šimic G. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108 (32). – Pp. 13281–13286. – <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
28. Kharitonova M., Martin R.E., Gabrieli J.D., Sheridan M.A. Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2013. – Vol. 6. – Pp. 61–71. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>
29. Zhou D., Lebel C., Treit S., Evans A., Beaulieu C. Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 104. – Pp. 138–145. – <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>
30. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22 (3). – Pp. 343–352. – <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
31. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>
8. Radojčić M.R., Pierce M., Hope H. et al. Trends in antipsychotic prescribing to children and adolescents in England: cohort study using 2000–19 primary care data // *Lancet Psychiatry*. – 2023. – Vol. 10 (2). – Pp. 119–128. – [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00404-7)
9. Zito J.M., Pennap D., Safer D.J. Antidepressant use in Medicaid-insured youth: Trends, covariates, and future research needs // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 113. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00113>
10. Mosolov S.N. Problemy psicheskogo zdorov'ja v uslovijah pandemii COVID-19 // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2020. – № 120 (5). – С. 7–15. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517>
11. Wu T., Jia X., Shi H. et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 281. – Pp. 91–98. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.117>
12. Amill-Rosario A., Lee H., Zhang C., dosReis S. Psychotropic prescriptions during the COVID-19 pandemic among U.S. children and adolescents receiving mental health services // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 32 (7). – Pp. 408–414. – <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0037>
13. Winters K.C., Arria A. Adolescent brain development and drugs // *The Prevention Researcher*. – 2011. – Vol. 18 (2). – Pp. 21–24.
14. Smith R.F., McDonald C.G., Bergstrom H.C., Ehlinger D.G., Brielmaier J.M. Adolescent nicotine induces persisting changes in development of neural connectivity // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – Vol. 55. – Pp. 432–443. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.05.019>
15. Dhein S. Different effects of cannabis abuse on adolescent and adult brain // *Pharmacology*. – 2020. – Vol. 105 (11–12). – Pp. 609–617. – <https://doi.org/10.1159/000509377>
16. Singal D., Chateau D., Struck S. et al. In utero antidepressants and neurodevelopmental outcomes in kindergarteners // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145 (5). – Art. e20191157. – <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1157>
17. Suarez E.A., Bateman B.T., Hernández-Díaz S. et al. Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children // *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 182 (11). – Pp. 1149–1160. – <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>
18. Correll C.U., Carlson H.E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2006. – Vol. 45 (7). – Pp. 771–791. – <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000220851.94392.30>
19. Libowitz M.R., Nurmi E.L. The burden of antipsychotic-induced weight gain and metabolic syndrome in children // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12 – Art. 623681. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.623681>
20. Patel P.K., Leatham L.D., Currin D.L., Karlsodt K.H. Adolescent neurodevelopment and vulnerability to psychosis // *Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 89 (2). – Pp. 184–193. – <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.06.028>
21. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F. et al. Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development // *Science*. – 2011. – Vol. 333 (6048). – Pp. 1456–1458. – <https://doi.org/10.1126/science.1202529>
22. Mallya A.P., Wang H.D., Lee H.N.R., Deutch A.Y. Microglial pruning of synapses in the prefrontal cortex during adolescence // *Cerebral Cortex*. – 2019. – Vol. 29. – Pp. 1634–1643. – <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy061>
23. Germann M., Brederoo S.G., Sommer I.E.C. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 34 (3). – Pp. 222–227. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000696>
24. Moyer C.E., Shelton M.A., Sweet R.A. Dendritic spine alterations in schizophrenia // *Neuroscience Letters*. – 2015. – Vol. 601. – Pp. 46–53. – <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.042>
25. Shaw P., Kabani N.J., Lerch J.P. et al. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (14). – Pp. 3586–3594. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
26. Tau G.Z., Peterson B.S. Normal development of brain circuits // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35 (1). – Pp. 147–168. – <https://doi.org/10.1038/npp.2009.115>
27. Petanjek Z., Judaš M., Šimic G. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108 (32). – Pp. 13281–13286. – <https://doi.org/10.1073/pnas.1105108108>
28. Kharitonova M., Martin R.E., Gabrieli J.D., Sheridan M.A. Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2013. – Vol. 6. – Pp. 61–71. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>
29. Zhou D., Lebel C., Treit S., Evans A., Beaulieu C. Accelerated longitudinal cortical thinning in adolescence // *Neuroimage*. – 2015. – Vol. 104. – Pp. 138–145. – <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.005>
30. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nature Neuroscience*. – 2019. – Vol. 22 (3). – Pp. 343–352. – <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>
31. Peters K.Z., Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: Adolescence as a critical period // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2022. – Vol. 16. – Art. 939235. – <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.939235>

32. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
33. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
34. Illiano P., Leo D., Gainetdinov R.R., Pardo M. Early adolescence prefrontal cortex alterations in female rats lacking dopamine transporter // *Biomedicine*. – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 157. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine9020157>
35. Reynolds L.M., Flores C. Mesocorticolimbic dopamine pathways across adolescence: diversity in development // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2021. – Vol. 15. – Art. 735625. – <https://doi.org/10.3389/fnirc.2021.735625>
36. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
37. Cao Z., Ottino-Gonzalez J., Cupertino R.B. et al. Characterizing reward system neural trajectories from adolescence to young adulthood // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2021. – Vol. 52. – Art. 101042. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.101042>
38. Toth B. Differential dopamine dynamics in adolescents and adults // *The Journal of Neuroscience*. – 2022. – Vol. 42 (14). – Pp. 2853–2855. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2492-21.202202022>
39. Pitzer M. The development of monoaminergic neurotransmitter systems in childhood and adolescence // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2019. – Vol. 74. – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1016/j.jidvneu.2019.02.002>
40. Migliarini S., Pacini G., Pelosi B., Lunardi G., Pasqualetti M. Lack of brain serotonin affects postnatal development and serotonergic neuronal circuitry formation // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (10). – Pp. 1106–1118. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.128>
41. Wegeer V., Moll G.H., Bagli M. et al. Persistently increased density of serotonin transporters in the frontal cortex of rats treated with fluoxetine during early juvenile life // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 9 (1). – Pp. 13–24. – <https://doi.org/10.1089/cap.1999.9.13>
42. Bock N., Quentin D.J., Hüther G. et al. Very early treatment with fluoxetine and reboxetine causing long-lasting change of the serotonin but not the noradrenaline transporter in the frontal cortex of rats // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (2). – Pp. 107–112. – <https://doi.org/10.1080/15622970510029731>
43. Badenhorst N.J., Brand L., Harvey B.H., Ellis S.M., Brink C.B. Long-term effects of prepubertal fluoxetine on behaviour and monoaminergic stress response in stress-sensitive rats // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2017. – Vol. 29 (4). – Pp. 222–235. – <https://doi.org/10.1017/neu.2016.53>
44. Ansorge M.S., Zhou M., Lira A., Hen R., Gingrich J.A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // *Science*. – 2004. – Vol. 306 (5697). – Pp. 879–881. – <https://doi.org/10.1126/science.1101678>
45. Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E. Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice // *European Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 19 (2). – Pp. 97–108. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.09.002>
46. Bock N., Gerlach M., Rothenberger A. Postnatal brain development and psychotropic drugs. Effects on animals and animal models of depression and attention-deficit/hyperactivity disorder // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (22). – Pp. 2474–2483. – <https://doi.org/10.2174/138161210791959836>
47. Ansorge M.S., Morelli E., Gingrich J.A. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 199–207. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3973-07.2008>
48. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
49. Bock N., Moll G.H., Wicker M. et al. Early administration of tiapride to young rats without long-lasting changes in the development of the dopaminergic system // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37 (4). – Pp. 163–167. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-827171>
50. Козловский В.П., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – № 55 (1). – С. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
51. Lian J., Deng C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in selected brain regions of male and female adolescent juvenile rats // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 266. – Pp. 317–322. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.030>
52. Barrere-Cain R., Allard P. An understudied dimension: Why age needs to be considered when studying epigenetic-environment interactions // *Epigenetics Insights*. – 2020. – Vol. 13. – Art. 2516865720947014. – <https://doi.org/10.1177/2516865720947014>
53. Andersen S.L., Navalta C.P. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2004. – Vol. 22 (5–6). – Pp. 423–440. – <https://doi.org/10.1016/j.jidvneu.2004.06.002>
32. Suri D., Teixeira C.M., Cagliostro M.K., Mahadevia D., Ansorge M.S. Monoamine-sensitive developmental periods impacting adult emotional and cognitive behaviors // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (1). – Pp. 88–112. – <https://doi.org/10.1038/npp.2014.231>
33. Kraus C., Castrén E., Kasper S., Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2017. – Vol. 77. – Pp. 317–326. – <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
34. Illiano P., Leo D., Gainetdinov R.R., Pardo M. Early adolescence prefrontal cortex alterations in female rats lacking dopamine transporter // *Biomedicine*. – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 157. – <https://doi.org/10.3390/biomedicine9020157>
35. Reynolds L.M., Flores C. Mesocorticolimbic dopamine pathways across adolescence: diversity in development // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2021. – Vol. 15. – Art. 735625. – <https://doi.org/10.3389/fnirc.2021.735625>
36. Zhang Y.Q., Lin W.P., Huang L.P. et al. Dopamine D2 receptor regulates cortical synaptic pruning in rodents // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12 (1). – Art. 6444. – <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26769-9>
37. Cao Z., Ottino-Gonzalez J., Cupertino R.B. et al. Characterizing reward system neural trajectories from adolescence to young adulthood // *Developmental Cognitive Neuroscience*. – 2021. – Vol. 52. – Art. 101042. – <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.101042>
38. Toth B. Differential dopamine dynamics in adolescents and adults // *The Journal of Neuroscience*. – 2022. – Vol. 42 (14). – Pp. 2853–2855. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2492-21.202202022>
39. Pitzer M. The development of monoaminergic neurotransmitter systems in childhood and adolescence // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2019. – Vol. 74. – Pp. 49–55. – <https://doi.org/10.1016/j.jidvneu.2019.02.002>
40. Migliarini S., Pacini G., Pelosi B., Lunardi G., Pasqualetti M. Lack of brain serotonin affects postnatal development and serotonergic neuronal circuitry formation // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 18 (10). – Pp. 1106–1118. – <https://doi.org/10.1038/mp.2012.128>
41. Wegeer V., Moll G.H., Bagli M. et al. Persistently increased density of serotonin transporters in the frontal cortex of rats treated with fluoxetine during early juvenile life // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 1999. – Vol. 9 (1). – Pp. 13–24. – <https://doi.org/10.1089/cap.1999.9.13>
42. Bock N., Quentin D.J., Hüther G. et al. Very early treatment with fluoxetine and reboxetine causing long-lasting change of the serotonin but not the noradrenaline transporter in the frontal cortex of rats // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 6 (2). – Pp. 107–112. – <https://doi.org/10.1080/15622970510029731>
43. Badenhorst N.J., Brand L., Harvey B.H., Ellis S.M., Brink C.B. Long-term effects of prepubertal fluoxetine on behaviour and monoaminergic stress response in stress-sensitive rats // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2017. – Vol. 29 (4). – Pp. 222–235. – <https://doi.org/10.1017/neu.2016.53>
44. Ansorge M.S., Zhou M., Lira A., Hen R., Gingrich J.A. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice // *Science*. – 2004. – Vol. 306 (5697). – Pp. 879–881. – <https://doi.org/10.1126/science.1101678>
45. Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E. Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice // *European Neuropsychopharmacology*. – 2009. – Vol. 19 (2). – Pp. 97–108. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.09.002>
46. Bock N., Gerlach M., Rothenberger A. Postnatal brain development and psychotropic drugs. Effects on animals and animal models of depression and attention-deficit/hyperactivity disorder // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16 (22). – Pp. 2474–2483. – <https://doi.org/10.2174/138161210791959836>
47. Ansorge M.S., Morelli E., Gingrich J.A. Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice // *The Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28 (1). – Pp. 199–207. – <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3973-07.2008>
48. Yu Q., Teixeira C.M., Mahadevia D. et al. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19 (6). – Pp. 688–698. – <https://doi.org/10.1038/mp.2014.10>
49. Bock N., Moll G.H., Wicker M. et al. Early administration of tiapride to young rats without long-lasting changes in the development of the dopaminergic system // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37 (4). – Pp. 163–167. – <https://doi.org/10.1055/s-2004-827171>
50. Козловский В.П., Попов М.Ю., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гетерогенность механизма действия антидепрессантов // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. – 2021. – № 55 (1). – С. 11–17. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-1-11-17>
51. Lian J., Deng C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in selected brain regions of male and female adolescent juvenile rats // *Psychiatry Research*. – 2018. – Vol. 266. – Pp. 317–322. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.030>
52. Barrere-Cain R., Allard P. An understudied dimension: Why age needs to be considered when studying epigenetic-environment interactions // *Epigenetics Insights*. – 2020. – Vol. 13. – Art. 2516865720947014. – <https://doi.org/10.1177/2516865720947014>
53. Andersen S.L., Navalta C.P. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2004. – Vol. 22 (5–6). – Pp. 423–440. – <https://doi.org/10.1016/j.jidvneu.2004.06.002>

54. Singh M.K., Chang K.D. The neural effects of psychotropic medications in children and adolescents // Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. – 2012. – Vol. 21 (4). – Pp. 753–771. – <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.07.010>
55. Lu L., Mills J.A., Li H. et al. Acute neurofunctional effects of escitalopram in pediatric anxiety: A double-blind, placebo-controlled trial // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2021. – Vol. 60 (10). – Pp. 1309–1318. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.11.023>
56. Capitão L.P., Chapman R., Filippini N. et al. Acute neural effects of fluoxetine on emotional regulation in depressed adolescents // Psychological Medicine. – 2023. – Vol. 53 (10). – Pp. 4799–4810. – <https://doi.org/10.1017/S0033291722001805>
57. Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., Odouli R., Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders // Archives of General Psychiatry. – 2011. – Vol. 68 (11). – Pp. 1104–1112. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>
58. de Vries N.K., van der Veere C.N., Reijneveld S.A., Bos A.F. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (5). – Art. e64654. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064654>
59. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // Current Opinion in Psychiatry. – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
60. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // Brain Research Bulletin. – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
54. Singh M.K., Chang K.D. The neural effects of psychotropic medications in children and adolescents // Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. – 2012. – Vol. 21 (4). – Pp. 753–771. – <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.07.010>
55. Lu L., Mills J.A., Li H. et al. Acute neurofunctional effects of escitalopram in pediatric anxiety: A double-blind, placebo-controlled trial // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2021. – Vol. 60 (10). – Pp. 1309–1318. – <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.11.023>
56. Capitão L.P., Chapman R., Filippini N. et al. Acute neural effects of fluoxetine on emotional regulation in depressed adolescents // Psychological Medicine. – 2023. – Vol. 53 (10). – Pp. 4799–4810. – <https://doi.org/10.1017/S0033291722001805>
57. Croen L.A., Grether J.K., Yoshida C.K., Odouli R., Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders // Archives of General Psychiatry. – 2011. – Vol. 68 (11). – Pp. 1104–1112. – <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>
58. de Vries N.K., van der Veere C.N., Reijneveld S.A., Bos A.F. Early neurological outcome of young infants exposed to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: results from the observational SMOK study // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (5). – Art. e64654. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064654>
59. Dawe S., Davis P., Lapworth K., McKetin R. Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users // Current Opinion in Psychiatry. – 2009. – Vol. 22 (3). – Pp. 269–273. – <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32832a1dd4>
60. Salmanzadeh H., Ahmadi-Soleimani S.M., Pachenari N. et al. Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function // Brain Research Bulletin. – 2020. – Vol. 156. – Pp. 105–117. – <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>

Бланк бесплатной подписки на журнал «Современная терапия психических расстройств»					
Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты					
Согласен на персональную обработку данных в соответствии с законом РФ № 152-ФЗ «О защите персональных данных» от 27 июля 2006 г. Дата _____ Подпись _____ Подтвержаю, что я являюсь медицинским работником ☐ Да ☐ Нет					
Заполненные бланки высылайте по адресу: 107076, Москва, ул. Потешная, д. 3, Московский НИИ психиатрии, проф. Мосолову С.Н. или по e-mail: www.psypharma@yandex.ru					