

Е. А. Михайлова, Н. В. Багацька, Д. А. Мітельов, Т. М. Матковська

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНИЙ АСПЕКТ РЕЗИСТЕНТНОЇ ДЕПРЕСІЇ У ПІДЛІТКІВ

I. Mykhailova, N. Bagatska, D. Mitelov, T. Matkovska

CLINICAL AND GENETIC ASPECT OF RESISTANT DEPRESSION IN ADOLESCENTS

Ключові слова: резистентна депресія, підлітки, хромосомні аберації, фактори ризику

Key words: resistant depression, adolescents, chromosomal aberrations, risk factors

В роботі розглянуто та виокремлено психопатологічні симптомокомплекси депресії у підлітків, які є резистентними до терапії: тривожний, obsесивний, поведінковий. Визначено рівень спонтанного та індукованого мутагенезу в лімфоцитах крові хворих підлітків з депресією *in vitro*, який вдвічі переважував рівень хромосомних аберацій після внесення мутагена в культуральну суміш, що свідчить про виражену індивідуальну та групову приховану хромосомну нестабільність хворих на депресію. Визначено константи неефективності терапевтичного втручання у підлітків з депресією (інфантилізм, особистісна тривога, когнітивний складник депресії, nonкомплаєнс, адикції, коморбідність депресії з нервовою анорексією, суїцидальна поведінка, рекурентна депресія, недостатній рівень титрації антидепресивного препарату, неприємні побічні ефекти антидепресантів).

The work considers and distinguishes the psychopathological symptom complexes of depression in adolescents that are resistant to therapy: anxious, obsessive, behavioral. The level of spontaneous and induced mutagenesis in the blood lymphocytes of adolescents with depression was determined *in vitro*, which was twice the level of chromosomal aberrations after introducing a mutagen into the culture mixture, which indicates a pronounced individual and group hidden chromosomal instability of patients with depression. The constants of the lack of effectiveness of therapeutic intervention in adolescents with depression were determined (infantilism, personal anxiety, cognitive component of depression, noncompliance, addictions, comorbidity of depression with anorexia nervosa, suicidal behavior, recurrent depression, insufficient titration of antidepressant medication, unpleasant side effects of antidepressants).

Депресивне порушення, що почалося в дитинстві, є не тільки предиктором високого суїцидального ризику, а й збільшує можливість виникнення депресії та інших психічних розладів в дорослому віці [1—5]. Лікування антидепресантами є основним видом терапевтичного втручання, незалежно від нозологічної належності депресій, що містить у собі весь спектр психічних захворювань. Вибір антидепресивного засобу визначається, насамперед, психопатологічною картиною депресивного розладу. Досить поширеним дотепер є підтверджений клінічним досвідом принцип призначення тих або тих антидепресантів залежно від типу депресії і переважної виразності її основних симптомів [6—9]. Нині на підґрунті моноамінної теорії виокремлено щонайменше 10 різних класів антидепресантів. Незважаючи на те, що і далі домінує біологічний підхід до проблеми депресії і класифікації антидепресантів на ґрунті моноамінної гіпотези, вже накопичено величезний фактичний, але досить суперечливий матеріал про участь моноамінів у патогенезі депресій через брак єдиної концепції про загальні принципи функціонування центральних моноамінергічних механізмів під час формування і розвитку афективної патології. Нейрохімічні дослідження залишаються позбавленими зв'язку з реальною клінічною практикою, тому вони дають змогу лише пояснити доцільність застосування того або того антидепресанту, але не вибрати найбільш адекватний з них для кожного окремого пацієнта [10]. Незважаючи на наявну диференціацію всередині спектра активності різних препаратів, ран-

жованих від лімітованої дії до ширшого спектра, найбільші відмінності між ними виявляються під час оцінювання їхніх побічних ефектів, міцно пов'язаних із преклінічними даними, з онтогенетичним етапом розвитку дитини (періодом статевого дозрівання), високим ризиком суїцидальної поведінки, психічною та соматичною коморбідністю, можливістю і далі проводити підтримувальну терапію препаратом першої допомоги, ефектом ресоціалізації, комплаєнс-ефектом, новими можливостями терапії, вартістю лікування [11—13]. Разом з теоретичним обґрунтуванням поняття «резистентна депресія», в науковій медичній літературі для визначення нечутливості депресивного стану до лікування також вживають терміни «терапевтично резистентна депресія», «медикаментозно резистентна депресія», «медикаментозно стійка депресія», «стійка депресія», «терапевтично стійка депресія», «рефрактерна депресія», «стійка до лікування депресія» тощо [14—17]. Доведено, що до половини пацієнтів підліткового віку потрапляють в групу з досить різномірними станами, які визначають терміном «резистентна депресія». Не розв'язана проблема резистентності до терапії депресивного розладу у підлітків, що зумовлена певними чинниками, як-от фундаментальні характеристики хворобливого процесу (перебіг захворювання, патопластичні чинники, фактор коморбідності), малорезультативна терапія, недостатній комплаєнс, «втрата відповіді» на антидепресивну терапію, брак клінічного ефекту на 2—3 і більше препаратів антидепресивного спектра під час формування стратегії терапевтичного втручання, спадкова навантаженість [15; 16]. Відомий ряд чинників (екологічні,

соціально-демографічні, генетичні, імунологічні, ендокринні тощо), що впливають на формування депресивного розладу та пояснюють патофізіологію захворювання, в патогенез якого залучені поєднання і зв'язок цих чинників [17]. Тобто сумісний вплив факторів навколишнього середовища і спадкових чинників, які діють через імунологічні та ендокринні реакції, ініціює структурні і функціональні зміни в багатьох ділянках мозку, що, в свою чергу, призводить до дисфункції нейрогенезу і нейротрансмісії й надалі виявляється як сукупність симптомів, що являють собою депресію [18].

В терапії психічних захворювань у найповнішому вигляді зосереджені всі сторони організації психіатричної допомоги, лікарського і матеріального забезпечення лікувальних установ, кваліфікації — підготовки лікарів і медичного персоналу [18]. Діагностика та лікування депресивних розладів дитячого віку ускладнюються тим, що класичні відповідні критеріям SADS (The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School) депресивні ознаки часто маскуються іншими коморбідними психічними розладами.

Нині немає єдиної думки про роль генетичних факторів у виникненні депресивних станів [19—24]. На сучасному етапі вивчення особливостей мутагенезу не обмежується оцінкою спонтанного рівня хромосомних порушень, а включає визначення чутливості хромосом соматичних клітин людини до додаткового тестування з мутагенним навантаженням *in vitro*. І саме застосування додаткового хімічного впливу модельних мутагенів (дімеотату, блеоміцину, мітоміцину С), які використовують багато науковців, на лімфоцити периферичної крові (ЛПК) дає змогу оцінити чутливість хромосом *in vitro*. Якщо внаслідок впливу модельних мутагенів реєструється підвищення чутливості хромосом соматичних клітин, то це вказує на наявну приховану хромосомну нестабільність (ПХН) [22]. В свою чергу ПХН відіграє важливу роль на цитогенетичному рівні в дестабілізації геному — феномені, при якому з плином часу в клітинах акумулюються численні зміни, які сприяють переходу стабільного геному нормальних клітин до нестабільного геному, властивого, зокрема, пухлинним клітинам. У попередніх дослідженнях визначалося суттєве підвищення спонтанного та індукованого рівня хромосомних ушкоджень у дітей з депресивним розладом [24; 25]. Водночас виникла нагальна потреба дослідити хромосомну нестабільність у підлітків з депресією, тому що порушення стабільності хромосомного апарату при різній патології може виникати внаслідок впливу різних чинників, зокрема й надзвичайних ситуацій, тому вкрай важливо виявляти осіб високого ризику ще до формування підвищеного рівня хромосомних порушень [21; 22; 26; 27].

Поширення розладів адаптації у підлітків із депресивними розладами, складності їх кваліфікації, лікування і реабілітації, необхідність медико-соціального прогнозу є дуже актуальною проблемою для практичної охорони здоров'я дітей та підлітків [28].

Мета роботи: вивчити ризик формування резистентної депресії у підлітків з урахуванням клінічних, соціальних і біологічних детермінант та моделі терапевтичного втручання.

Обстежено 200 підлітків із депресивними розладами з різними варіантами перебігу захворювання. Дизайн дослідження: клініко-психопатологічний, патопсихологічний (шкала оцінки депресії у дітей Children's Depression Rating Scale-Revised — CDRS-R, патохарактерологічний діагностичний опитувальник А. Є. Личка, шкала Спілбергепа (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) для оцінки особистісної та реактивної тривоги; проєктивні малюнкові тести, тест когнітивного соціального функціонування Люсіна, шкала алекситимії TAC (Торонтська алекситимічна шкала), шкала загального клінічного враження Clinical Global Impression Scale, CGI), методика «Перелік дитячих симптомів» (дитяча (Y-PSC) та батьківська (PSC) версії), генетичний (генеалогічний, компонентний, сегрегаційний, цитогенетичний з мутагенним навантаженням) методи.

Проведено ретроспективний аналіз 200 історій хвороб підлітків із депресивними розладами. Визначено варіанти перебігу та результату афективного розладу з урахуванням клінічних, соціально-психологічних, біологічних детермінант їх формування у взаємозв'язку з факторами організації психіатричної допомоги, медико-психологічної та соціальної реабілітації. Встановлено, що у підлітків із депресією найбільшу інтенсивність (за шкалою CDRS-R) мають симптоми погіршення успішності в школі, труднощі з отриманням задоволення, роздратованість, пригнічений настрій, суїцидальне мислення, хворобливі ідеї, соціальна самоізоляція. У пацієнтів із резистентною депресією достовірно частіше ($p < 0,01$) переважали симптоми, що мають максимальні показники: соціальна самоізоляція (7 балів), хворобливі ідеї (7 балів), пригнічення афекту у вираженні особистості (7 балів), гіпоактивність (7 балів), що характеризує ступінь тяжкості депресії у пацієнтів. На рис. 1 наведено співвідношення клінічних проявів депресії та її резистентної форми у підлітків.

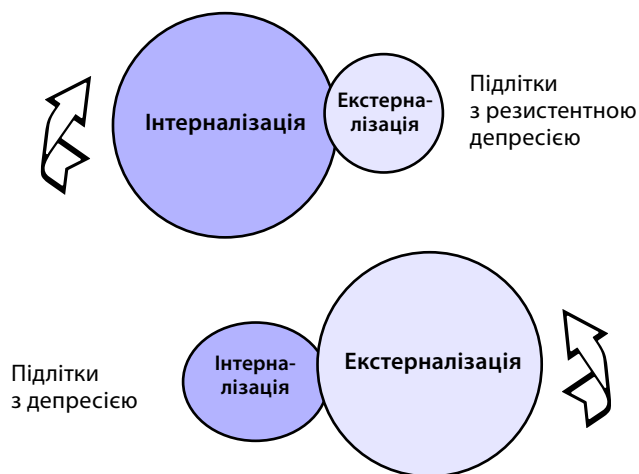


Рис. 1. Співвідношення клінічних проявів депресії та її резистентної форми у підлітків: інтерналізація (депресія та тривога) та екстерналізація (руйнівна поведінка)

За результатами регресивного аналізу встановлено, що тяжкість симптомів інтерналізації більша у підлітків з резистентною депресією ($p < 0,001$) та збільшувалася з посиленням тяжкості депресивних проявів ($p < 0,001$). У таблиці 1 наведені значущі кореляції між клінічними показниками депресивного розладу та резистентної депресії.

Таблиця 1. Значущі кореляції між клінічними показниками депресивного розладу та резистентної депресії

Показник	Кореляція з показниками	Коефіцієнт кореляції
Патологічний варіант поведінкового порушення	анорексія	-0,87
	аутоагресія	-0,86
	адиктивна поведінка	-0,84
Депресія	тривожність	-0,88
	суїцидальна поведінка	0,76
Когнітивна дисфункція	низька самооцінка	-0,87
	високий рівень депресії	0,98
Ангедонія	роздратованість	-0,86
	стомлюваність	0,71
Тривожність	суїцидальна поведінка	-0,65
	адиктивна поведінка	-0,55
Почуття провини	низька самооцінка	-0,65
Агресивність	суїцидальна поведінка	0,61
Суїцидальна поведінка	адиктивна поведінка	0,63
	тривожність	-0,65

Дослідженням встановлено, що серед факторів ризику формування резистентної депресії у підлітків позитивний кореляційний зв'язок мали такі: неуспішність у навчанні ($R = 0,749$), недостатність емоційного зв'язку з близькими ($R = 0,736$), низька самооцінка ($R = 0,802$), інфантілізм ($R = 0,712$), особистісна тривога ($R = 0,674$).

Серед клінічних варіантів резистентної депресії виокремлено тривожний (51,0 %) та поведінковий (42,0 %) і обсессивний (7 %) варіанти. Рівень тяжкості депресивного розладу за шкалою загального клінічного враження (CGI) показує, що у підлітків із резистентною депресією превалюють показники рівня «важкий», що перешкоджає ефективній реабілітації у зв'язку з порушенням соціального та когнітивного функціонування. Визначено частоту фрустрації базових потреб та дезадаптивної компенсації конфлікту у підлітків із резистентною депресією (табл. 2).

Рейтинг факторів ризику неефективної реабілітації та формування резистентної до терапії депресії у підлітків такий: наявність в анамнезі більше двох епізодів депресії, рекурентна депресія (75,5 %), інфантілізм (71,5 %), тяжкий ступінь депресії (72,0 %), спадкова обтяженість депресивними розладами (66,0 %), коморбідність депресії із тривожними

та обсессивними розладами (43,0 %), некомплаєнс (41,2 %), зловживання алкоголем або наркотиками (38,5 %), коморбідність депресії з нервовою анорексією (30,0 %), суїцидальна поведінка (29,0 %).

Отже, виокремлено фактори ризику розвитку резистентної депресії у підлітків, що перешкоджають їх соціальної реінтеграції: коморбідність депресії з нервовою анорексією, когнітивний складник депресії, суїцидальна поведінка, інфантілізм, спадкова обтяженість депресивними розладами, наявність в анамнезі понад два епізоди депресії, рекурентна депресія, некомплаєнс, супутні психічні захворювання, зловживання алкоголем або наркотиками.

Визначено основні компоненти терапевтичної відповіді у підлітків із резистентною депресією: недостатня терапевтична відповідь зі значними залишковими симптомами (менш ніж 50,0 % редукції симптомів депресії за шкалою CDRS-R), немає відповіді на адекватну дозу потенційно ефективних ліків протягом достатнього періоду, неможливість досягнення або підтримання адекватної терапевтичної дози антидепресанту через ідіосинкразію або побічні ефекти. Для всіх прийнятних з погляду доказової медицини методів психотерапії (когнітивно-поведінкової терапії, інтерперсональної, активації поведінки) визначені однакові чотириступеневі критерії резистентності до лікування. Треба наголосити, що добові дози і тривалість терапії без терапевтичної відповіді у пацієнтів із депресією відповідають 1 ступеню. Перебування пацієнтів у стаціонарі становить в середньому 21 добу, що недостатньо для підбору терапії та титрування доз. Надалі пацієнти припиняють приймати антидепресивні препарати і, практично, випадають з поля зору профільних фахівців. Це формує ризик розвитку резистентної депресії, що перешкоджає соціальній адаптації та ефективній реабілітації підлітків.

Таблиця 2. Частота фрустрації базових потреб та дезадаптивної компенсації конфлікту у підлітків із резистентною депресією, %

Показники психологічного стану	Групи хворих із резистентною депресією		
	хлопці, n = 48	дівчата, n = 52	разом, n = 100
Надмірна критичність, скептицизм та зверхність	79,2*	53,8	65,0
Опозиційність, протестні реакції	81,2*	46,2	65,0
Фрустрація потреби в емоційній близькості	87,4**	51,9	60,0
Розчарування, втрата зацікавленості	81,2*	73,1	77,0
Приниження, втрата самоповаги	100,0	100,0	100,0
Фрустрація потреби в самореалізації	33,3	34,6	34,0
Схильність до відсторонення	56,3	53,8	55,0
Соматизація конфлікту	50,0**	23,1	36,0

Примітка: розбіжності вірогідні при: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$

Коли йдеться про резистентність депресії, деякі дослідники можуть мати на увазі депресивні стани із затяжним перебігом унаслідок різних причин, зокрема і нез'ясованих (власне перебіг захворювання, коморбідні стани, недотримання адекватного режиму лікування тощо) або депресивні стани з не-

повною ремісією (збереження резидуальної депресивної симптоматики). Саме тому важливо чітко розуміти термінологію для визначення резистентної депресії. У таблиці 3 наведено основні компоненти терапевтичної відповіді пацієнтів із резистентною депресією.

Таблиця 3. Основні компоненти терапевтичної відповіді підлітків із резистентною депресією

Брак терапевтичної відповіді	Недостатня терапевтична відповідь зі значними залишковими симптомами; потрібна зміна плану лікування (менш ніж 50,0 % редукції симптомів депресії за шкалою CDRS-R)
Терапевтична відповідь	Досить значна; не потребує зміни плану лікування (понад 50 % редукції симптомів депресії за шкалою CDRS-R)
Ремісія	Досягнення практично безсимптомного стану за CDRS-R протягом принаймні двох тижнів поспіль
Одужання	Ремісія протягом 6 місяців поспіль
Відносний опір лікуванню	Немає відповіді на адекватну дозу потенційно ефективних ліків протягом достатнього періоду лікування
Адекватна тривалість лікування	Щонайменше чотири тижні лікування поспіль, коли пацієнт приймав адекватну дозу протягом принаймні трьох тижнів
Непереносимість антидепресанту	Неможливість досягнення або підтримання адекватної терапевтичної дози антидепресанту через ідіосинкразію або побічні ефекти

Генеалогічний аналіз показав, що 38,9 % сімей пробандів із депресивними розладами мали спадкову обтяженість щодо депресії, а 22,1 % сімей — щодо інших психічних захворювань. У хворих підлітків із депресією проведена оцінка хромосомної нестабільності в лімфоцитах периферичної крові на вплив мутагена-провокатора *in vitro*. Визначено, що як до, так і після впливу мітоміцину С на ЛПК усі хворі мали різні структурні порушення хромосом. Спонтанний рівень хромосомних порушень в інтактних культурах підлітків з депресією становив 8,3 на 100 метафазних пластинок, а після впливу мітоміцином С він підвищувався вдвічі (до 17,5 на 100 метафазних пластинок). Частота аберацій хроматидного типу збільшилася у 1,5 раза, хромосомного типу — в 2,6 разів (рис. 2).

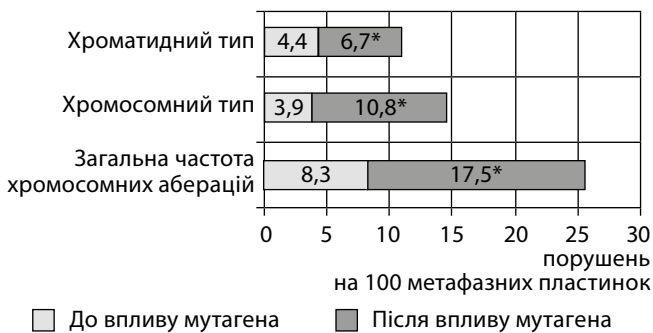


Рис. 2. Рівень хромосомних аберацій в інтактних та індукованих мітоміцином С лімфоцитах крові хворих на депресію, %

Примітка: * — відмінності достовірні при $p < 0,001$

Як до впливу мутагена на ЛПК хворих, так і після, серед аберацій хроматидного типу переважали одиночні ацентричні фрагменти, серед аберацій хромосомного типу — парні ацентричні фрагменти та дицентричні хромосоми (табл. 2)

Таблиця 4. Частота хромосомних аберацій в лімфоцитах крові підлітків із депресією до і після мутагенного навантаження мітоміцином С на ЛПК

Типи аберацій	До мутагена		Після мутагена	
	N	$M \pm m, \%$	N	$M \pm m, \%$
Одиночні ацентричні фрагменти	106	$4,4 \pm 0,4^*$	160	$6,7 \pm 0,5^*$
Парні ацентричні фрагменти	87	$3,6 \pm 0,4^*$	218	$9,1 \pm 0,6^*$
Дицентричні хромосоми	6	$0,25 \pm 0,1^*$	33	$1,4 \pm 0,2^*$
Хроматидно-ізохроматидні обміни	2	$0,08 \pm 0,06$	8	$0,3 \pm 0,1$

Примітка. Показники наведено у форматі: N — абсолютна кількість; відносна кількість: ($M \pm m$), %, де: M — середня арифметична, m — похибка середньої арифметичної; * — відмінності достовірні при $p < 0,001$

Аналіз індивідуальних частот чутливості лімфоцитів крові хворих на депресію до кластогенної дії мутагена-провокатора показав, що рівень аберацій хромосом до впливу мітоміцином С *in vitro* був у межах від 3,0 до 21,0 на 100 метафазних пластинок, а після мутагенного навантаження — від 9,0 до 23,0 на 100 метафазних пластинок (рис. 3).

Відомо, що не в усіх осіб є залежність між індивідуальними значеннями спонтанного мутагенезу і величиною індивідуальної радіочутливості ЛПК *in vitro* (Ryabchenko N., Domina E., 2014).

Серед обстежених підлітків з депресією лише 8,3 % хворих (2 з 24) з високим рівнем спонтанного мутагенезу (11,0 та 9,0 на 100 метафазних пластинок) не мали підвищеної чутливості лімфоцитів крові до впливу мутагена *in vitro* (9,0; 9,0 на 100 метафазних пластинок), що може вказувати на існування генотипів, що сприяють і є протективними до впливу різних мутагенів.

Частота аберацій хромосом, %

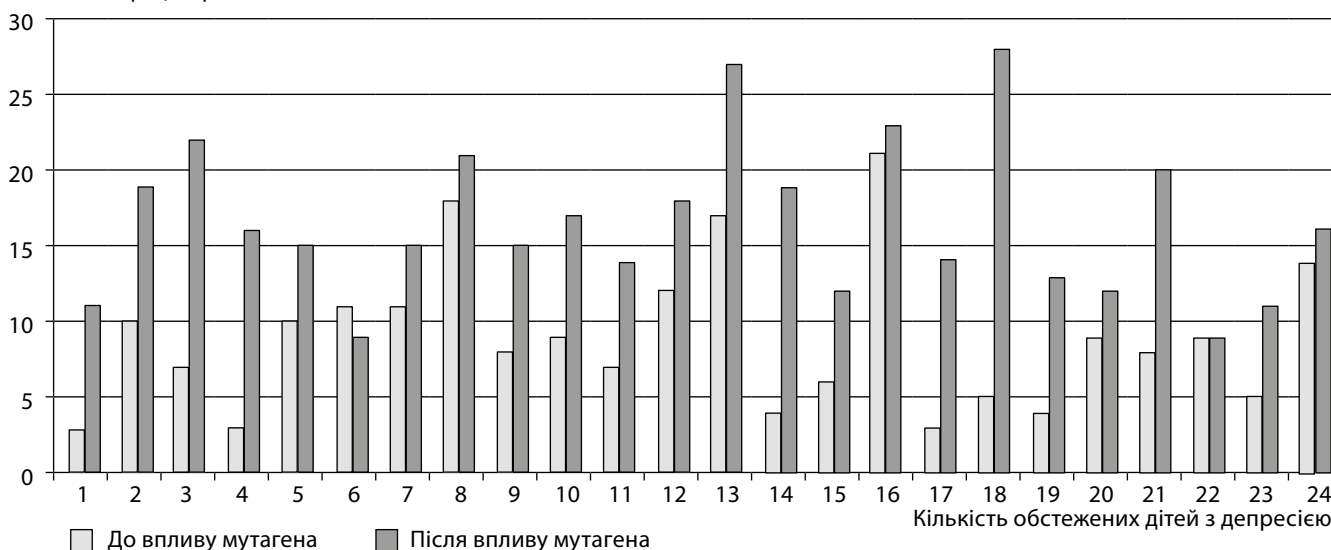


Рис. 3. Індивідуальні частоти чутливості лімфоцитів крові хворих на депресію до кластогенної дії мутагена-пророкатора, %

З огляду на високий рівень хромосомних ушкоджень в лімфоцитах крові хворих, ми дослідили коефіцієнт прихованої хромосомної нестабільності ($K_{ПХН}$) для гіперчутливих осіб. Встановлено, що цитогенетичний ефект, індукований мітоміцином С, у 46,0 % хворих перевищує середньогруповий рівень хромосомних аберацій і відповідає рівню більше одиниці; а у 54,0 % хворих $K_{ПХН} < 1$. Отже, після тестування з мутагеним навантаженням на ЛПК реєструвалося суттєве підвищення як загального, так і індивідуального рівня аберацій хромосом в лімфоцитах крові у 22 з 24 хворих підлітків. Тобто, індивідуальна чутливість хромосом соматичних клітин до додаткового мутагенного навантаження *in vitro* не залежала від статі та впливу мутагенних факторів середовища і є генетично детермінованою.

Кількість аберацій до впливу мітоміцину С на лімфоцити крові хворих хлопців (8,8 на 100 метафаз) та дівчат (9,1 на 100 метафаз) була майже однаковою. Діапазон індивідуальних значень був від 3,0 до 18,0 у хлопців. В обох групах обстежених підлітків визначали аберації хроматидного і хромосомного типу. Не викликає сумніву, що однією з важливих причин дестабілізації геному є зміни у роботі підтримання стабільності геному, тобто цілої групи РНК-редагуючих білків AID/APOBEC, які пригнічують експансію ретроелементів, що можуть спричинити формування психічних розладів.

Визначено рівень спонтанного та індукованого мутагенезу в лімфоцитах крові хворих з депресією *in vitro*, який вдвічі перевищував рівень хромосомних аберацій після внесення мутагена в культуральну суміш, що свідчить про виражену індивідуальну та групову приховану хромосомну нестабільність хворих на депресію. З огляду на отримані дані, перед фахівцями постає питання про контроль за станом хромосомного апарату підлітків із депресією, адже клітини, що містять хромосомні порушення, мають

високі шанси онкогенної трансформації або призвести до безпліддя у дорослому житті.

Отже, виокремлено психопатологічні симптомокомплекси депресії, які є резистентними до терапії: тривожний, obsesивний, поведінковий. Визначено рівень спонтанного та індукованого мутагенезу в лімфоцитах крові хворих з депресією *in vitro*, який вдвічі перевищував рівень хромосомних аберацій після внесення мутагена в культуральну суміш, що свідчить про виражену індивідуальну та групову приховану хромосомну нестабільність на депресію. Виокремлено психологічні константи неефективності терапевтичного втручання у підлітків з депресією (інфантилізм, особистісна тривога, nonкомплаєнс, адикції, патологічні типи сімейної адаптації). Визначено ризик розвитку резистентної депресії у підлітків в контексті терапевтичного втручання: недостатній рівень титрації антидепресивного препарату, неприємні побічні ефекти антидепресантів, nonкомплаєнс.

Список літератури

1. Угрин Д. Подходы к диагностике и лечению депрессии у детей и подростков в Великобритании // *НейроNEWS: психоневрология та нейропсихіатрія*. 2008. № 3-1. URL: <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2008/3-1/article-116/podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu-depressii-u-detey-i-podrostkov-velikobritanii#gsc.tab=0>.
2. Zemlan F. P. Depression and antidepressant therapy: Receptor dynamics / F. P. Zemlan, D. L. Garver // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1990. No. 14. P. 503—523.
3. Мазаева Н. А. Нозоспецифические и половозрастные особенности депрессий у подростков / Н. А. Мазаева, Н. Е. Кравченко // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018. № 2. С. 18—23.
4. Касимова Л. Н. Влияние социальных и средовых факторов на распространенность депрессивных расстройств у подростков 10—18 лет / Л. Н. Касимова, Ю. Е. Катерная // *Неврологический вестник*. 2015. Т. 47, № 4. С. 48—51.
5. Михайлова Е. А. Клініко-біологічний аспект депресивного розладу поведінки у підлітків // *Вісник проблем біології та медицини*. 2020. Вип. 1 (155). С. 337—341. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-337-341.

6. Марценковский И. А. Применение конвульсофина и атипичных антипсихотиков для терапии биполярного аффективного расстройства у подростков // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2006. № 2. С. 6. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2567>.

7. Михайлова Е. А. Особенности течения депрессивных расстройств у детей и подростков с неврологическими расстройствами / Е. А. Михайлова, Т. Н. Матковская, Д. А. Мителев // *Український вісник психоневрології*. 2019. Т. 27, вип. 3 (100). С. 84—88. URL: <https://uvnprn.com.ua/upload/iblock/18d/18de65b7a4247a9d132788fa3761df6.pdf>.

8. Депрессивні розлади поведінки у дітей та підлітків : монографія / [Михайлова Е. А., Міхановська Н. Г., Матковська Т. М., Мительов Д. А.] Харків : Дім реклами, 2021. 650 с.

9. Mykhailova Ie. Model of medical and psychological support for adolescents with depressive behaviour / Ie. Mykhailova, D. Mitelov, T. Matkovska // *European Psychiatry*. 2021. Vol. 64. S. 629. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.1672.

10. Mykhailova Ie. Risk prediction of depressive disorders progression an adolescents / Ie. Mykhailova, T. Matkovska, D. Mitelov // 19th World Congress of Psychiatry (WCP 2019). Lisbon, 2019. P. 2411.

11. Клінічний, психологічний, генетичний, нейрогормональний та соціальний прогноз депресивного розладу у підлітків / Е. А. Михайлова, Н. В. Багацька, Т. М. Матковська [та ін.] // *Вісник проблем біології та медицини*. 2019. Вип. 2, Т. 1 (150). С. 163—167. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-163-167.

12. Михайлова Е. А. Психосоціальне втручання при депресії у дітей шкільного віку: фокус — порушені форми поведінки / Е. А. Михайлова, Т. М. Матковська, Д. А. Мительов. Харків : Дім реклами, 2020. 66 с.

13. Михайлова Е. Современные реалии диагностики, терапии и профилактики депрессивного расстройства поведения у подростков // *Охорона здоров'я дітей та підлітків*. 2020. № 1. С. 31—36. URL: <http://journal.iozdp.org.ua/index.php/ua/article/view/66/56>.

14. Model of therapeutic intervention in anorexia nervosa of adolescents with depressive behavioral disorders / [Mykhailova E., Mitelov D., Matkovska T., Mayorov O.] // *European Psychiatry*. 2021. Vol. 64 (1). P. 225. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.601.

15. Hetrick S. E. Where to go from here? An exploratory meta-analysis of the most promising approaches to depression prevention programs for children and adolescents / S. E. Hetrick, G. R. Cox, S. N. Merry // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015. Vol. 12, No. 5. P. 4758—4795. DOI: 10.3390/ijerph120504758.

16. Herane-Vives A. Elevated fingernail cortisol levels in major depressive episode / A. Herane-Vives, S. Fischer, V. de Angel // *J. Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 88. P. 17—23. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.026. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29153629.

17. Mykhailova Ie. Clinical phenomenology of depressive behavior disorders in adolescents: diagnosis, therapy, prevention // *World Science*. 2020. No. 9 (61). DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7276.

18. World Health Organization (WHO). Психическое здоровье подростков. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>.

19. Dean J. The neurobiology of depression: an integrated view / J. Dean, M. Keshavan // *Asian J. Psychiatr*. 2017. Vol. 27. P. 101—111. DOI: 10.1016/j.ajp.2017.01.025.

20. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects / [Mahar I., Vambico F. R., Mechawar N., Nobrega J. N.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. Vol. 38. P. 173—192. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009.

21. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор / Т. В. Платонкина, Боговин Л. В., Наумов Д. Е.,

Овсянкин А. И. // *Бюл. физиологии и патологии дыхания*. 2018. Вып. 68. С. 96—106. DOI: 10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141.

22. Shadrina M. Genetics Factors in Major Depression Disease / M. Shadrina, E. A. Bondarenko, P. A. Slominsky // *Front Psychiatry*. 2018. Vol. 9. P. 334. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00334.

23. FKBP5 Moderates the Association between Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Neonatal Brain Morphology / C. Wang, M. Shen, B. Guillaume [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43 (3). P. 564—570. DOI: 10.1038/npp.2017.232.

24. Генетика психических заболеваний: роль ретротранспозиции и РНК-редактирующих белков AID/APOBEC: обзор литературы / С. В. Тоцаков, И. Н. Доминова, Е. А. Бражкина [и др.] // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2013. № 5 (80). С. 13—17.

25. Багацька Н. В. Генетичні особливості депресивних розладів поведінки у підлітків // *Охорона здоров'я дітей та підлітків : зб. наук. пр.* 2019. № 1. С. 15—17. DOI: URL: <http://journal.iozdp.org.ua/index.php/ua/article/view/2>.

26. Багацкая Н. В. Цитогенетические особенности у подростков с депрессией с отягощенным семейным анамнезом по психическим расстройствам // *European scientific discussions: The 6th International scientific and practical conference*. Rome, Italy, 2021. P. 30—35. URL: <https://sci-conf.com.ua/vi-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-europeian-scientific-discussions-25-27-aprelya-2021-goda-rim-italiya-arhiv/>.

27. Bagatska N. V. Features of the chromosomal apparatus in adolescents with depressive behavioral disorders. *Global academics // International Journal of Advance Researches*. 2019. No. 5(6). P. 44—49. *International Journal of Advance Researches*. 2019. No. 5(6). P. 44—49.

28. Марценковский Д. І., Марценковский І. А. Депресія у дітей та підлітків унаслідок психологічної травмизації / Д. І. Марценковский, І. А. Марценковский // *Міжнародний неврологічний журнал*. 2021. № 17(4). С. 31—39. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/50896>.

References

1. Ugrin D. Podhody' k diagnostike i lecheniyu depressii u detej i podrostkov v Velikobritanii. *NejroNEWS: psixonevrologiya ta nejropsixiatriya*. 2008. No. 3-1. <https://neuronews.com.ua/ru/archive/2008/3-1/article-116/podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu-depressii-u-detey-i-podrostkov-v-velikobritanii#gsc.tab=0>. (In Russian).

2. Zemlan F. P., Garver D. L. Depression and antidepressant therapy: Receptor dynamics. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 1990. No. 14. P. 503—523.

3. Mazaeva N. A., Kravchenko N. E. Nozospetsificheskie i polovozrastnye osobennosti depressii u podrostkov [The nosospecific and age-sex dependent peculiarities of adolescent depressions]. *Sovremennaya terapiya v psixiatrii i nevrologii*. 2018. No. 2. S. 18—23. (In Russian).

4. Kasimova L. N., Katernaya YU. E. Vliyanie social'ny'x i sredovy'x faktorov na rasprostranennost' depressivny'x rasstrojstv u podrostkov 10—18 let. *Nevrologicheskij vestnik*. 2015. T. 47, No. 4. S. 48—51. (In Russian).

5. Mykhailova E. A. Kliniko-biologichnyi aspekt depresyvnogo rozladu povedinky u pidlitkiv. *Visn. probl. biologii ta medytyny*. 2020. Vyp. 1 (155). S. 337—341. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-337-341.

6. Marcenkovskij I. A. Primenenie konvul'sofina i atipichny'x antipsixotikov dlya terapii bipolyarnogo affektivnogo rasstrojstva u podrostkov. *Mizhnarodnyi nevrologichnyi zhurnal*. 2006. No. 2. S. 6. <http://www.mif-ua.com/archive/article/2567>. (In Russian).

7. Mixajlova E. A., Matkovskaya T. N., Mitelev D. A. Osobennosti techeniya depressivny'x rasstrojstv u detej i podrostkov

s neurologicheskimi rasstrojstvami. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*. 2019. T. 27, vyp. 3 (100). S. 84—88. <https://uvnvn.com.ua/upload/iblock/18d/18dea65b7a4247a9d132788fa3761df6.pdf>. (In Russian).

8. Depresyivni rozlady povedinky u ditei ta pidlitkiv : monohrafiia / [Mykhailova E. A., Mikhanovska N. H., Matkovska T. M., Mitelov D. A.]. Kharkiv : Dim reklamy, 2021. 650 s. (In Ukrainian).

9. Mykhailova, I., Mitelov, D., Matkovska, T., Mayorov, O., & Mikhanovska, N. (2021). Model of medical and psychological support for adolescents with depressive behavior. *European Psychiatry*, 64(S1), S629-S629. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.1672.

10. Mykhailova Ie., Matkovska T., Mitelov D. Risk prediction of depressive disorders progression an adolescents. *19th WCP Congress of psychiatry*. Lisbon, 2019. P. 2411.

11. Mykhailova Ie. A., Bahatska N. V., Matkovska T. M. ta in. Klinichni, psyholohichni, henetychni, neurohormonalnyi ta sotsialnyi prohnoz depresyivnoho rozladu u pidlitkiv. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*. 2019. Vyp. 2, T. 1 (150). S. 163—167. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-163-167. (In Ukrainian).

12. Mykhailova Ie. A., Matkovska T. M., Mitelov D. ta in. *Psykhosotsialne vtruchannia pry depresii u ditei shkilnoho viku: fokus — porusheni formy povedinky*. Kharkiv : Dim reklamy, 2020. 66 s. (In Ukrainian).

13. Mykhailova Ie. Sovremenny'e realii diagnostiki, terapii i profilaktiki depressivnogo rasstrojstva povedeniya u podrostkov. *Oxorona zdorov'ya ditei ta pidlitkiv*. 2020. No. 1. S. 31—36. URL: <http://journal.iozdp.org.ua/index.php/ua/article/view/66/56>. (In Russian).

14. Mykhailova, Ie., Mitelov, D., Matkovska, T., & Mayorov, O. (2021). Model of therapeutic intervention in anorexia nervosa of adolescents with depressive behavioral disorders. *European Psychiatry*, 64(S1), S225. doi: 10.1192/j.eurpsy.2021.601.

15. Hetrick SE, Cox GR, Merry SN. Where to go from here? An exploratory meta-analysis of the most promising approaches to depression prevention programs for children and adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Apr 30;12(5):4758-95. doi: 10.3390/ijerph120504758. PMID: 25941844; PMCID: PMC4454938.

16. Herane-Vives A, Fischer S, de Angel V, Wise T, Cheung E, Chua KC, Arnone D, Young AH, Cleare AJ. Elevated fingernail cortisol levels in major depressive episodes. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Feb;88:17-23. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.10.026. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29153629.

17. Mykhailova Ie. (2020) Clinical Phenomenology of Depressive Behavior Disorder in Adolescents: Diagnosis, Therapy, Prevention. *World Science*. 9(61). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122020/7276.

18. World Health Organization (WHO). *Psixicheskoe zdorov'e podrostkov*. 2020. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/adolescent-mental-health>. (In Russian).

19. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017 Jun;27:101-111. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28558878.

20. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:173-92. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.009. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24300695.

21. Platonkina T. V., Bogovin L. V., Naumov D. E., Ovsyankin A. I. Geneticheskie issledovaniya depressivny'x rasstrojstv: obzor. *Byul. fiziologii i patologi dy'xaniya*. 2018. Vy'p. 68. S. 96 — 106. DOI: 10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141. (In Russian).

22. Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front Psychiatry*. 2018 Jul 23;9:334. doi: 10.3389/fpsy.2018.00334. PMID: 30083112; PMCID: PMC6065213.

23. Wang C, Shen M, Guillaume B, Chong YS, Chen H, Fortier MV, Meaney MJ, Qiu A. FKBP5 Moderates the Association between Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Neonatal Brain Morphology. *Neuropsychopharmacology*. 2018 Feb;43(3):564-570. doi: 10.1038/npp.2017.232. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28975925; PMCID: PMC5770768.

24. Toshhakov S. V., Dominova I. N., Brazhkina E. A. i dr. Genetika psixicheskix zabolevanij: rol' retrotranspozicii i RNK-redaktiruyushhix belkov AID/APOBEC: obzor literatury'. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii*. 2013. No. 5 (80). S. 13-17. (In Russian).

25. Bahatska N. V. Henetychni osoblyvosti depresyivnykh rozladiv povedinky u pidlitkiv. *Okhorona zdorov'ya ditei ta pidlitkiv: zb. nauk. pr.* 2019. No. 1. S. 15—17. URL: <http://journal.iozdp.org.ua/index.php/ua/article/view/2>. (In Ukrainian).

26. Bagaczskaya N. V. Citogeneticheskie osobennosti u podrostkov s depressiej s otyagoshhenny'm semejn'y'm anamnezom po psixicheskim rasstrojstvam. *European scientific discussions: The 6th International scientific and practical conference*. Rome, Italy, 2021. P. 30—35. <https://sci-conf.com.ua/vi-mezhdunarodnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-european-scientific-discussions-25-27-aprelya-2021-goda-rim-italiya-arhiv/>. (In Russian).

27. Bagatska N. V. Features of the chromosomal apparatus in adolescents with depressive behavioral disorders. *Global academics. International Journal of Advance Researches*. 2019. N 5(6). P. 44 —49.

28. Martsenkovskiy D. I., Martsenkovskiy I. A. Depresia u ditei ta pidlitkiv unaslidok psyholohichnoi travmatyzatsii. *Mizhnarodnyi nevrolohichniy zhurnal*. 2021. No. 17(4). S. 31—39. <http://www.mif-ua.com/archive/article/50896>. (In Ukrainian).

Надійшла до редакції 6.03.2023

Відомості про авторів:

МИХАЙЛОВА Емілія Аурелівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділення психіатрії*; e-mail: emiliam2013@ukr.net

БАГАЦЬКА Наталія Василівна, доктор біологічних наук, професор, завідувачка лабораторії медичної генетики*; e-mail: nv_bagatska@ukr.net

МІТЕЛЬОВ Дмитро Анатолійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення психіатрії*; e-mail: docdim2000@ukr.net

МАТКОВСЬКА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділення психіатрії*; e-mail: 2396366@gmail.com

* — Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about authors:

MYKHAILOVA Emiliia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry**; e-mail: emiliam2013@ukr.net

BAGATSKA Natalia, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Medical Genetics **; e-mail: nv_bagatska@ukr.net

MITELOV Dmytro, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Psychiatry**; e-mail: docdim2000@ukr.net

MATKOVSKA Tetiana, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Psychiatry**; e-mail: 2396366@gmail.com

** — of the State Institution "Institute for Children and Adolescents Health Care at the National Academy of Medical Sciences", Kharkiv, Ukraine