

Материнская депрессия: моделирование и поиск путей направленной фармакологической коррекции



Дубынин В.А.¹

Биологи и физиологи изучают проблемы семьи и материнства, как и психологи, неврологи, психиатры. Наблюдаемые нарушения родительского поведения обычно именуют «материнской депрессией», хотя «отцовская депрессия» тоже существует. По данным американских исследователей около 10% пап испытывают послеродовую депрессию, так что с этой сферой все очень непросто. Наша группа на биологическом факультете МГУ неко-

торое время назад начала изучать материнскую депрессию. История данных работ связана с тем, что мы исследовали эффекты так называемых бета-казоморфинов — опиоидных пептидов, вставленных внутрь казеинов. В некоторых случаях эти фрагменты очень уместны (например, усиливают детскую привязанность), но порой они работают как патогенетический фактор и, в частности, могут серьезно подавлять материнское поведение. Так возник наш интерес к изучению моделей материнской депрессии на экспериментальных животных.

Актуальность проблемы очевидна, поскольку после рождения ребенка почти у каждой седьмой женщины возникают депрессивные симптомы. Причем у каждой седьмой на уровне явно выраженной патологии, а отдельные проявления регистрируются почти у половины матерей. Известны социальные и медико-биологические факторы риска. Это, прежде всего, хронический стресс во время беременности, низкий вес ребенка, низкий уровень образования (последний в два раза увеличивает вероятность послеродовой депрессии). Важнейшим фактором является так называемая гормональная абстиненция. То есть организм мамы, который приспособился к некоему гормональному статусу во время беременности, вдруг меняется (родился ребенок, пошли совсем другие гормоны), и это тоже фактор развития депрессии. Наконец, если имеется депрессия в анамнезе, то вероятность материнской депрессии в разы возрастает.

Соответственно, опасность послеродовой депрессии (PPD — postpartum depression) весьма велика. Проблема в том, что женщины часто вообще об-

¹ Дубынин В.А. — д.б.н., профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

этом не задумываются, недооценивают и считаются, что это само собой разумеется. Еще хуже, если женщина начинает себя обвинять, говорить «я плохая мать, раз со мной это случилось». А на самом деле нужно осознавать, что здесь порой биология, физиология нашего собственного мозга создает ловушки и проблемы, которые, как и случае «обычной» депрессии, нуждаются в фармакотерапии, в психотерапевтической помощи, и, конечно, в поддержке семьи, близких. Особая опасность состоит в том, что проявления PPD распространяются не только на маму, но и на ребенка. Женщина и новорожденный, как единая система, в статусе послеродовой депрессии функционируют из рук вон плохо. И, соответственно, это может отозваться отставленными изменениями в поведении ребенка.

Что касается самой мамы, то здесь регистрируется масса опасных симптомов (вплоть до суицидальных мыслей), которые опять-таки отягощают ситуацию в семье. Все это нужно отдельно осознавать, дифференцировать, детектировать, а биологи и физиологи обязаны создать модели PPD на животных, которые позволяли бы искать механизмы этой патологии, пытаться найти специфические пути фармакологической коррекции. Дело в том, что стандартные антидепрессанты в данной ситуации не очень подходят. Они проникают в молоко, а прекращать кормление грудью из-за послеродовой депрессии — это тоже не выход. Собственно,

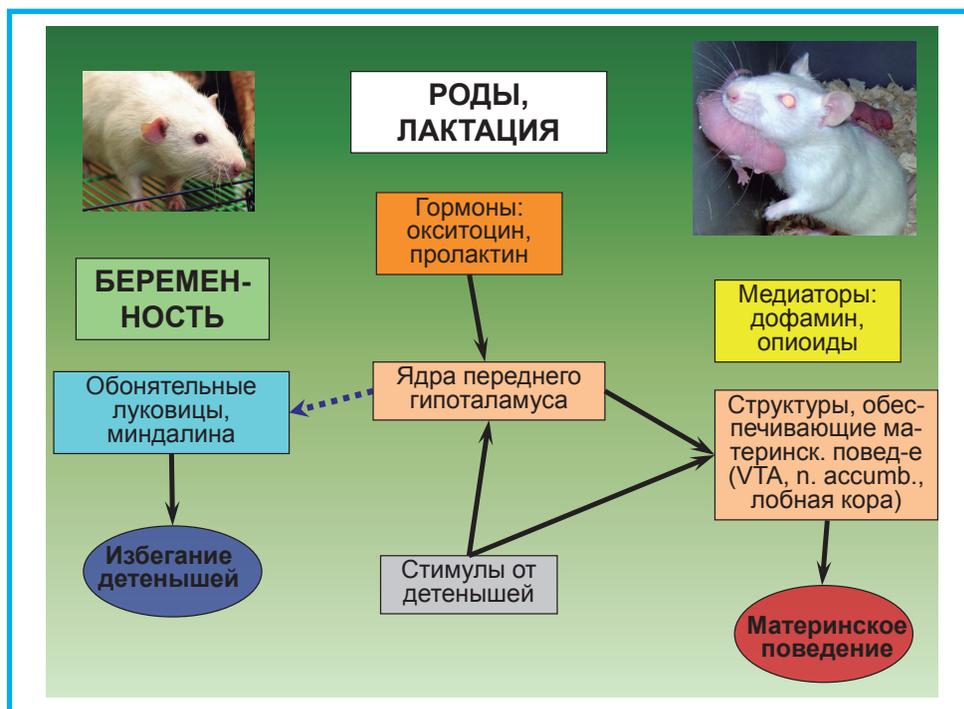


Рис. 1. Структуры головного мозга, отвечающие за запуск материнского поведения. Пунктирной стрелкой показано тормозное действие на обонятельные центры

поэтому и возникли задачи, которые мы стали решать на классическом экспериментальном объекте – белой крысе.

У крыс достаточно сложное материнское поведение, его механизмы неплохо изучены. Мы знаем, что отвечает за включение родительских реакций, прежде всего, передний гипоталамус (рис. 1), который, получив гормональные стимулы и сенсорные сигналы от детенышей (их специфический внешний вид, звуки, запахи), запускает материнскую программу. Это, конечно, чрезвычайно непростая задача. Представьте себе: жила-была белая крыса, и вдруг из нее вывалились эти розовые комочки. И как теперь? Какой переворот должен произойти у нее в мозге, потому что, оказывается, это не еда, этого не нужно бояться, за этим нужно ухаживать, вылизывать, строить гнездо, защищать. И это просто колоссальное переформатирование всей нервной деятельности.

Что-то подобное случается и с мозгом человека, хотя, конечно, нам облегчает путь наша общественная и социальная структура. Ведь мы все-таки сенситизируемся к детенышам, знаем от родителей, благодаря предварительному индивидуальному опыту, как надо поступать с младенцами. Игра в куклы, на самом деле, выполняет очень значимую роль предварительной настройки мозга человека на то, что нужно, и как нужно общаться с детенышами. Кстати, у белых крыс есть аналогия игры в куклы. Крысы-подростки «допускаются» к новорожденным, и тогда оказывается, что 30–35-дневный крысенок, он охотно берет совсем маленького крысенка, вылизывает его, носит. А мама даже особо не препятствует этому, хотя, конечно, внимательно наблюдает.

На рис. 1 показаны те структуры, которые отвечают за реализацию материнского поведения. Это, прежде всего, передний гипоталамус, на который действуют гормоны. Ключевую роль здесь играют окситоцин и пролактин. А дальше разворачивается отчасти стандартная, но отчасти – уникальная цепь реакций, которая включает в себя, в частности, центры положительных эмоций, то есть *nucleus accumbens*, вентральную тегментальную область, задействует такие медиаторы, как дофамин, эндорфины, поскольку материнское поведение приносит радость. На этом фоне мозг оказывается мощно вовлечен в родительскую заботу, он интенсивно формирует навыки по все более эффективному взаимодействию с детенышами. И человеческое поведение, и поведение белой крысы показывают, что с первыми родами, порой, бывают проблемы, а со вторыми этих проблем уже гораздо меньше. Моделируя PPD, мы видим, что после первых родов, если были какие-то предварительные негативные воздействия на организм самки, материнское поведение часто нарушается, а если есть уже опыт ухода за новорожденными, то тогда так просто эту систему не «пробьешь».

Экспериментируя на белых крысах, мы разработали и валидизировали методику по измерению параметров их материнского поведения (рис. 2). В центр круглой арены диаметром 80 см («открытое поле») мы помещали



Рис. 2. Методика ежедневного тестирования материнского поведения белых крыс (общая длительность – 6 минут)

чашку Петри с тремя крысятами и наблюдали, как самка к ним подходит, переносит в более безопасное место, ближе к стенке арены. Количество подходов и переносов за две минуты тестирования, латентные периоды этих реакций и дают количественную оценку уровня родительской мотивации. При этом тестирование проводилось в течение трех дней, и регистрировалась, кроме того, динамика обучения. То есть крыса, которая впервые попадает в открытое поле, поначалу опасается в этой арене как-то себя проявлять, поскольку крысы – это же норные животные, и выходить, скажем, в центр открытого пространства им страшно. Но очень быстро крыса понимает, что в центре арены ее детеныши, а это гораздо важнее (материнская мотивация побеждает пассивно-оборонительную). И, соответственно, мы видим, как в течение трех дней нарастает количество выходов в центр, подходов к детенышам, то есть идет обучение на базе материнской мотивации.

Итак, в нашем эксперименте крыса две минуты имела возможность переносить детенышей при красном свете, то есть в относительно спокойной обстановке; затем еще 2 минуты – при ярком свете, то есть в условиях существенно более мощного стресса. При этом, казалось бы, она должна бросить детенышей и затаиться. Однако обнаружилось, что стресс не подавляет, а усиливает материнскую мотивацию, которая проявляет

себя еще мощнее, чем при красном свете: мама начинает быстрее подходить к детенышам, быстрее их переносить, то есть проявляется то, что еще академик А.А. Ухтомский называл принципом доминанты (рис. 3).

Благодаря итоговой большой численности объединенной контрольной группы мы смогли провести детальный статистический анализ экспериментальной ситуации. Точнее, был проведен корреляционный факторный анализ, в итоге чего стало понятно, как разные параметры материнского поведения при трех последовательных днях тестирования перераспределяются в разные совокупности. Например, фактор страха перестает влиять на родительскую мотивацию (материалы опубликованы в 2014 году в J. Neuroscience and Neuroengineering).

На медиаторном уровне в реализации материнского поведения ключевую роль играют дофамин и эндорфины. И, работая с нашей моделью материнского поведения, мы использовали различные антагонисты дофаминовых рецепторов – относительно неспецифический, но применяемый в клинике галоперидол, а также специфические D1 и D2 антагонисты (рис. 4). В итоге как D1, так и D2-блокаторы показали себя, как мощные факторы, серьезно повреждающие родительское поведения и способные вносить вклад в развитие материнской депрессии.

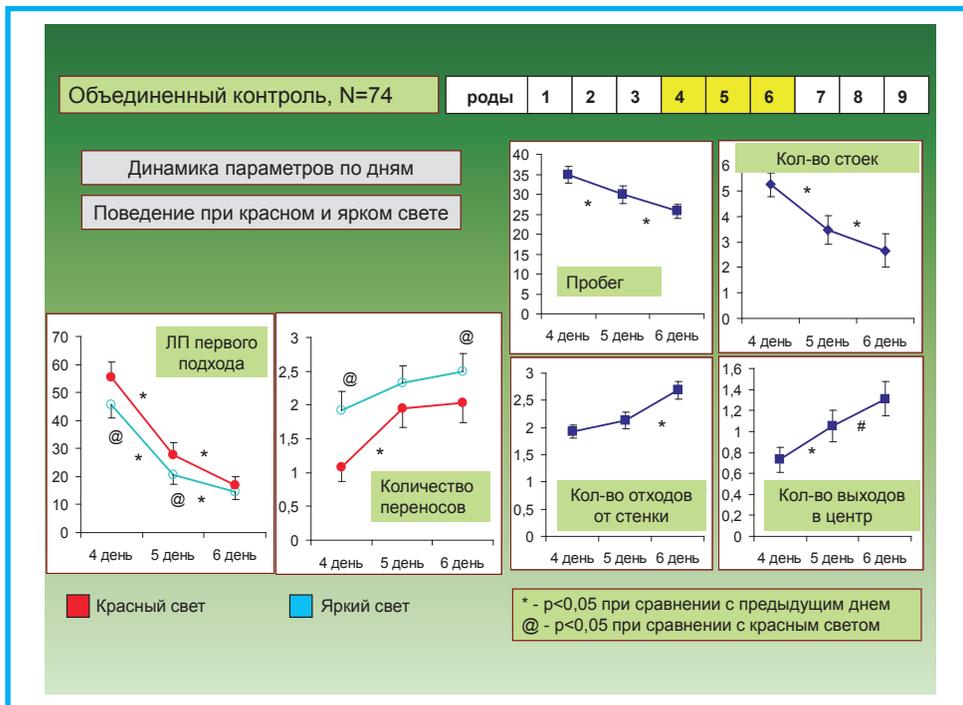


Рис. 3. Динамика параметров материнского поведения (латентного периода первого подхода к детенышам и количества переносов), а также параметров поведения в «открытом поле» по дням эксперимента для условий красной и яркой освещенности

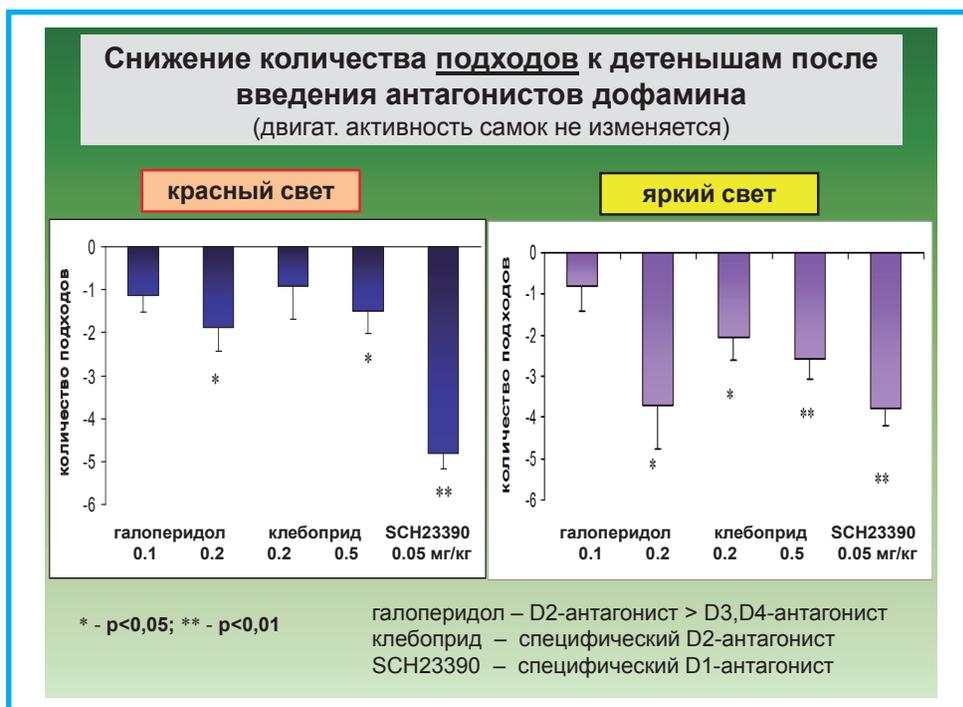


Рис. 4. Влияние однократной инъекции низких доз антагонистов рецепторов дофамина на количество подходов к детенышам у самок белых крыс

В качестве генетической модели PPD мы использовали крыс линии WAG/Rij (Нидерланды), которая, исходно была разработана для изучения абсансной эпилепсии. Позже у этих животных обнаружили еще и постоянное такое депрессивное состояние, а мы впервые показали, данное состояние сопровождается родительской депрессией. То есть количество подходов к детенышам, их переносов и так далее у крыс линии WAG/Rij значительно уменьшено (рис. 5), и данных животных действительно можно рассматривать как генетическую модель нарушения родительского поведения.

Часть материалов наших работ обобщена в небольшой таблице (рис. 6). Помимо генетической модели (крысы WAG/Rij) и хронического воздействия на дофаминовую систему, мы использовали пренатальное введение вальпроевой кислоты, а это общепринятая модель аутизма на животных. Соответственно, при однократном введении самке в середине беременности высокой дозы вальпроата натрия (600 мг/кг) у детенышей наблюдается ухудшение социального взаимодействия, а когда самки становятся мамами, то у них выявляется заметное нарушение материнских реакций (рис. 6).

Особый раздел нашей работы – оценка влияния на опиоидную систему мозга крыс с точки зрения управления материнской мотивацией. Начались эти исследования еще в нулевые годы, когда можно было на базе

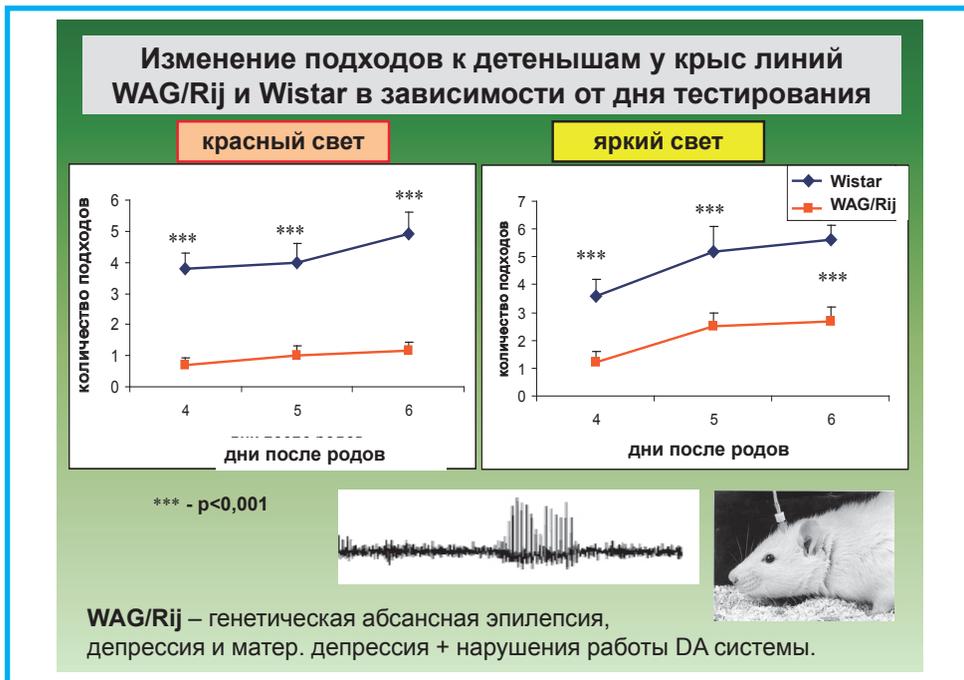


Рис. 5. Параметры материнского поведения крыс линии WAG/Rij (генетическая модель PPD)

Модели нарушения материнского поведения

	Двигательная активность	Материнские реакции, красный свет		Материнские реакции, яркий свет	
		Пассивные	Активные	Пассивные	Активные
Самки линии WAG/Rij	↑↑	↓	↓		
Пренатальное воздействие вальпроата (600 мг/кг)	↑	↓↓	↓↓		↓↓
Хроническое введение SCH 23390 (0,025 мг/кг)				↓	
Хроническое введение клебоприда (0,2 мг/кг)	↑		↓	↓	↓

Рис. 6. Последствия различных фармакологических воздействий на самок крыс линии Wistar в сравнении с контролем, а также с крысами линии WAG/Rij. Пассивные материнские реакции = подходы к детенышам; активные материнские реакции = переносы детенышей

ННЦ наркологии вводить крысам морфин и смотреть эффекты (сейчас это вообще невозможно). Кроме морфина мы использовали уже упомянутые опиоидные фрагменты бета-казеинов молока, и показали, что они действительно подавляют материнскую мотивацию (рис. 7).

На этом фоне введение налоксона, антагониста опиоидных рецепторов, показало способность снимать негативные эффекты активации опиоидной системы. Более того, сам по себе налоксон оказался способен усиливать материнскую мотивацию, причем, даже при введении интраназально (рис. 8). А нужно сказать, мы на кафедре физиологии человека и животных с большой симпатией относимся к интраназальному введению, потому что оно неинвазивно, а также нередко позволяет «по короткому пути» доставить препараты в мозг. Такое введение имеет большое клинические перспективы, его очень просто использовать, и действительно капли в нос и спреи применяются все шире. И вот оказалось, что интраназальное введение налоксона в дозах, которые не влияют на болевую чувствительность и, тем более, на двигательную активность, способно усиливать материнскую мотивацию. На наш взгляд, это очень интересный факт, который, очень хотелось бы надеяться, привлечет внимание клиницистов.

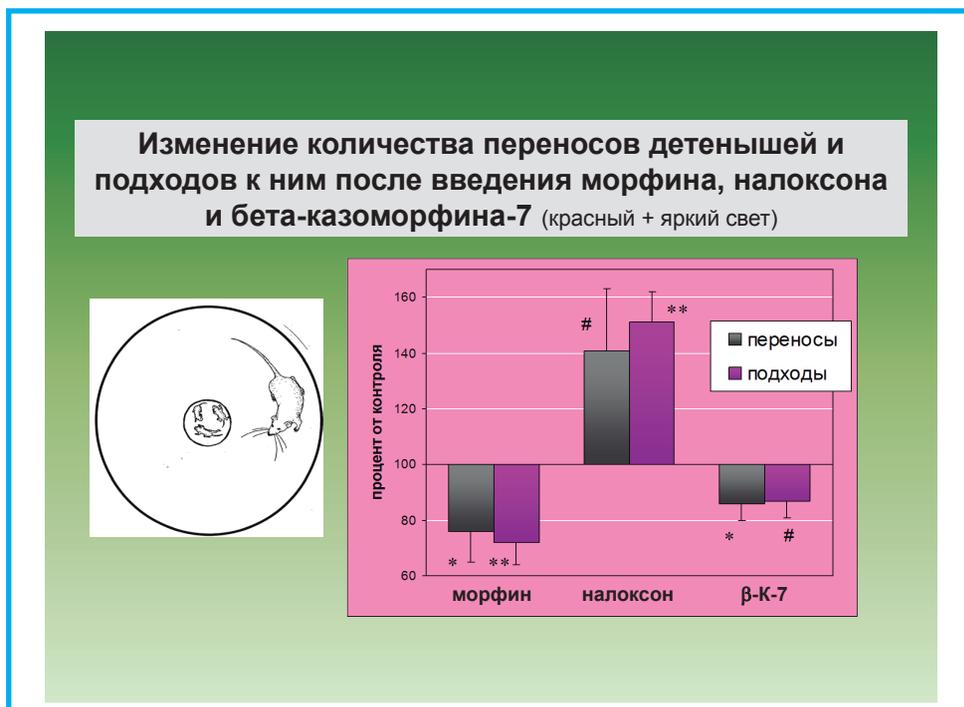


Рис. 7. Изменение параметров материнского поведения у кормящих самок крыс, получивших внутрибрюшинные инъекции морфина (1 мг/кг), налоксона (5 мг/кг) и бета-казоморфина-7 (5 мг/кг). По оси Y – процент от контроля (тестирование тех же самок после введения растворителя)

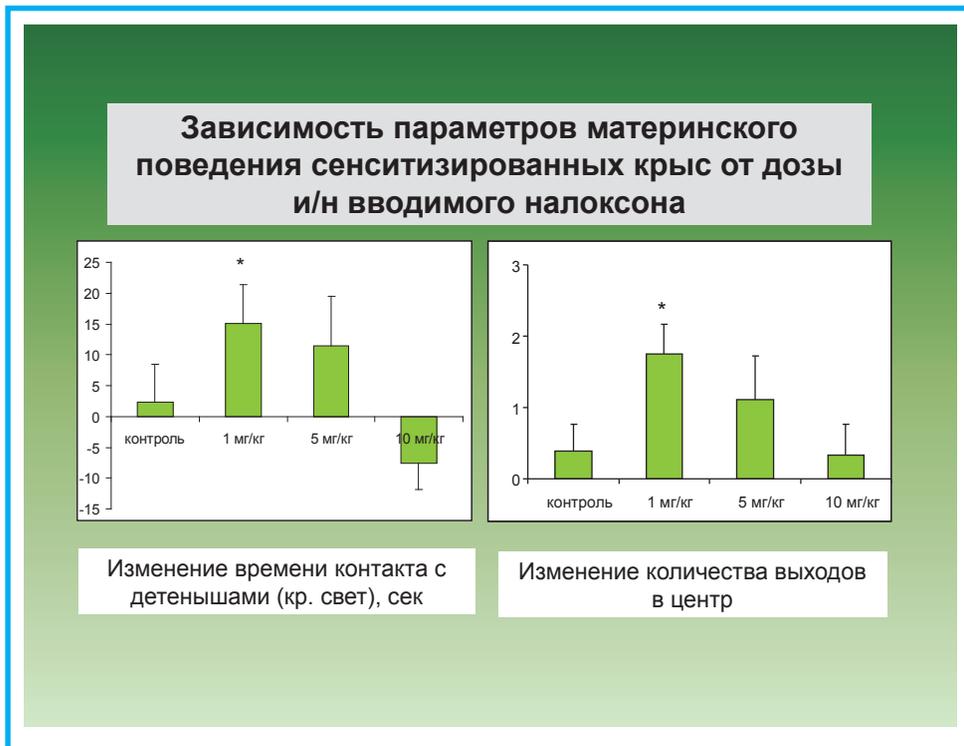


Рис. 8. Изменение параметров материнского поведения сенситизированных крысятами нерожавших самок крыс, получивших интраназально налоксон в различных дозах. Нулевой уровень по оси Y – величина показателя после завершения сенситизации, но до введения препарата.

Сейчас мы продолжаем исследовать воздействие на разные модели материнского поведения L-ДОФА, бромокриптина – это вещества, которые активируют дофаминовую систему. В планах, если получим соответствующий грант, дальнейшее изучение пептидных препаратов, прежде всего, аналогов вазопрессина и окситоцина – то есть тех пептидов, которые играют ключевую роль вообще в формировании привязанностей, и в частности материнско-детской привязанности. Некоторые предварительные данные по аналогам вазопрессина у нас уже получены, но хотелось бы, конечно, взяться за окситоцин, потому что именно окситоцин сейчас рассматривается, как главный медиатор любви, привязанности, установления близости. По итогам работы и при поддержке РФФИ у нас вышла монография «Нейробиология и нейрофармакология материнского поведения» (http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_1920023).