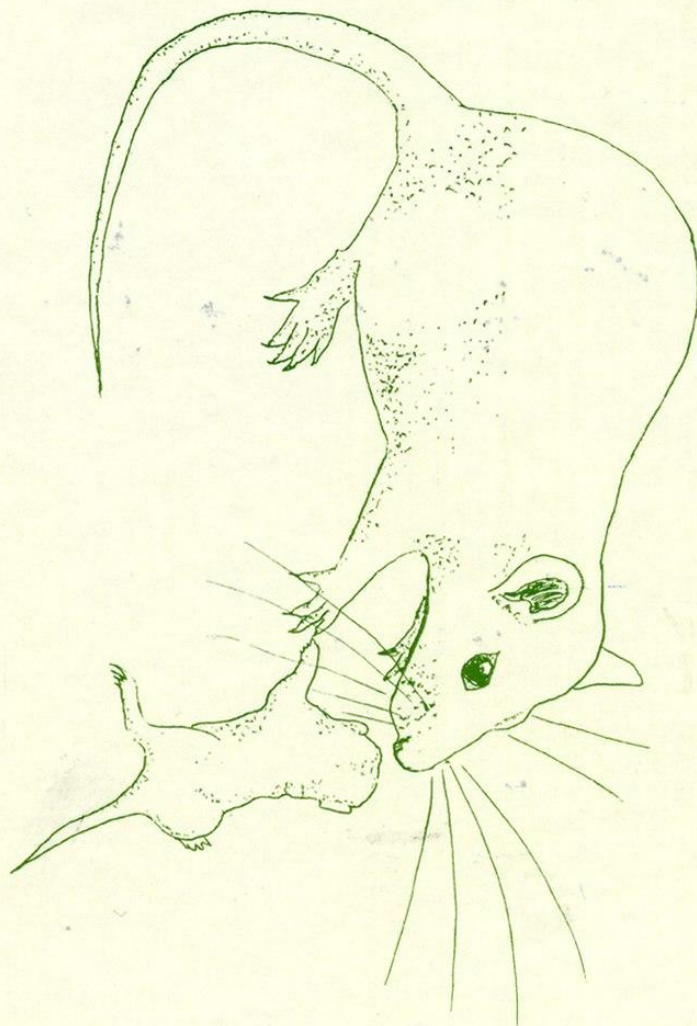


**В.А. Дубынин, Ю.В. Добрякова,
К.К. Танаева**

**Нейробиология и
нейрофармакология
МАТЕРИНСКОГО ПОВЕДЕНИЯ**



**В.А. Дубынин, Ю.В. Добрякова,
К.К. Танаева**

Нейробиология и нейрофармакология МАТЕРИНСКОГО ПОВЕДЕНИЯ

**Товарищество научных изданий КМК
Москва ❖ 2014**

Введение

Несмотря на огромную биологическую и социальную значимость, особенности материнского поведения изучаются существенно меньше, чем тревожность, депрессивность, способность к обучению. Между тем, информация о характеристиках материнской (родительской) мотивации важна как для понимания общей структуры поведения человека и животных, так и для решения ряда прикладных задач, прежде всего, поиска путей коррекции послеродовой депрессии и других нарушений материнско-детского взаимодействия. Таким образом, необходимость дальнейшего изучения физиологической основы материнской мотивации, причин ее нарушений, а также разработка специфичных методов коррекции не вызывает сомнений.

Самым распространенным способом изучения материнской мотивации у грызунов является постоянное или периодическое наблюдение в условиях домашней клетки (Rosenblatt, 1967; Bosch et al., 2008; Afonso et al., 2009). Регистрируемый при этом комплекс родительских реакций обычно разделяют на активные и пассивные проявления (Lonstein et al., 2002). К первой группе относят строительство гнезда, переносы и вылизывания детенышей, а ко второй — кормление или нахождение в тесном контакте с новорожденными. Другой вариант тестирования подразумевает помещение самки с детенышами в новую обстановку, чаще всего эти методы включают элементы обучения и позволяют выявить подкрепляющую ценность потомства и выраженность материнской мотивации (Lee et al., 2000; Lavi-Avnon et al., 2008; Wansaw et al., 2008). В нашей лаборатории используется оригинальный метод оценки материнского поведения крыс с использованием arenas открытого поля, что позволяет проводить экспресс-тестирование его особенностей.

С одной стороны, необходимо разрабатывать общие модели нейробиологических нарушений, имеющие высокую ассоциацию с клиническими состояниями. А с точки зрения фундаментального интереса полезными будут более узкие изменения мозговой деятельности, не приводящие к проявлению всего комплекса симптомов заболевания, а селективно вызывающие угнетение материнского поведения.

Работ, описывающих способы активации родительских реакций, совсем немного. В целом же остается большое количество препаратов, влияющих на поведение животных, потенциально способных модулировать и материнскую мотивацию. Препараты пептидной природы представляются нам особенно перспективными в этом отношении, поскольку в этом случае эффективные дозы и побочные эффекты терапии минимальны.

Основной целью наших многолетних исследований стала разработка и анализ различных по механизмам и проявлениям моделей нарушений материнской мотивации у крыс. Для этого на предварительном этапе проведено детальное описание и интерпретация показателей материнского поведения в «открытом поле». Кроме того, продолжен поиск пептидных и непептидных соединений, потенциально активирующих родительские реакции. В нашей работе последовательно решались следующие задачи:

- изучить динамику и взаимосвязь параметров материнского поведения в ходе повторного тестирования в «открытом поле»;
- оценить специфику нарушений материнских реакций при введении кормящим самкам антагонистов рецепторов дофамина с разной рецепторной селективностью (фармакологические модели послеродовой депрессии);
- описать особенности проявлений материнской мотивации у крыс линии WAG/Rij (генетическая модель послеродовой депрессии);
- выяснить выраженность и направленность отставленных изменений родительских реакций потомства после введения беременным самкам высокой дозы вальпроевой кислоты (модель пренатальной патологии);
- оценить способность опиоидного антагониста налоксона регулировать родительские реакции, а также корректировать отклонения материнской мотивации, вызванные введением дофаминовых антагонистов;
- определить влияние на уровень материнской мотивации препаратов разной природы: β -казоморфина, бромокриптина, L-ДОФА, АВП и его синтетического аналога, N-концевого фрагмента ноцицептина и его аналога.

Успешное решение этих задач позволило нам создать экспериментальные модели послеродовой депрессии и открыло возможности для

отработки потенциальных способов коррекции этого заболевания. Кроме того, проведенные исследования вносят существенный вклад в развитие представлений о механизмах формирования и реализации материнской мотивации.

Монография состоит из 10 основных глав, первая из которых представляет собой исчерпывающий обзор современных литературных данных о проблеме послеродовой депрессии, а также нейробиологии материнской мотивации. Затем мы обсуждаем различные подходы к моделированию материнской депрессии и подробно разбираем особенности реакций самок при использовании разработанного нами методологического подхода. Две главы посвящены роли опиоидной системы и особенно нашим исследованиям эффектов опиоидного антагониста налоксона. Главы 5–7 описывают дофаминергические механизмы формирования материнского поведения, важный вклад в понимание которых внесли наши эксперименты. Кроме этого, в отдельных разделах работы обсуждаются созданные нами модели послеродовой депрессии с использованием самок линии WAG/Rij и с пренатальным воздействием вальпроевой кислоты. Наконец, в заключительной главе авторы анализируют подходы к терапии материнской депрессии и делятся результатами собственных работ в этом направлении.

Мы надеемся, что наши исследования смогут как вдохновить ученых на изучение этой важной и интересной области нейрофизиологии, так и привлечь внимание общества и медиков к проблеме послеродовой депрессии.

Авторы искренне благодарят всех коллег, помогавшим советом и делом в реализации исследований материнского поведения. Это, в первую очередь, научные сотрудники кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова Н.Г. Левицкая, О.Г. Воскресенская, Н.Ю. Сарычева; заведующий кафедрой, профессор А.А. Каменский; бывшая аспирантка кафедры Ю.А. Ивлева, в значительной части реализовавшая экспериментальные серии по оценке эффектов опиоидной системы. Мы искренне признательны академику Н.Ф. Мясоедову (Институт молекулярной генетики РАН), И.Ю. Шамакиной (ННЦ наркологии Минздрава РФ), К.Ю. Саркисовой (Институт ВНД и нейрофизиологии РАН), О.Ю. Соколову (НЦ психического здоровья РАМН), Н.А. Крупиной (НИИ общей патологии и патологической физиологии РАМН), И.И. Полетаевой и А.Н. Иноземцеву (кафедра ВНД биологического факультета МГУ).

В течение многих лет работы по изучению материнско-детского взаимодействия экспериментальных животных поддерживаются Российским фондом фундаментальных исследований (гранты №№ 02-04-48561, 05-04-49761, 08-04-01386, 12-07-00756), за что авторы выражают РФФИ глубокую благодарность.

Список основных сокращений

АВП — аргинин-вазопрессин
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ЛП — латентный период
МПО — медиальная преоптическая область
ОСВ — околотоводопроводное серое вещество
ЦНС — центральная нервная система
BNST — bed nucleus of stria terminalis
CPP — conditioned place preference
EPDS — Edinburg postpartum depression scale
FSL — Flinders sensitive line
L-ДОФА — L-дигидроксифенилаланин
NAcc — nucleus accumbens
PDSS — postpartum depression skinning scale
PPD — Postpartum depression
PVN — paraventricular nucleus
SHR — spontaneously hypertensive rats
VP — ventral pallidum
VTA — ventral tegmental area

1. Послеродовая депрессия: клинические проявления и нейроанатомия

Материнскую или послеродовую депрессию (postpartum depression, PPD) выделяют из группы депрессивных нарушений психики как отдельное заболевание в основном по критерию времени — эта патология развивается в период до одного года после рождения ребенка. По данным, полученным в разных исследованиях, подобное состояние регистрируется у 10–15% женщин (LaCoursiere et al., 2010; Horowitz et al., 2011; Miyake et al., 2011), а иногда указываются и более широкие границы встречаемости. Во многих случаях PPD является продолжением расстройств, исходно имевшихся у женщины, а также возникших во время беременности (Wisner et al., 2010), однако далее мы будем рассматривать особенности материнской депрессии, возникающей именно после родов.

Высокая частота PPD в обществе противоречит расхожему мнению о деторождении как панацее от расстройств настроения и нарушений психики. Кроме того, депрессивно-подобные симптомы в околородовой период нередко воспринимаются молодой матерью и ее окружением как незначимое явление, которое впоследствии пройдет само собой. С этими и некоторыми другими причинами связана слабая степень изученности материнской депрессии, особенно в странах с более низким уровнем жизни. Люди часто не отдают себе отчет о необходимости врачебной помощи в подобной ситуации.

Молодая мать, затрачивающая огромные силы на уход за ребенком, нередко практически не заботится о собственном психическом состоянии. При развитии депрессии это чревато нарушениями питания, невниманием к медицинским предписаниям по уходу за собой и новорожденным. Показано, что женщины, страдающие послеродовой депрессией, часто неадекватно оценивают эмоциональные реакции собственного ребенка, особенно негативные (Stein et al., 2010).

Кроме этого, к основным симптомам PPD относят

- постоянную усталость, нарушения сна и аппетита;

- состояние глубокой печали и опустошенности, «эмоциональной тупости»;
- частый плач;
- отстранение от семьи, друзей, ранее приятных занятий;
- сильную озабоченность и беспокойство о ребенке, страх навредить ему, либо, наоборот, отсутствие интереса к новорожденному;
- мысли о самоубийстве (Stevens, 2010).

Подобное состояние нередко сопровождается ростом потребления табака, алкоголя и наркотиков, а также крайне отрицательно сказывается на атмосфере в семье (Fishnell, 2010).

Помимо нарушения психического здоровья женщины послеродовая депрессия может привести и к некоторым физическим расстройствам, например к частым головным болям, сбоям менструального цикла. Заболеванию могут сопутствовать и другие соматические проявления — головокружение, тошнота, озноб и т.п. Вместе с нарушением настроения и общего морального благополучия эти симптомы оказывают значительное влияние на качество жизни женщины и повышают риск появления более серьезных проблем со здоровьем в дальнейшем.

Чрезвычайно важным следствием материнской депрессии является то, что нарушение взаимодействия между матерью и ребенком может привести к отставленным отклонениям в его физическом, умственном и эмоциональном развитии. Обнаружено, что материнская депрессия является фактором риска в отношении психопатологий потомства, в частности, депрессивности, расстройств внимания, повышенной возбудимости (Ayissi et al., 2007; Calvarino et al., 2010; Tompson et al., 2010). Авторы исследований, проведенных на экспериментальных животных, связывают подобный эффект с нарушением развития гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси путем тканеспецифичного влияния на экспрессию генов (Weaver et al., 2006; Kurata et al., 2009).

Имеются данные по связи PPD со снижением количества баллов по шкале Апгара и нарушением сна у детей в возрасте 12 месяцев (Pinheiro et al., 2011), а также с более низкими значениями IQ в возрасте 14–15 лет (Fishnell, 2010). Однако результатов долгосрочных исследований диады «мать в депрессивном состоянии ↔ ребенок» не так много, и итоги их разнятся. Например, Grote с соавт. (2010), изучая связь депрессии у матери и развития ребенка до двух лет по данным европейских клиник, не выявили достоверного влияния PPD на массу тела и прочие антропоме-

трические показатели. Авторы предполагают, что корреляция этих признаков в работах других авторов связана с проведением исследований в странах с низким уровнем жизни, когда наличие у матери депрессии является компонентом более широкого комплекса неблагоприятных воздействий. Однако в любом случае очевидно, что грамотная терапия заболевания матери будет оказывать благоприятное влияние на развитие ребенка.

Кроме наличия эпизодов депрессии или иных психиатрических расстройств в анамнезе, исследования выявили группы риска с более высокой встречаемостью PPD. К ним относятся роженицы подросткового возраста, матери-одиночки, безработные женщины, случаи незапланированной беременности или тяжелого ее протекания, нарушения питания (Lanzi et al., 2009; Micali et al., 2011). Повышенный уровень стресса во время беременности, жестокость в семье также негативно сказывается на психологическом состоянии молодой матери.

Кроме того, свою роль играет количество детей в семье, уровень социальной поддержки и взаимоотношения с друзьями и родственниками, особенно характер отношений с отцом ребенка (Akinciğil et al., 2010); значимое влияние оказывает наличие никотиновой или иной зависимости (Ryan et al., 2005). Даже в развитых странах послеродовая депрессия чаще диагностируется у иммигрировавших женщин (Канада) (Mizskurka et al., 2010). Обнаруживается связь выраженности PPD и с условиями работы матери — обеспеченностью декретным отпуском, возможностью варьировать график занятости в зависимости от режима ухода за ребенком и т.д. (Cooklin et al., 2011). Кроме того, к факторам, провоцирующим PPD, можно отнести физическое состояние женщины после родов — наличие швов, усталость, трудности с туалетом, принятием пищи, отсутствие комфорта в палате. Молодые матери, которые боятся потерять тонкость талии, переживают за состояние фигуры, болезненно воспринимают появление обвисшего живота, волнуются, что им не удастся восстановить прежние формы. Показано, что на формирование послеродовой депрессии может влиять наличие лишнего веса во время беременности (LaCoursiere et al., 2010). Кроме того, происходит смена социальной роли, прежние интересы и занятия отходят на второй план, уступая место роли хранительницы домашнего очага и реализации родительской мотивации. Часто в послеродовой период женщина находится в состоянии своего рода социальной и информационной изоляции, поскольку основную массу усилий и времени нужно посвятить новорож-

денному. Очевидно, что непосредственное участие и поддержка со стороны близких могут облегчить ее состояние и предотвратить либо ослабить развитие PPD.

В комплексных исследованиях распространенности послеродовой депрессии у человека многократно показано влияние тяжелых стрессовых ситуаций во время беременности и после родов на риск развития заболевания. Например, более чем на 10% выросла частота депрессии у женщин, подвергшихся воздействию урагана Катрина, прошедшему по юго-востоку США в августе 2005 г. (Xiong et al., 2010). Показан повышенный риск материнской депрессии у женщин, так или иначе затронутых событиями 11 сентября 2001 г. в Нью-Йорке (Gershoff et al., 2010). Среди стрессорных факторов, влияющих на развитие PPD, называют гибель любимого человека, развод, потерю работы (Robertson et al., 2004). Саму беременность и роды можно расценивать как состояние физического и психологического стресса для женщины, особенно в случае каких-либо осложнений.

В некоторых исследованиях авторы прослеживают связь риска развития послеродовой депрессии с диетой женщины, например, с поступлением в организм достаточного количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот или морепродуктов (Levant, 2011; Miyake et al., 2011). Скорее всего, эти факторы следует рассматривать как часть более широкого комплекса условий. Известно, что разнообразный полноценный рацион благоприятно сказывается на течении беременности в целом и, следовательно, у женщины не появляется дополнительных поводов для беспокойства.

Основной особенностью материнской депрессии с точки зрения лекарственной терапии является то, что пациентка лактирует, а, следовательно, существенная часть принимаемого препарата попадет в молоко и к ребенку. Давно показано (Whalley et al., 1981), что галоперидол, вводимый матери, достигает младенца — при приеме препарата в дозе 5 мг дважды в день его концентрация в крови матери составляла до 40 мкг/л, в молоке — до 23 мкг/л. То есть в данной ситуации актуален поиск селективных фармакологических способов коррекции заболевания, оказывающих минимальное влияние на ребенка, а также развитие немедикаментозных вариантов лечения. Очевидно, что для эффективного поиска препаратов против послеродовой депрессии и нарушений родительского поведения необходимо иметь представление о специфических механизмах формирования материнской мотивации.

Основываясь на лабораторных исследованиях, проведенных в последние десятилетия, можно заключить, что за разные составляющие родительского поведения ответственны разные области ЦНС. Вместе с тем, все они взаимосвязаны и образуют целостную систему, обеспечивающую гибкий контроль и регуляцию поведения кормящих матерей (см. рис. 1).

За инициацию и поддержание материнского поведения у крыс ответственны, в первую очередь, медиальная преоптическая область гипоталамуса (МПО) и прилежащее ядро прозрачной перегородки (nucleus accumbens, NAcc, относится к базальным ганглиям больших полушарий). В обзоре Numan (2007) указывается, что МПО вместе с расположенным рядом с ней bed nucleus of stria terminalis (BNST) облегчает реакцию самок на стимулы, исходящие от новорожденных. Происходит это на фоне выделяющихся в ходе беременности, сразу после родов и при кормлении гормонов (пролактина, эстрадиола, окситоцина). Важную роль МПО и BNST подтверждают данные о том, что их разрушение приводит к пол-

ному или частичному торможению материнских реакций (Numan et al., 1977; Li et al., 1994; Lee et al., 2000; Numan et al., 2003; Pereira et al., 2009).

По-видимому, описанные области мозга не только специфически активируют материнское поведение, но и подавляют опосредованные миндалиной и околоводопроводным серым веществом конкурирующие мотивационные состояния, вызывающие избегание детенышей во время беременности (негативная реакция на запах новорожденных) (Brunton et al., 2008).

Numan с соавт. (2009) показано, что МПО посылает глутаматергические эфференты к такой структуре, как вентральная тегментальная область (ventral tegmental area, VTA). Дофаминергические проекции VTA идут, в свою очередь, к прилежащему ядру (NAcc) (см. рис. 1). Прилежащее ядро проецируется в вентральный паллидум (VP), связанный с передними ядрами таламуса. Таламус совместно с фронтальной корой обеспечивает связь между материнской мотивацией и движением, запуская непосредственную реализацию поведенческих программ.

Итак, зная нейроанатомические основы материнской мотивации, мы можем предполагать различные механизмы ее нарушения. Во-первых, одной из возможных причин может быть физическое повреждение одной или нескольких структур мозга, например, МПО или NAcc. Эта ситуация вряд ли может характеризовать клиническую депрессию, однако часто используется в экспериментальной практике на животных. Второй причиной развития нарушений материнских реакций может стать дисбаланс гормональной или нейромедиаторной регуляции данных структур. И именно эти механизмы могут и должны стать мишенями для направленной фармакологической коррекции послеродовой депрессии.

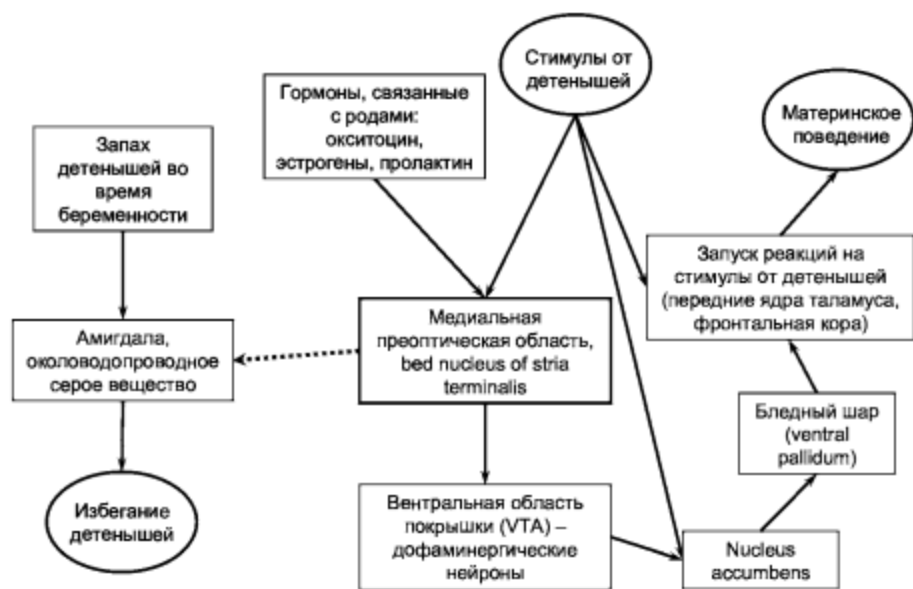


Рис. 1. Комплекс структур, обеспечивающих запуск материнского поведения и ответ самок на стимулы от детенышей (по Numan, 2009). Сплошными стрелками показаны активирующие влияния, пунктирными — тормозные.

2. Моделирование послеродовой депрессии. Исследование материнского поведения крыс в норме

Изменения поведения, аналогичные проявлениям послеродовой депрессии у человека, показаны и в экспериментах на животных. Часто возникает вопрос, насколько адекватным является изучение психических отклонений с использованием животных моделей, особенно в случае заболеваний, затрагивающих высшие когнитивные функции. Чтобы его разрешить, обратимся к общим критериям, которые сформулированы для оценки правомочности животных моделей. По мере развития экспериментальной науки такие критерии не раз уточнялись и дополнялись. В обзоре Belzung с соавторами (2011) представлено их наглядное сравнение и развитие начиная с 1960-х гг. Наиболее близкие к современным требования предложил Willner (1984), причем он рассматривал только животные модели депрессии. Сегодня, после доработки и уточнения критериев, адекватная модель должна обладать следующими свойствами:

- гомологической значимостью (должны быть подобраны вид и линия животных, обладающие необходимыми качествами);
- патогенетической значимостью (внешние причины и процессы, вызывающие соответствующие симптомы, должны быть сходны с человеческими);
- механистической значимостью (подразумевается сходство когнитивных и нейробиологических механизмов заболевания);
- феноменологической значимостью (в животной модели должны проявляться сходные или аналогичные наблюдаемым у человека этологические проявления и присутствовать специфичные биомаркеры);
- предсказательной значимостью (сходство взаимосвязи между причиной заболевания и его возникновением, с одной стороны, и между лечением и его результатом, с другой).

Таким образом, при соблюдении указанных критериев, адекватность и правомочность использования экспериментальных животных для мо-

делирования психиатрических заболеваний человека, в том числе и послеродовой депрессии, не вызывает сомнений у большинства представителей научного сообщества.

Для исследования механизмов депрессивно-подобных проявлений у крыс используются фармакологические агенты либо линии животных с определенными нарушениями поведения. Второй путь позволяет выявить роль генетической предрасположенности к материнской депрессии и связь PPD с некоторыми наследственными заболеваниями. Например, обнаружены признаки общей депрессивности у крыс линии WAG/Rij, для которых, кроме того, характерны приступы абсанс-эпилепсии (Sarkisova et al., 2010). Отмечено увеличение времени иммобилизации в ходе «принудительного плавания» (реакция «отчаяния») и снижение потребления сахарозы (агедония). Поведение крыс WAG/Rij соответствует симптомам дофамин-зависимой депрессии, обусловленной рецепторами D2-типа (Саркисова и др., 2007). Наши исследования особенностей родительского поведения крыс этой линии описаны в разделе 8.

Другим примером такого подхода являются врожденно предрасположенные к депрессии крысы линии Flinders Sensitive (FSL). Lavi-Avnon с соавт. (2008) было показано, что у животных этой линии, в отличие от контроля (крысы Sprague-Dawley), не возрастало количество дофамина в NAcc во время контакта с новорожденными. При этом интенсивность разрушения дофамина до L-DOPAC у них была выше. У крыс Sprague-Dawley успешно вырабатывалась реакция предпочтения места, и из двух одинаковых камер они, в отличие от FSL, выбирали ту, которая ассоциировалась с детенышами. Интересно при этом, что другие подкрепляющие стимулы (например, вода после периода питьевой депривации) вызывали у FSL нормальное формирование предпочтения.

Кроме того, в качестве модели депрессии используется линия крыс Wistar-Kyoto, изначально выведенная как нормотензивный контроль для линии крыс SHR (Spontaneously Hypertensive Rats). Впоследствии было показано, что они обладают повышенной чувствительностью к стрессу и, как следствие, проявляют депрессивно-подобные свойства в тесте «принудительное плавание» (Lopez-Rubalcava et al., 2000). Однако материнские реакции у этих крыс при сравнении с поведением самок Wistar оказались даже более активными (Braw et al., 2009). В условиях домашней клетки крысы Wistar-Kyoto существенно больше времени проводили в контакте с детенышами и чаще подходили к ним. При этом количество переносов было достоверно снижено. Таким образом, не каждая

животная модель общей депрессии распространяется на поведение самок в послеродовой период.

При хроническом введении кормящим самкам препаратов, ухудшающих материнские реакции, происходит длительное, стабильное нарушение функционирования тех нейромедиаторных систем, на которые оказывается воздействие. На следующем этапе такие модели применяются для поиска возможных способов селективной коррекции РРД. Они позволяют также оценить вероятные нарушения материнско-детских взаимоотношений при регулярном приеме психотропных лекарств и наркотических соединений (Танаева и др., 2011).

Известно, что эстрогены и прогестерон в больших количествах продуцируются во время беременности и оказывают чрезвычайно важные для поддержания беременности и обеспечения своевременных успешных родов периферические влияния. Кроме этого, во время беременности они серьезно воздействуют на мозг, регулируя активность различных нейромедиаторных систем и нервных центров, в том числе МПО. Некоторые исследования (Brunton et al., 2008; Stoffel et al., 2004) позволяют предположить, что наблюдаемые при послеродовой депрессии изменения в функционировании медиаторных систем мозга отчасти являются следствием резкого снижения концентрации женских половых гормонов в крови сразу после родов. Для проверки этой гипотезы самкам крыс хронически инъецировали прогестерон и эстрадиол, что имитировало гормональный фон при беременности (Stoffel et al., 2004). После отмены препаратов был обнаружен рост депрессивных проявлений в экспериментальной группе по сравнению с контролем, в то время как показатели тревожности и общей двигательной активности крыс не различались. В другом исследовании (Stolzenberg et al., 2009) показано, что после искусственного прерывания беременности на 15-й день материнское поведение у самок крыс возникало через 2–3 суток после предъявления донорских детенышей. В случае же предварительного введения эстрадиола родительские реакции проявлялись немедленно.

Возможность выработки материнских реакций у нерожавших крыс-девственниц, подростков или самцов была показана еще Rosenblatt в 1967 г. С тех пор в литературе часто встречается использование разных модификаций этой модели для исследования факторов, регулирующих материнское поведение крыс. При отсутствии гормонального фона, обусловленного беременностью, родами и лактацией, мозговые структуры, отвечающие за формирование родительской мотивации, не готовы

к появлению детенышей. Без фармакологического воздействия полный набор признаков материнского поведения обычно проявляется у самок за 4–7 дней постоянного (24 ч в сутки) предъявления донорских детенышей. В работах Galea с соавторами (2001) и Stoffel (2004) описано влияние длительного введения набора гормонов беременности (эстрогена, прогестерона) на последующее формирование материнского поведения у нерожавших самок. Авторы показали значительное сходство родительских реакций таких крыс с нормально рожавшими самками. Кроме того, были обнаружены признаки депрессии после отмены гормонального воздействия — ситуация, сходная с развитием послеродовой депрессии. Таким образом, модель сенситизации позволяет избирательно исследовать роль гормонов беременности в подготовке мозговых структур к запуску родительских реакций после родов.

Интересны, кроме того, опыты, в которых реакция на новорожденных оценивалась у детенышей крыс в возрасте 20–30 дней. Показано, что в этом случае еще не половозрелые животные демонстрируют элементы материнского поведения (поиск детенышей, строительство гнезда) (Kinsley et al., 1993; Oxley et al., 2000). Родительское поведение при предъявлении новорожденных может наблюдаться и у самцов крыс (Rosenblatt et al., 1998; Lonstein et al., 2001). Реакции самцов на детенышей изучаются также с использованием тех видов грызунов, у которых забота о потомстве в норме проявляют оба родителя (biparental care) (Wynne-Edwards et al., 2007).

Большое количество исследований направлено на модуляцию работы мозговых структур и медиаторных систем, отвечающих за формирование материнской мотивации. Например, показано, что повреждение вентральной тегментальной области или введение антагонистов дофамина в nucleus Accumbens приводят к возникновению нарушений материнской мотивации (Hansen et al., 1993; Stein et al., 2010). В результате антипсихотические препараты прерывают переход от родительской мотивации к соответствующему поведению (Li et al., 2004).

Некоторые применяемые в клинике атипичные антипсихотические препараты (преимущественно высокоаффинные 5-НТ_{2A}- и низкоаффинные D₂- антагонисты) в экспериментах на животных оказали негативное воздействие на количество подходов к детенышам (Li et al., 2004). Так, эффекты средних доз клозапина, ризперидона и кветиапина становились значимы через полчаса после применения препаратов; торможение материнского поведения длилось около 4 ч. С опытов с введением кормя-

ским самкам галопериодола начался большой раздел нашей работы, нацеленный на выявление специфических функций D1- и D2-дофаминовых подсистем. Эти исследования описаны в главах 5–7.

Уже упоминалось, что существенное влияние на родительские реакции оказывает опиоидная система мозга. Возникновение материнского поведения тесно связано со снижением ее активности в МПО. Инъекции морфина в эту область приводят к нарушению проявления родительской заботы во время лактации. Другим критическим регионом, участвующим в опиоидергической блокаде материнского поведения, является околосредовое серое вещество (ОСВ). Введение морфина в ОСВ приводило к нарушению материнского поведения, причем эффект препарата обращался введением налоксона (Miranda-Paiva et al., 2002). Пептидные агонисты опиоидных рецепторов (бета-эндорфин, бета-казоморфины) также нарушают материнское поведение белых крыс (Добрякова и др., 2011). Детальному обсуждению роли опиоидергической системы мозга в формировании и развитии родительских реакций также посвящен отдельный раздел данной работы.

Однако прежде чем приступить к описанию разработанных нами моделей материнской депрессии, разберем особенности родительской заботы у крыс в норме и способы ее оценки.

У грызунов комплекс родительских реакций состоит из двух основных составляющих. Во-первых, это активное материнское поведение, включающее строительство гнезда, перенос детенышей, облизывание их тела и гениталий. Во-вторых, состояние покоя, неактивное поведение самки, характеризующееся вскармливанием новорожденных, принятием позы для кормления в течение длительного времени, нахождением в тесном контакте с детенышами. Особо рассматривается защита детенышей от интродера, являющаяся важнейшим компонентом родительской заботы и способствующая выживанию и нормальному развитию потомства (Lonstein et al., 2001). При разных вариантах постановки эксперимента отдельные проявления материнского поведения могут быть выражены в той или иной степени.

В большинстве случаев для изучения родительских реакций применяются два подхода. Первый из них основан на наблюдении за интактной самкой в домашней клетке. При этом, как правило, ярко выражены пассивные родительские реакции, при минимальном нарушении привычной обстановки самки большую часть времени проводят в тесном контакте с детенышами (Vugnes et al., 2000). При втором подходе для стиму-

лирования родительских реакций осуществляется предварительное разделение самки и выводка, и лишь затем оценивается материнское поведение. Длительность разделения матери с потомством может варьировать от 5–10 мин до нескольких часов (Lonstein et al., 2001). Кроме того, часто применяется тест на интенсивность переносов детенышей (retrieval test). Выводок (или его часть) перемещают в противоположный от гнезда угол клетки, регистрируют латентные периоды и количество переносов детенышей (Lonstein et al., 2001). Еще одним широко используемым тестом является оценка материнской агрессии. В этой ситуации в клетку к матери с выводком помещается интродер (как правило, незнакомый самец), оцениваются реакции самки, направленные на него, на себя и на новорожденных (например, см. Carini et al., 2013).

Существует и ряд других методов исследования материнского предпочтения и материнской мотивации. Так, разработаны процедуры обучения, при которых детеныш выступает в качестве подкрепляющего фактора (тест «предпочтения места») (Vugnes et al., 2000). В некоторых случаях самке предлагается выбрать между новорожденным и иным стимулом (например, муляжом крысенка или инъекцией кокаина) (Seip et al., 2007; Wansaw et al., 2008). Интересна также методика, предусматривающая формирование у самок оперантного поведения (нажатий на педаль) (Lee et al., 2000). Метод позволяет более точно определить мотивационный статус самки за счет оценки скорости выработки условного ответа на детенышей.

В рамках исследований, более 10 лет проводимых на кафедре физиологии человека и животных Биологического факультета МГУ, нами разработана методика экспресс-оценки родительских реакций самок крыс в условиях «открытого поля» (Ивлева и др., 2003; Дубынин и др., 2005); наблюдение за материнским поведением осуществляется с 4-го дня после родов и продолжается 3–6 дней в зависимости от конкретной задачи. На первом этапе тестирования самку помещают на край арены «открытого поля» и при красном свете в течение двух минут регистрируют стандартные показатели поведенческой и исследовательской активности. Затем самку отсаживают на одну минуту, после чего повторно помещают в «открытое поле». При этом в центре арены находится чашка Петри с тремя детенышами (см. рис. 2).

В ходе тестирования в течение двух минут оцениваются параметры материнского поведения (например, латентный период первого подхода к чашке, общее число таких подходов). После этого самку отсаживают еще на одну минуту и затем в третий раз помещают в «открытое поле»

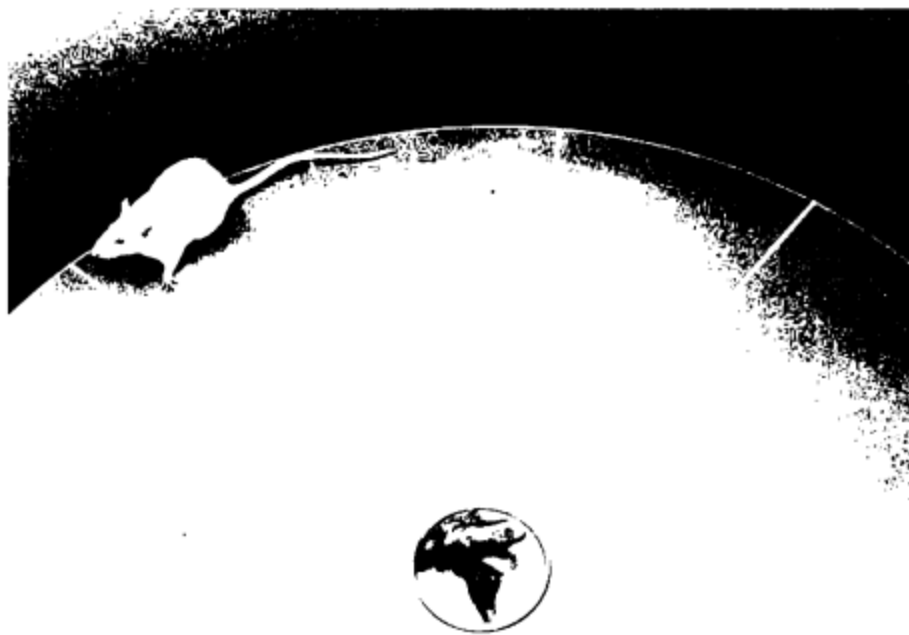


Рис. 2. Тестирование материнских реакций на арене открытого поля.

с детенышами, но уже при ярком освещении. Этот метод дает возможность изучать не только материнские реакции при разном уровне стрессогенности среды (смена освещенности, новая обстановка), но также двигательную и исследовательскую активность животных.

Долгое время проводя опыты с использованием оригинальной методики, мы задались вопросом о взаимосвязи регистрируемых параметров, их нейробиологическом значении и причинах изменений по ходу эксперимента. Чтобы на него ответить, мы собрали в одну выборку данные тестирования самок из «контрольных» групп серий, проведенных с 2009 по 2012 г. ($n=74$). Эти самки либо не подвергались никакому воздействию, либо получали инъекции физраствора. Для анализа использовали результаты за 4-й, 5-й и 6-й дни после родов.

Наличие большого массива первичного материала позволило нам провести корректный факторный (дисперсионный и корреляционный) статистический анализ поведения крыс в представленных условиях эксперимента.

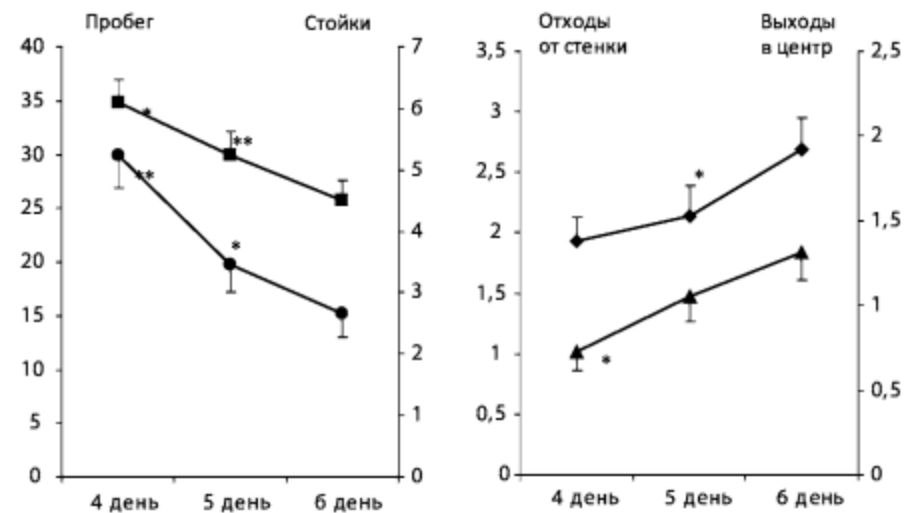


Рис. 3. Изменение двигательной и исследовательской активности самок при повторном тестировании в открытом поле. А — количество пройденных сегментов поля (пробег, обозначен квадратами) и стоек (обозначено кругами); Б — количество отходов от стенки арены (ромбы) и выходов в ее центр (треугольники).

* $p < 0,05$ при сравнении со значением за предыдущий день

На первом шаге для того, чтобы охарактеризовать динамику параметров поведения, использовали простой описательный анализ. Полученные результаты были ожидаемы, так как подобные закономерности наблюдаются и на небольших выборках (Добрякова, 2009). При тестировании без детенышей происходило снижение базового уровня локомоции (пробега и количества стоек), а активность самок в центре арены, напротив, достоверно возрастала (рис. 3).

С одной стороны, эти процессы отражают адаптацию животных к условиям эксперимента; а с другой, в центре открытого поля при последующем тестировании материнских реакций располагались детеныши, и в результате повторных предъявлений формировалась условная реакция на место, то есть крысята сыграли роль безусловного подкрепляющего стимула.

Материнские реакции, в отличие от исследовательской и локомоторной активности, ото дня ко дню становились более выраженными. При тестировании в присутствии детенышей при красном свете (вторые две минуты эксперимента) средний латентный период первого подхо-

да к чашке Петри на 4-й день после родов составил $55,3 \pm 5,6$ сек. На 5-й день он достоверно снизился на 50,1% от исходного значения, а на 6-й день — на 69,6%. При первом тестировании самки подходили к крысятам $2,8 \pm 0,3$ раза, затем значение параметра увеличилось на 57,1 и 71,4% от исходного (см. рис. 4).

Вместе с тем достоверно снижалась доля крыс, не подходивших к детенышам вовсе — на 4-й день после родов 19 из 74 животных (25,7%) не подошли к чашке Петри, на 5-й день таких матерей было 12,1% ($p < 0,05$ при сравнении с 4-и днем с использованием теста χ^2), а на 6-й день — только 4,0% ($p < 0,01$). Подобная динамика параметров материнского поведения говорит о присутствии процессов обучения с подкреплением в виде детенышей в наших условиях эксперимента.

Описанные выше поведенческие характеристики в литературе обычно определяются как пассивные. Другим видом активности самок в нашем тестировании являются переносы новорожденных из центра арены на ее периферию. Этот параметр относится к активному материнскому поведению, так же как и не проявляющиеся при экспресс-тестировании вылизывания детенышей и строительство гнезда.

Латентный период первого переноса при красном свете снижался по дням эксперимента, достоверные различия были выявлены при сравнении данных за 4-й ($93,3 \pm 4,62$ сек) и 5-й (на 23,7% ниже) дни после родов. На 6-й день ЛП первого переноса был на 26,3% меньше исходного уровня ($F(2,146) = 13,65$, $p < 0,01$) (см. рис. 4). Среднее количество переносов также достоверно возросло на второй день эксперимента.

При первом тестировании (на 4-й день после родов) 64,9% самок не переносили детенышей вовсе, и только 16,2% перенесли всех крысят из центра арены. На 5-й день не переносили 47,3% крыс (что было достоверно меньше, чем в предыдущий день), а всех детенышей перенесли 43,2% (также $p < 0,05$ при сравнении с уровнем 4-го дня). На 6-й день после родов это соотношение практически не изменилось.

Когда представленный метод оценки материнской мотивации только разрабатывался, предполагалось, что внесение дополнительного стресса в виде яркого света приведет к ослаблению родительских реакций. Однако после сравнения данных, полученных при разных условиях освещенности, было показано, что в более стрессогенной обстановке самки были даже более активны.

На 4-й день после родов при тестировании при ярком свете ЛП первого подхода к крысятам достоверно снизился и составил $45,8 \pm 4,9$ сек

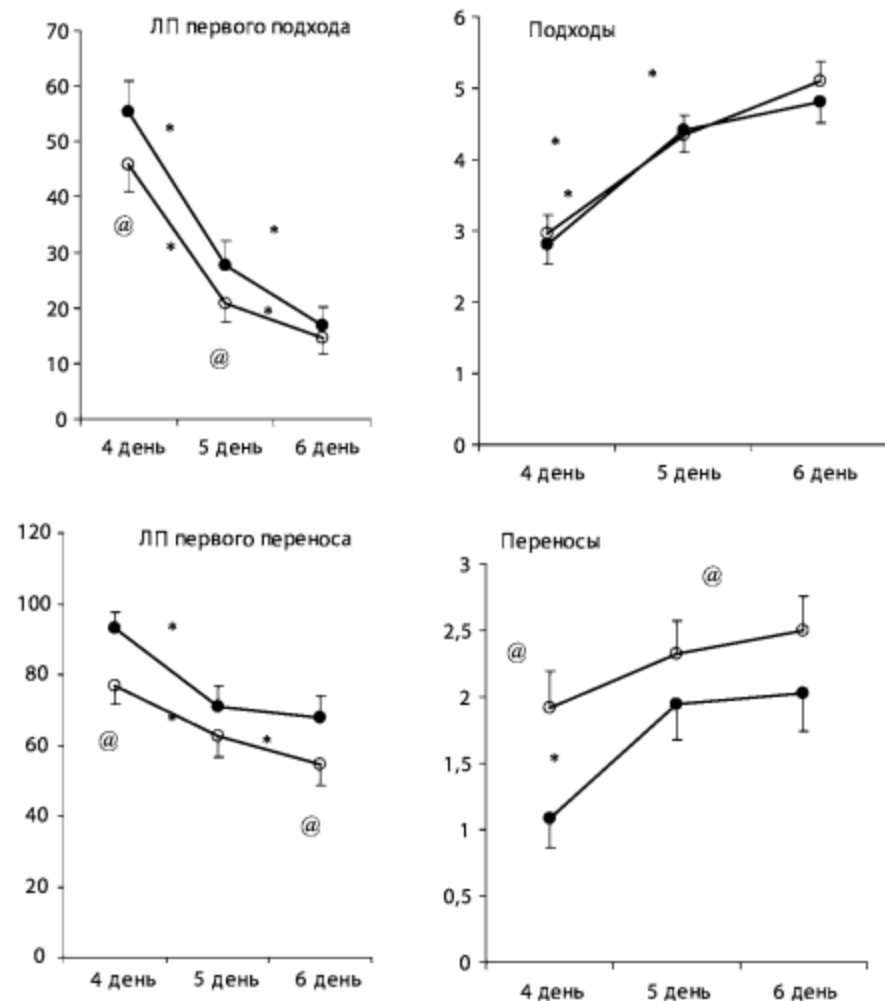


Рис. 4. Параметры материнского поведения самок при красном (закрашенные точки) и ярком (пустые точки) свете. А — ЛП первого подхода (сек); Б — количество подходов; В — ЛП первого переноса; Г — количество переносов детенышей.

* $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем в предыдущий день тестирования, @ $p < 0,05$ при сравнении с аналогичным показателем при красном свете.

по сравнению с $55,3 \pm 5,6$ сек при красном свете. На 5-й день все еще прослеживалось различие — значение параметра было $27,6 \pm 4,4$ сек при красном свете и $20,7 \pm 3,4$ — при ярком ($p < 0,05$), на 6-й день после родов самки подходили к детенышам примерно за одно и то же время — ЛП составил $16,8 \pm 3,3$ сек при красном свете и $14,6 \pm 2,8$ сек при ярком освещении. Метод ANOVA также показал достоверное различие между данными, полученными в разных условиях за три дня тестирования, $F(2,219) = 8,93$, $p = 0,003$. Количество подходов к детенышам при красном и ярком свете достоверно не различалось ($F(2,219) = 0,821$, $p = 0,37$).

Латентный период первого переноса был также достоверно ниже при ярком свете в каждый из трех дней тестирования, $F(2,219) = 21,72$, $p < 0,001$. Количество переносов крысят при ярком освещении было достоверно выше, чем при красном, на 4 и 6 дни после родов ($F(2,22) = 18,57$, $p < 0,001$).

Данные по доле самок, не переносивших детенышей, в целом согласуются с изменением среднего количества переносов. На 4-й день после родов при красном свете было больше крыс, не совершавших переносов, чем при ярком ($p < 0,05$), а процент перенесших всех крысят был ниже ($p < 0,01$ при сравнении с ярким светом).

Помимо прочего, интересно было сравнить динамику значений параметров при красном и ярком освещении установки. В первом случае большая часть достоверных изменений произошла уже на второй день тестирования. А при ярком свете дальнейшая активация родительских реакций продолжалась до 6-го дня после родов, так же, как и изменения локомоторной и исследовательской активности.

Мы сравнили наши данные с результатами других авторов. Много работ посвящено исследованию причин и механизмов пластичности материнских реакций в течение послеродового периода. Как правило, регистрируют различия между поведением в первую и вторую декады после родов. Wansaw с соавторами (2008) проводили тест предпочтения места на 8-й и 16-й дни после родов. В позднем послеродовом периоде привлекательность детенышей для самки заметно снижалась. В работе Pereira с коллегами (2009) описано не только изменение родительских реакций между 7–8-м и 13–14-м днями, но и смена роли медиальной преоптической области в их регуляции. Как было указано ранее, МПО является одной из ключевых мозговых структур, отвечающих за формирование и развитие материнского поведения (Numan, 2003). Таким образом, большая часть исследователей сравнивает родительские реакции, зарегистри-

рованные при разделенных во времени точечных проверках, а последовательные наблюдения в течение нескольких дней проводятся редко. Мы считаем, что ежедневная оценка динамики предоставляет возможность для более полного анализа материнской мотивации экспериментальных животных, и представленные результаты наглядно это доказывают.

Обычно послеродовой период подразделяют на стадию инициации, поддержания и угасания материнского поведения (Kristal, 2009). Наши эксперименты относятся к фазе поддержания, когда базовое материнское поведение (реакции самки без дополнительных внешних раздражений) остается на примерно постоянном уровне. Однако в новых экспериментальных условиях реакции крыс изменялись. Активация параметров родительской заботы и снижение уровня исследовательской активности происходили благодаря адаптации самок к обстановке и процедуре эксперимента, а также к присутствию детенышей. Интересно, что смена условий освещенности не повлияла на динамику этой адаптации, хотя сам по себе яркий свет активировал материнские реакции — самки быстрее и чаще подходили к детенышам и переносили их. Это происходит потому, что в ситуации, когда поведение самки подчинено более мощной (доминирующей) материнской мотивации, появление дополнительной не очень выраженной потребности (в данном случае оборонительной) приводит не к ее подавлению, а к активации.

Чтобы предположить нейробиологическую основу подобной реакции самок на введение в схему эксперимента легкого стрессорного стимула, рассмотрим данные по взаимодействию системы реагирования на стресс и структур, отвечающих за формирование материнского поведения.

Показано (Smith et al., 2012), что материнское поведение подавляется при увеличении выброса норадреналина в BNST (bed nucleus of stria terminalis). Это ядро, особенно его вентральная часть, является местом самого плотного расположения рецепторов норадреналина в переднем мозге (Casada et al., 1993; Fendt et al., 2005), поэтому оно может играть роль связующего звена между тревожностью и материнской заботой. Рост норадренергической активности в нем связывают с ростом тревожности животного (Smith et al., 2013). Высвобождение норадреналина в ответ на потенциально тревожный стимул активирует выброс ГАМК в BNST и подавляет выброс глутамата, таким образом затормаживая большую часть нейронов ядра (Fogarty et al., 1999). Очевидно, родительские реакции в этом случае также будут ослаблены. Кроме того, взаимодей-

ствие с ингибиторными 2-авторецепторами может приводить к снижению выброса самого норадреналина (подтверждено присутствие пре-синаптических 2-рецепторов в VTA (Lee et al., 1998)). Введение антагониста этих рецепторов приводило к подавлению родительских реакций (Smith et al., 2012). Таким образом, возможно, что в наших условиях эксперимента включение яркого света привело к выбросу норадреналина в небольшом количестве, подействовавшем преимущественно на тормозные авторецепторы. В результате могло произойти растормаживание эфферентных нейронов BNST.

Еще один возможный механизм основан на том, что в послеродовом периоде происходит снижение реактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси из-за подавления норадренергической активности в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (PVN, см. рис. 1) (Toufexis and Walker, 1996; Douglas et al., 2005). На этом фоне слабое воздействие может вызывать реакции, противоположные тем, которые наблюдаются при развитии полноценного ответа организма на стресс.

Показано также, что увеличение концентрации глюкокортикоидов в крови может приводить к изменению объема гиппокампа у крыс (Brummelte et al., 2010). Уменьшение гиппокампа было зарегистрировано также и у женщин, страдающих от депрессии, и обращалось под воздействием антидепрессантов (Sheline et al., 2003).

Вернемся к обсуждению результатов анализа материнских реакций с использованием объединенной выборки. Чтобы получить более подробное представление о наблюдаемом комплексе поведенческих реакций мы провели факторный корреляционный анализ. Полученная факторная картина достаточно явно различалась по дням эксперимента (см. рис. 5). В первый день тестирования (4-й день после родов) количество подходов к чашке Петри при красном свете управлялось тем же фактором, что и количество пересечений центрального сегмента в первые две минуты тестирования (Ф3). Таким образом, в данном случае этот параметр отражает скорее уровень исследовательской мотивации, которая была достаточно мощной из-за новизны экспериментальной обстановки. При этом характеристики переносов крысят определялись другим фактором (Ф2). Этот тип реакций относят к активному материнскому поведению (Lonstein et al., 2001) и, вероятно, при первом тестировании в нестрессорной обстановке именно параметры переносов детенышей наиболее точно отражают истинный уровень материнской мотивации. Кроме того, отдельный фактор (Ф1) объединял все пове-

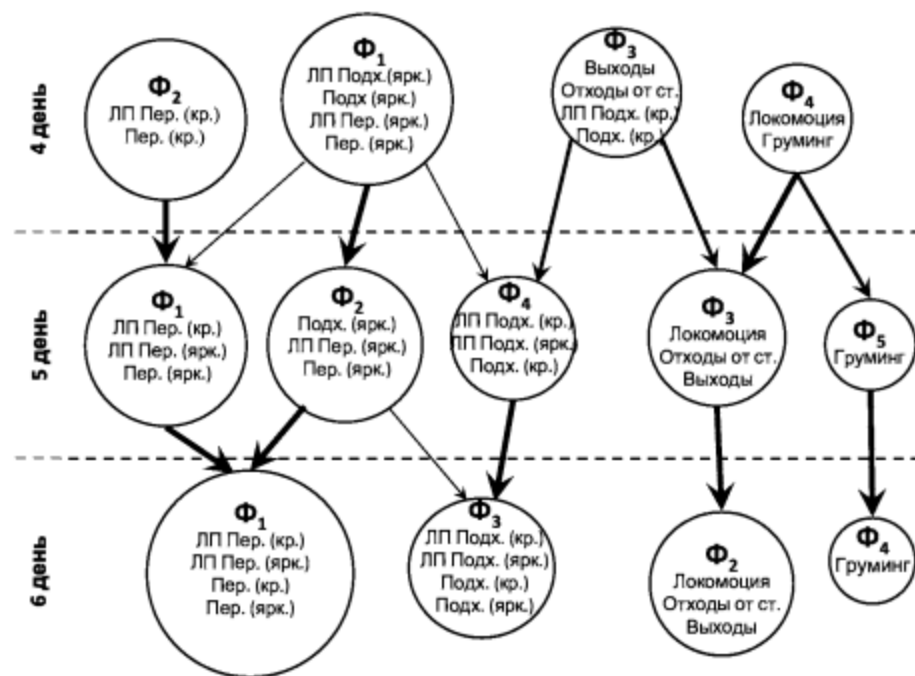


Рис. 5. Факторная структура поведения самок за три дня тестирования. Диаметр окружностей отражает дисперсию, объясненную данным фактором, толщина стрелок — количество параметров, перешедших из одного фактора в другой.

денческие характеристики при ярком освещении установки, и в данном случае параметры подходов и переносов не разделялись. Мы предполагаем, что в первый день эксперимента яркий свет явился мощным стрессорирующим агентом, и заметную роль сыграла оборонительная мотивация.

При втором тестировании (5 день после родов) факторная структура данных изменилась. Во-первых, поведение самок в центре арены в отсутствие детенышей оказалось объединено с локомоцией (Ф3). Возможно, исследовательская мотивация ослабла, поскольку обстановка была знакомой. Фактор яркого освещения (Ф2) все еще играл важную роль, а разница между поведением самок при красном и ярком освещении еще наблюдалась. Но возник отдельный фактор, контролирующий параметры подходов к детенышам независимо от условий освещения (Ф4).

К 6-му дню после родов факторная картина окончательно сформировалась. Были выявлены отдельные факторы, управляющие поведением самок без детенышей (Ф2 и Ф4), параметрами переносов крысят (Ф1) и подходов к чашке Петри (Ф3). К третьему дню тестирования материнские реакции, очевидно, избавились от влияния оборонительной и исследовательской мотиваций и регулировались материнской мотивацией в чистом виде. Это один из самых важных результатов факторного анализа, в том числе и с методологической точки зрения. Например, чтобы более адекватно оценить изменения материнской мотивации, мы исключали данные, полученные на 4-й день после родов, из усреднения «контрольных» значений в сериях с острым введением препаратов. Этот шаг оправдан не только благодаря процессам адаптации самок, но и из-за более четкого выделения доминирующей мотивации. Тем не менее, эффекты фармакологических и иных воздействий проявляются и при первых тестированиях (в некоторых случаях даже только при первых тестированиях), а состояние конкуренции разных мотивационных состояний лучше соответствует реальной (не экспериментальной) обстановке и является ценным для разработки моделей послеродовой депрессии.

Другим важным результатом, полученным с помощью факторного корреляционного анализа, мы считаем факт, что подходы к детенышам и их переносы контролируются разными факторами и, вероятно, разными нейробиологическими механизмами. Из этого различия вытекает следующий интересный вопрос для обсуждения — проблема разделения материнского поведения на активные и пассивные проявления.

В работе Li с соавторами (2004) подходы к детенышам в домашней клетке относят к параметрам активного материнского поведения. Однако Lonstein и Fleming (2001) относят к этой группе только строительство гнезда, переносы детенышей, их вылизывание и груминг, а подходы не обсуждают вовсе. Действительно, с одной стороны, подход нельзя относить к статичному поведению самки, но, с другой стороны, он не подразумевает активного взаимодействия между матерью и новорожденным. Иногда подход к чашке Петри сочетается с длительным нахождением в контакте с детенышами или, в других случаях, с переносом крысенка на периферию арены.

Таким образом, любой акт взаимодействия самки с детенышами, как активного, так и пассивного, начинается с подхода к крысятам. При нашей постановке эксперимента подходы часто были непродолжительными и далеко не всегда сопровождались дальнейшим непосредственным

взаимодействием с детенышами. Кроме того, подход к чашке Петри с крысятами в условиях тестирования на арене открытого поля не является полным аналогом подходу к детенышам в домашней клетке. В целом, приближение к целевому объекту является первым и необходимым внешним (моторным) проявлением большого количества мотиваций — от репродуктивной и пищевой до исследовательской.

Так следует ли нам расценивать подходы к чашке Петри как проявление пассивного или активного материнского поведения? Факторный анализ отделил параметры подходов от характеристик переносов детенышей, которые, без сомнения, относятся к активному материнскому поведению. Возможно, подходы к новорожденным нужно рассматривать в качестве независимого индуктора материнского поведения, который отражает базовый уровень родительской мотивации еще до разделения на активные и пассивные компоненты. В наших условиях эксперимента в будущем было бы интересно отдельно проследить, какая доля подходов продолжается активными (переносы или вылизывания детенышей) или пассивными (нахождение в контакте) формами материнско-детского взаимодействия.

Еще одним важным преимуществом используемой методики оценки материнского поведения, которое хотелось бы отметить, является предварительное тестирование двигательной активности. Проявления родительской заботы в любом случае содержат локомоторный компонент, выделить который достаточно сложно. Так, например, Li с коллегами (2004) исследовали подавление материнского поведения при введении антипсихотических препаратов, и для того, чтобы доказать, что наблюдаемые эффекты не связаны с двигательной дисфункцией, они были вынуждены сослаться на данные других исследователей, использовавших те же дозы веществ (Giordano et al., 1990). Мы можем делать подобные выводы, опираясь на собственные результаты, полученные на тех же животных. Парный корреляционный анализ показал, что, несмотря на различную динамику, параметры двигательной активности и материнского поведения сильно взаимосвязаны. Поэтому даже короткое тестирование в открытом поле (до первого предъявления детенышей на 4-й день после родов) дает основания для более весомых выводов и является важным преимуществом при фармакологических исследованиях и моделировании отклонений материнского поведения.

3. Материнское поведение и опиоидная система

Препараты опиоидной природы способны управлять широким кругом процессов, связанных не только с болевыми порогами, системой подкрепления и наркотической зависимостью, но также с родами, лактацией и регуляцией материнских реакций. В целом опиоидная система выполняет тормозящую функцию по отношению к проявлениям родительской заботы (например, при системном введении морфина). В одной из первых работ на эту тему исследовалось влияние центрально вводимого морфина на изменение родительской мотивации у крыс (Rubin et al., 1984). Тестирование проводилось на нерожавших самках с удаленными яичниками после предъявления донорских детенышей. Регистрировались переносы, собирание крысят и приседания около них. Было выявлено, что у 13 из 14 самок введение морфина в МПО достоверно снизило уровень материнского поведения, в отличие от введения морфина в вентромедиальный гипоталамус (в этом случае снижение наблюдалось лишь у 25% животных). Во время беременности эндогенные опиоидные пептиды (динорфин, мет-энкефалин) выступают как ингибиторы, препятствующие выделению окситоцина из терминалей нейронов (Russel et al., 1995). Результаты, полученные Soaje с соавторами (2002), доказывают участие опиоидной системы также и в регуляции секреции пролактина: ингибиторное действие во время беременности и стимулирующее — в период лактации. Смена направленности эффекта опиоидов связана со снижением концентрации прогестерона в конце беременности и последующим ее увеличением после овуляции. Мю-опиоидный механизм, тормозящий выделение окситоцина, проявляет себя и во время родов, оптимизируя промежутки между рождением детенышей (Brunton et al., 2008).

Возникновение материнского поведения тесно связано с действием опиатов на медиальную преоптическую область, поскольку инъекции морфина в эту область приводят к нарушению материнского поведения как у самок во время лактации (ссылака), так и сенситизированных крыс-

подростков обоих полов (Kinsley et al., 1997). У кормящих самок показано также снижение экспрессии *c-fos* в этой области после введения морфина (Kinsley et al., 1998). Известно, что материнское поведение ассоциировано с экспрессией гена *c-fos* в МПО. С помощью иммуногистохимического анализа показано, что у самок, которым на 5-й день после родов вводили морфин, а затем предъявляли детенышей, количество *c-fos* позитивных клеток меньше, чем в контроле. В случае, когда детеныши не предъявлялись, достоверных отличий от контроля после применения морфина не наблюдалось (Stafisso-Sandoz et al., 1998). Кроме того, у нерожавших крыс, которым вводили 0,03 мкг морфина в ВТА, наблюдался значительно меньший латентный период развития сенситизации. Стимулирующий эффект морфина на возникновение материнского поведения блокировался предварительным введением налтрексона (Thompson et al., 1996).

Другим критическим регионом, участвующим в опиоидергической блокаде материнского поведения, является околыводопроводное серое вещество. Введение морфина в эту область приводило к нарушению материнского поведения, причем данный эффект обращается введением налоксона (Miranda-Paiva et al., 2002).

По некоторым данным, морфиновое ингибирование материнского поведения может быть также связано и с центральным действием на обонятельные сенсорные механизмы. Самки, которым вводили морфин (как подкожно, так и интрацеребровентрикулярно), переставали предпочитать опилки, пахнущие детенышами, а предварительное введение налоксона блокировало данную реакцию (Kinsley et al., 1990, 1995).

Центральное введение морфина перворожавшим крысам значительно подавляет и послеродовую агрессию, причем налоксон-чувствительным образом (Kinsley et al., 1986). По более поздним данным той же группы исследователей, морфин в дозах 5 и 10 мг/кг эффективно снижает выраженность материнских реакций у самок-первородков, однако его введение несколько раз рожавшим крысам ослабляет родительскую мотивацию лишь в малой степени (Kinsley et al., 1988).

В нашей работе морфин вводился системно в анальгетически неэффективной дозе 1 мг/кг, что привело к значительному ослаблению материнского поведения в условиях уже описанного ранее экспрестестирования (Добрякова, 2009).

При оценке двигательной активности самок крыс в отсутствие детенышей оказалось, что инъекция морфина достоверно влияет на поведе-

ние животных, уменьшая их пробог, а также количество отходов от стенки арены и выходов в ее центр в течение первой минуты наблюдений. На второй минуте данное влияние было незначимым, что свидетельствует о воздействии морфина не столько на интенсивность локомоции, сколько на уровень исследовательской деятельности (которая заметно выше на первой минуте тестирования).

При предъявлении детенышей (красный свет) морфин достоверно снижал количество подходов к чашке Петри, а также увеличивал ЛП переноса последнего детеныша (см. рис. 6). Использование непараметрического критерия Вилкоксона позволило выявить также достоверное увеличение ЛП подхода к детенышам ($p=0,02$). При яркой освещенности морфин вызывал значимое уменьшение количества подходов к детенышам; увеличение ЛП трех переносов было близко к достоверному ($p=0,06$), Латентный период подхода к детенышам также оказался увеличен ($p=0,04$ по критерию Вилкоксона); количество переносов — уменьшено по сумме периодов регистрации при красном и ярком свете: $8,4 \pm 3,6$ до $6,4 \pm 3,8$ ($p=0,03$). Для числа подходов аналогичные значения составили $13,4 \pm 2,2$ и $9,6 \pm 3,9$ ($p=0,002$).

Pavesi с коллегами в своей работе подсаживали в клетку к кормящей самке интродера, что приводило к существенному подавлению уровня материнской заботы. Оказалось, что при остром, но не при хроническом воздействии в момент угнетения родительских реакций происходит активация нейронов околоводопроводного серого вещества (наблюдался рост экспрессии гена *c-Fos*). Важно, что при введении в эту область антагониста опиоидных рецепторов (налтрексона) появление постороннего животного не вызывало снижения материнской активности. Однако на поведение нестрессированных самок внутримозговое введение налтрексона влияния не оказало. На фоне этих результатов авторы анализируют данные о роли опиоидной системы, полученные нами в работе с введением налоксона (подробнее см. далее) и Kinsley с соавторами (1995). Вероятно, наблюдавшиеся нами стимулирующие эффекты налоксона не связаны с его действием на нейроны околоводопроводного серого вещества, а PAG принимает участие в ингибировании материнских проявлений только при активации (например, при появлении интродера).

Инфузии эндогенного опиоидного пептида β -эндорфина в желудочки мозга кормящих крыс показали, что этот препарат так же, как и морфин, блокирует нормальное материнское поведение (Felicio et al., 1991). Сходные данные получены нами при внутрибрюшинном введе-

нии β -казоморфина-7 — опиоидного фрагмента β -казеина молока коровы, характеризующегося преимущественной мю-селективностью. Предположение о возможном влиянии пептида на материнские реакции основывается на факте обнаружения β -казоморфинов в молоке, крови и спинномозговой жидкости женщин, страдающих послеродовой депрессией.

Результаты проведенных опытов в целом подтвердили эту гипотезу. Направленность эффектов β -казоморфина-7 (препарат вводили в дозе 5 мг/кг) была той же, что и в случае введения морфина, однако влияние пептида на поведение кормящих самок белых крыс при однократном введении было явно слабее, чем действие морфина.

Выявлено небольшое (на 16%), но достоверное снижение количества переносов крысят у самок, получавших β -казоморфин-7, по сумме измерений при красном и ярком свете ($4,3 \pm 4,0$ по сравнению с $5,1 \pm 3,6$ в контроле; $p=0,04$). Кроме того, на фоне пептида оказалось заметно уменьшено общее количество подходов к чашке ($10,9 \pm 3,5$ по сравнению с $12,5 \pm 2,6$; $p=0,06$). Изменение (увеличение) латентных периодов реакций было более выражено при ярком свете, но не достигло достоверного уровня ($p=0,11-0,14$ по критерию Вилкоксона). Однако в совокупности выявленные эффекты дают основание оценить влияние β -казоморфина-7 в дозе 5 мг/кг на параметры материнского поведения как негативное, подробные результаты этих экспериментов представлены в Табл. 1.

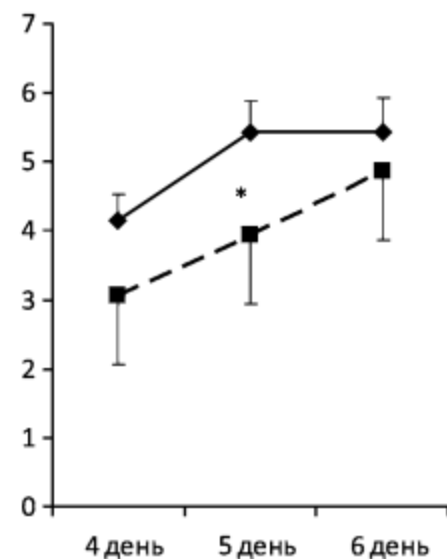


Рис. 6. Изменение материнского поведения самок при введении морфина в дозе 1 мг/кг (количество подходов к детенышам при красном свете; пунктирная линия — контроль, сплошная линия — опыт).

Таблица 1. Сравнение усредненного контроля с опытом (введение *b*-казо-морфина-7,5 мг/кг). Приведены значения $AM \pm SD$, а также значения вероятности ошибки по парному критерию Стьюдента (строка «Р»). Отличие от контроля (тестирований с введением воды, а не препарата) с $p < 0,05$ отмечено *, отличие от контроля по сумме наблюдений при красном и ярком свете с $p < 0,05$ отмечено #.

Без детенышей:

1 минута	пробег	стойки	отходы от стенки	выходы в центр	груминг
контроль	29,0±10,8	4,8±2,6	2,6±1,2	1,6±1,3	2,8±4,8
опыт	30,6±13,2	4,4±3,3	3,1±1,8	1,6±1,5	3,9±7,5
P	0,46	0,63	0,31	1,00	0,19

2 минута	пробег	стойки	отходы от стенки	выходы в центр	груминг
контроль	16,4±7,7	4,4±2,4	1,9±1,2	0,9±0,9	3,2±3,8
опыт	16,4±7,3	4,5±2,5	1,8±1,4	1,3±1,0	3,4±5,2
P	0,99	0,90	0,94	0,16	0,88

С детенышами, красный свет:

	АП подхода, с	количество подходов	количество переносов	АП трёх переносов
Контроль	4,9±5,4	6,8±1,8	2,4±2,2	82,6±36,2
Опыт	5,4±7,1	6,0±2,1	2,1±2,2	74,9±46,0
P	0,81	0,25	0,19	0,32

С детенышами, яркий свет:

	АП подхода, с	количество подходов	количество переносов	АП трёх переносов
Контроль	4,6±2,7	5,7±1,3	2,7±1,6	70,6±37,7
Опыт	9,0±12,3	4,9±2,4	2,3±2,1	80,9±47,1
P	0,13	0,12	0,32	0,14

В отдельной серии экспериментов нами было проанализировано воздействие на поведение кормящих самок совместного введения малой дозы налоксона (1 мг/кг) и *b*-казоморфина-7 (через 15 мин после налоксона, 5 мг/кг). В этом случае мы пытались определить, сохраняются ли изменения поведения кормящих самок, развивающиеся под влиянием пептида, на фоне блокады опиоидных рецепторов. Показано, что основ-

ной описанный выше эффект *b*-к-7 (снижение количества переносов) в таких условиях полностью исчезает. Не проявляется также тенденция к уменьшению числа подходов к детенышам.

Из полученных результатов можно заключить, что участие эндогенных β -казоморфинов в развитии серьезных патологий материнского поведения является маловероятным. Для дополнительной проверки такого предположения нами были проведены две серии экспериментов с хроническим введением β -казоморфина-7 в дозе 1 мг/кг.

Показано, что хроническое постнатальное введение *b*-казоморфина-7 в возрасте 21–34 дня в определенной мере ослабляет проявления материнского поведения. При его оценке на 4-й день после первых родов был значимо изменен АП переноса всех детенышей из чашки Петри при красном свете: в опытной группе 14 самок из 16 затратили на это более 100 сек; в контрольной — только 8 из 16 ($p=0,02$ по критерию χ^2). На следующий день достоверно различалось количество подходов при красном свете: в контрольной группе более 4 подходов совершили 15 самок; в группе, получавшей пептид — только 8 ($p=0,04$ по критерию χ^2). Кроме того, выявлено увеличение АП трех переносов при ярком свете. На 6-й день после родов более 4 переносов при ярком свете в контроле совершили 11 самок, в опыте — 5 ($p=0,03$ по критерию χ^2).

Достоверные различия суммарного количества переносов при красном и ярком свете (наиболее информативный показатель в данной серии экспериментов) выявлены при первом тестировании (в контроле 5 самок совершили 10 и более переносов, в опытной группе — ни одна; $p=0,02$ по точному критерию Фишера) и при третьем тестировании (в контроле 8 самок совершили 10 и более переносов, в опытной группе — 2; $p=0,03$ по точному критерию Фишера).

Анализ поведения тех же животных после вторых родов выявил некоторое ослабление различий между контролем и группой, получавшей пептид. Значимого уровня они достигли только при первом предъявлении экспериментальной ситуации. На 4-й день после родов было изменено количество подходов к детенышам при ярком свете: 5 и более реакций совершили в контроле 12 самок, в опыте — только 4 ($p=0,01$).

В целом можно заключить, что хроническое постнатальное введение *b*-казоморфина-7 (21–34-й дни жизни) несколько снижает уровень материнской мотивации. Вместе с тем, обнаруженные изменения носят весьма нестабильный характер. В каждый из дней тестирования достоверные отличия опыта и контроля отмечались для разных параметров

и только при использовании непараметрических долевых критериев. Определенный вклад в неустойчивость наблюдавшихся эффектов вносят, видимо, и процессы обучения. Они отчасти компенсируют исходный дефицит материнских реакций, и если после первых родов в ходе трехдневного тестирования выявлено 4 значимых отличия опыта от контроля, то после вторых родов — только 2. Отметим также отсутствие после вторых родов достоверных различий по числу переносов детенышей — наиболее информативному показателю в большинстве проведенных нами экспериментов.

Во второй серии опытов с использованием хронического введения β -казоморфин-7 инъецировался детенышам-самкам в 1–14-й дни жизни. Дальнейшее тестирование осуществлялось так же, как и в предыдущем случае. Показано, что после первых родов различия между опытной и контрольной группами минимальны. Значимого уровня они достигли только на 4-й день после родов и только для количества подходов к детенышам при красном свете: в контроле более 7 реакций совершили 6 крыс из 14; в группе, получавшей пептид, — 1 из 14 ($p=0,03$ по критерию χ^2). При тестировании после вторых родов достоверных отличий опыта от контроля не обнаружено (Дубынин и др., 2005).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности «гормонального импринтинга» нервных центров, определяющих проявления родительской мотивации. Кроме того, они указывают на нарастание с возрастом чувствительности этих центров к воздействиям, опосредуемым через опиоидную систему мозга. Наконец, следует еще раз указать на компенсаторную роль процессов обучения по отношению к ослабляющим материнское поведение эффектам β -казоморфина-7: при вторых родах достоверные отличия опыта от контроля менее выражены (введение в возрасте 21–34 дней) либо полностью отсутствуют (введение в возрасте 1–14 дней).

Большой интерес с прикладной точки зрения представляют работы с хроническим введением лигандов опиоидных рецепторов. В проведенных нами сериях экспериментов по хроническому введению морфина в дозе 10 мг/кг до спаривания, в отличие от описанных выше исследований, показано усиление материнских реакций. При таком режиме инъекций препарат вызывает значимое увеличение количества подходов к детенышам и снижение латентного периода переноса последнего детеныша из чашки. Полученные нами данные согласуются с результатами Slamberova с соавторами (2003), которые исследовали роль пренаталь-

но вводимого морфина в регуляции материнского поведения потомства. Введение морфина осуществлялось системно с 11-й по 18-й дни беременности в возрастающих дозах с 5 до 10 мг/кг. Результаты показали, что потомство самок, получавших морфин до родов, демонстрирует увеличение времени активного вскармливания детенышей, снижение латентных периодов поиска новорожденных и помещения их в гнездо. Таким образом, пренатальное введение может вызывать пролонгированные эффекты и влиять на материнское поведение самок во взрослом возрасте.

Из эксперимента Elizabeth Bugnes с соавторами (2003) видно, что хроническое введение морфина самкам в пубертатный период (с 30-го по 50-й дни) вызывает снижение у них массы тела и задержку раскрытия влагалища, однако не влияет на выработку материнского ответа. При этом морфин вводился подкожно в возрастающих дозах с 2,5 до 50 мг/кг.

Интересно также проследить изменение чувствительности мозга самок к опиоидной модуляции при повторных родах. У самок с развитым материнским поведением мозг изменен в результате накопления опыта взаимодействия с крысятами. Морфологические изменения регистрируются, в первую очередь, в супраоптическом ядре гипоталамуса, которое содержит окситоцинергические нейроны, важные для лактации. Модификации наблюдаются не только у рожавших и кормящих самок, но и у сенситизированных крыс-девственниц, которым предъявлялись крысята (Modney et al., 1994). В супраоптических ядрах кормящих самок и сенситизированных девственниц отмечено увеличение количества дендритов, по сравнению с контрольными крысами-девственницами.

В результате повторных родов зарегистрирован также ряд нейрохимических изменений в мозге крыс. В частности, чувствительность самок к влиянию опиоидов изменяется как функция количества беременностей и лактаций. Крысы, рожавшие и лактировавшие два и более раз, слабее реагируют на системное введение морфина, чем рожавшие один раз самки того же возраста (по параметрам материнского поведения и ноцицепции). Увеличение репродуктивного опыта с одного до двух выкормленных выводков приводит к тому, что медиальная преоптическая область (МПО) становится менее чувствительной к опиоидам. Причиной служит, по-видимому, зависимость плотности μ -рецепторов в МПО от количества беременностей и лактаций (Mann, Bridges, 1992).

В целом можно заключить, что последствия однократного введения опиоидов на поведенческие проявления материнской мотивации носят вполне четкий и однонаправленный характер. Эффекты их повторного и

хронического применения существенно более разнообразны и сложным образом зависят от дозы и протокола инъекций (использование низких доз, либо доз, приводящих к формированию толерантности и зависимости), а также возраста животных (пренатальное воздействие, введение в раннем постнатальном периоде, во время полового созревания, перед спариванием, во время беременности и др.).

На нейрохимическом уровне данные, полученные при повторном введении опиоидов самкам экспериментальных животных, также не выглядят однозначными. Опиоиды способны ингибировать активность нейронов, действуя через постсинаптические рецепторы (прежде всего, мю-типа), а также пресинаптически подавлять выброс многих нейромедиаторов (норадреналина, ГАМК, дофамина и др.) (Brunege et al., 2002; Ford et al., 2006; Britt et al., 2008). Высокая плотность мю-рецепторов обнаруживается в преоптической области гипоталамуса; она значительно увеличивается в период беременности и снижается при лактации (Mann et al., 1992). Показано, что подкожное вживление капсул с морфином взрослым крысам вызывает увеличение плотности мю-опиоидных рецепторов в таких регионах мозга, как МПО, гипоталамус и миндалина (базолатеральное и медиальное ядра) (Brady et al., 1989). Вместе с тем, хроническое введение морфина (5–10 мг/кг дважды в сутки) самкам в период беременности (11–18-й дни), напротив, приводит к снижению плотности мю-рецепторов в МПО (Rimanoczy et al., 1995). На клеточных моделях показано, что хроническое воздействие мю- и дельта-агонистов приводит к нескольким вариантам адаптивных ответов, включая десенситизацию рецепторов, их интернализацию, а также суперсенситизацию аденилатциклазы (Kovoor et al., 1997; Contet et al., 2004; Christie et al., 2008). Для негативной регуляции характерна генерализованная потеря рецепторов на поверхности и внутри клетки. Предполагается, что ее причиной служит модуляция синтеза мРНК, хотя этот вопрос остается во многом открытым. Показано, что введение морфина вызывает значительное снижение мРНК мю-опиоидного рецептора в базальном гипоталамусе, в то время как в преоптической области и таламусе концентрация мРНК остается неизменной (Ronnekleiv et al., 1996).

В следующих работах автора (Burnes, 2008) было обнаружено, что у самок в фазе диэструса и нерожавших самок хроническое введение морфина в период с 30-го по 50-й дни вызывает рост содержания мРНК мю- и каппа-опиоидных рецепторов, снижая при этом уровень мРНК проопиомеланокортина в медиобазальном гипоталамусе (анализ проводился

через 6–8 недель после последней инъекции, с целью доказать длительность действия препарата). Таким образом, здесь проявилось разнонаправленное воздействие на рецепторную и медиаторную составляющие опиоидной системы. Интересно также, что у самок, получавших физраствор, уровень экспрессии мРНК мю- и каппа-рецепторов возрос после родов и в период лактации, в то время как в группе самок, получавших морфин, значимых изменений выявлено не было.

Воздействие опиоидов на другие медиаторные системы продемонстрировано многими исследователями, однако большинство накопленного материала касается лишь описательных, фармакологических аспектов этой проблемы. В последние годы с появлением новых методов молекулярной и клеточной физиологии был достигнут значительный прогресс в понимании механизмов взаимодействия опиоидной и других медиаторных систем. С точки зрения регуляции материнской мотивации нас более других интересует дофаминергическая система, поэтому детально остановимся на ней.

Активность мозговых моноаминергических систем в значительной степени регулируется эндогенными опиоидами. Важной областью взаимодействия опиоидной и дофаминергической систем, имеющей непосредственное отношение к реализации материнской мотивации, является система биологического подкрепления. Вентральная тегментальная область и NAcc — это структуры, имеющие ключевое значение как для реализации родительской мотивации, так и для формирования подкрепления. Наиболее подробно этот механизм изучен с точки зрения развития опиоидной зависимости, однако вероятно, он же принимает участие и в регуляции материнского поведения.

Агонисты опиоидных рецепторов, как правило, налоксончувствительным образом снижают катехоламиную передачу сигнала (Versteeg et al., 1991, Simmons et al., 1992). Эффекты воздействия на опиоидную систему могут быть весьма долговременными и даже распространяться на следующие поколения — например, у потомства самок, получавших инъекции морфина во время беременности, существенно снижается функция D2-рецепторов (Burnes et al., 2013).

Высокий уровень связывания δ -, κ - и, особенно, μ -лигандов показан в различных областях черной субстанции, вентральной тегментальной области и других зонах, содержащих терминалы дофаминергических нейронов (Speciale et al., 1993). Однако окончательные представления, через какой из подтипов рецепторов осуществляется взаимодействие опиои-

дов с дофаминергической системой, еще не сформированы. Разными исследователями сообщается о модулирующем действии опиоидов, которое может происходить только через определенный тип (типы) рецепторов.

Так, Нейна с соавторами (1992) показали, что активация μ -, δ -, но не κ -опиоидных рецепторов в nucleus Accumbens и обонятельных булбарках ингибирует стимулированную дофамином продукцию цАМФ. При этом не найдено подобного влияния опиоидов на дофамин-чувствительную аденилатциклазу во фронтальной коре и медиобазальном гипоталамусе. В другом исследовании хроническая экспозиция морфина, не меняя чувствительность μ -опиоидных рецепторов, вызывала увеличение D_1 -стимулированной продукции цАМФ (De Vries et al., 1993). Напротив, снижение этой продукции наблюдалось после повторного введения налтрексона (De Vries et al., 1991). По данным Manzanares с соавторами (1991), применение κ -агонистов тормозит все дофаминовые нейрональные системы мозга, хотя эффект обычно проявляется только после активации соответствующих нейронов. Сообщается также (Schlosser et al., 1995), что все три классических подтипа опиоидных рецепторов могут осуществлять ингибирующий контроль высвобождения дофамина в стриатуме.

В работе Rashidy-Pour с коллегами (2013) показано, что не только классические опиоидные рецепторы принимают участие в регуляции дофаминовой передачи сигнала — в VTA каннабиноидные рецепторы CB1 опосредуют часть подкрепляющих эффектов морфина при выработке place preference. Brady с соавторами (2012) также утверждают, что основной площадкой взаиморегуляции опиоидной и дофаминовой систем является вентральная тегментальная область, причем ее хвостовая часть.

Интересно, что существует и обратная регуляция — формирование реакции предпочтения места при помощи морфина можно нарушить введением в гиппокамп сульпирида (селективного D2-антагониста), но не D1-блокатора SCH 23390 (Naghparast et al., 2013).

Хроническое введение опиоидов приводит к уменьшению внеклеточного уровня дофамина и его метаболитов по Ca^{2+} -зависимым механизмам. Эффекты наиболее выражены в тех областях мозга, которые вовлечены в развитие синдрома отмены — лимбической системе и среднем мозге (Tokuyama et al., 1996).

Преимущественно исследования взаиморегуляции дофаминовой и опиоидной систем проводятся на самцах крыс. Вопрос взаиморегуля-

ции этих важнейших с точки зрения материнской поведенческой программы систем у кормящих самок, кроме нас, по-видимому, не изучался ни одной группой исследователей. С учетом того, что после родов работа практически всех нейромедиаторных систем подвергается существенным изменениям, а также принимая во внимание открывающиеся при таком подходе перспективы коррекции послеродовых психоэмоциональных нарушений, подобное упущение требует тщательных исследований.

4. Влияние опиоидных антагонистов на проявления материнской заботы

Отдельного внимания с точки зрения регуляции материнской мотивации заслуживают препараты-блокаторы опиоидных рецепторов. С помощью экспериментов с системным или внутримозговым введением антагонистов разных подтипов рецепторов, в первую очередь, можно определить рецепторную специфичность действия опиоидов. Такого рода опыты также позволяют показать вклад опиоидной системы в функционирование «нормального», здорового мозга и выявить области действия ее эндогенных лигандов. Данный подход достаточно часто встречается в литературе, и в наших исследованиях ему принадлежит немаловажная роль.

Налоксон — классический антагонист опиоидных рецепторов, был впервые синтезирован в 1960 г. Он обладает сродством к трем типам опиоидных рецепторов: μ , δ и κ . Еще в 40-х гг. 20-го века в клинике применяли налорфин для лечения острых отравлений морфином, но налоксон превзошел его по эффективности и широте терапевтического применения (Головкин и др., 2003).

Антагонистическое действие налоксона сначала было показано в ходе исследований физиологических и поведенческих реакций. Налоксон и его аналоги могут полностью снимать классические реакции на введение опиоидов (анальгезию, угнетение дыхательного центра). Результаты радиолигандных исследований с использованием [^3H]-метки показывают, что наиболее эффективно налоксон и его аналоги связываются с μ -рецепторами; значительно ниже аффинность к δ -рецепторам; взаимодействие с κ -подтипом минимально (Waldhoer et al., 2004).

Опиоидные рецепторы относятся к метаботропным рецепторам, сопряженным с $G_{i/o}$ -белками. Соответственно, их агонисты (морфин, эндорфины) угнетают активность аденилатциклазы, а налоксон и сходные с ним препараты действуют противоположным образом. Подавление аденилатциклазы приводит к снижению количества цАМФ, Ca^{2+} -проводимости пресинаптической мембраны и уменьшению количества высвобождаемого нейротрансмиттера (Дамбинова, 1999). Имен-

но этот механизм был описан первым в качестве способа, с помощью которого опиоиды влияют на работу нейронов, передающих боль (Gale et al., 1978). В дальнейшем показана способность $G_{i/o}$ -белков влиять на K^+ -проводимость (как пре-, так и постсинаптическую). В пресинаптических окончаниях дополнительное открывание K^+ -каналов повышает скорость реполяризации, ограничивая Ca^{2+} -ток и высвобождение нейротрансмиттеров (Simmons, Chavkin, 1996).

Итак, использование антагонистов опиоидных рецепторов ослабляет влияние как эндогенных, так и вводимых извне опиоидов на материнскую мотивацию. Показано, что введение неспецифического опиоидного антагониста налоксона непосредственно перед морфином блокировало действие опиоида (Mann et al., 1990). При этом реакция крыс, получивших налоксон (0,5 мг/кг подкожно) за 24 ч до морфина, не отличалась от таковой при введении одного морфина. В том же исследовании выявлено, что введение селективного μ -антагониста налоксоназина (0,5 мг/кг) нивелирует вызванное морфином нарушение родительских реакций только частично. Селективный антагонист μ -опиоидных рецепторов налоксоназин уменьшает влияние морфина на материнскую мотивацию — введение морфина (10 мг/кг, подкожно) на 3-й день после родов сразу после налоксоназина не приводит к снижению уровня родительских реакций (Mann et al., 1991).

Помимо предотвращения негативных эффектов морфина, налоксон при системном (0,5 и 5 мг/кг подкожно) и центральном (5 и 50 мкг интрацеребровентрикулярно) введении приводит к усилению всех проявлений материнского поведения в послеродовой период, а во время ранней лактации — к увеличению времени кормления детенышей (Vutpes et al., 2000). Это говорит о том, что эндогенные опиоиды играют роль в ограничении длительности лактации в ранний послеродовой период.

Описанные эффекты в целом совпадают с результатами внутрибрюшинного введения налоксона, полученными ранее на кафедре физиологии человека и животных Ю.А. Ивлевой (Ивлева, 2004). В ее экспериментах препарат в дозе 5 мг/кг при внутрибрюшинном введении вызывал у самок крыс достоверное повышение числа подходов к детенышам и близкий к значимому рост количества их переносов; при красном свете были снижены и латентные периоды всех реакций. При инъекции налоксона в дозе 1 мг/кг таких изменений не происходило.

В проведенных нами далее сериях экспериментов с интраназальным введением налоксона в той же дозе (1 мг/кг) показано явное усиление ма-

теринских реакций (Добрякова, 2009). Показано, что в этом случае интраназальное введение препарата вызывает явное усиление материнских реакций. Интересно, что в первые две минуты эксперимента наблюдалось достоверное увеличение выходов в центр открытого поля (на 30,0%; $p=0,04$) и снижение количества умываний (на 47,2%; $p=0,017$). Это свидетельствует о более ярком проявлении у самок реакции на место нахождения детенышей; снижение интенсивности грумминга также можно рассматривать как признак явного доминирования материнской мотивации.

При тестировании в присутствии крысят после введения налоксона у самок, в первую очередь, выявляется достоверное увеличение количества переносов детенышей из чашки Петри как при красном, так и при ярком свете (на 65,0 и 60,2%, соответственно; $p=0,01$ в обоих случаях). Значимо снижается АП переноса третьего детеныша при красном свете (на 23%; $p=0,008$). Кроме того, прослеживаются явные тенденции к снижению под влиянием налоксона АП переноса первого детеныша, не достигающие уровня достоверности ($p=0,07$ и $0,06$ при красном и ярком свете).

Полученные данные позволяют сделать вывод о положительном влиянии антагониста опиоидных рецепторов налоксона в дозе 1 мг/кг (интраназально) на материнское поведение кормящих самок крыс.

В следующей серии опытов была протестирована еще более низкая доза препарата — 0,2 мг/кг. В ходе эксперимента выявлено, что под действием такого количества налоксона значимо падает двигательная активность в первые две минуты эксперимента (без детенышей, красный свет). Пробег самок уменьшался на 21,0% по сравнению с контролем ($p=0,023$). Зарегистрировано также достоверное снижение количества стоек, отходов от стенки и выходов в центр поля (на 35,3%; $p=0,004$; на 30,5%; $p=0,04$ и на 37,5%; $p=0,046$, соответственно).

В то же время при предъявлении детенышей достоверных изменений в количестве и АП переносов крысят или подходов к ним не обнаружено. Полученные результаты дают основание полагать, что доза интраназально вводимого налоксона 0,2 мг/кг не оказывает влияния на компоненты материнского поведения.

Напротив, введение налоксона в дозе 5 мг/кг спровоцировало угнетение родительских реакций. Изменений двигательной активности (первые две минуты опыта) в этом случае не наблюдалось. Однако в присутствии детенышей (красный свет) произошло достоверное уменьшение числа подходов к чашке Петри (на 22,9%; $p=0,002$). Следовательно, налоксон в этом случае снижал выраженность материнской мотивации.

Негативное действие высокой дозы препарата на родительское поведение более очевидно проявилось при смене красного освещения на яркое. Наблюдалось не только достоверное изменение количества подходов к детенышам (на 20,4%; $p=0,03$), но и почти в два раза снизилось число их переносов из чашки Петри (на 47,6%; $p=0,0025$); в три раза увеличился АП первого подхода ($p=0,045$). Зарегистрировано также достоверное снижение числа подходов к детенышам и их переносов, что свидетельствует о способности налоксона в высоких дозах проявлять свойства опиоидного агониста.

Таким образом, можно заключить, что налоксон, вводимый интраназально, действует в более низких дозах, чем в случае внутривенной инъекции. Важно, что назальный путь введения налоксона до последнего времени не привлекал внимания исследователей. Препарат стандартно применяется при опиатной передозировке внутривенно либо внутримышечно. Однако на данный момент уже имеется информация о том, что интраназальное введение налоксона в некоторых ситуациях более удобно и не менее эффективно, чем внутривенное. В частности, это справедливо в случае быстрой опиатной детоксикации, а также для диагностики опиатной зависимости (Barton et al., 2005; Doe-Simkins et al., 2009).

Возможность опиатов воздействовать на активность мозга при введении в носовую полость показана также для морфина и его аналогов (в том числе в исследованиях, проведенных на человеке). Обнаружено, что абсорбция неинвазивно вводимого морфина происходит в два раза быстрее, чем в случае внутривенного введения. Соответственно, быстрее развивается и анальгетический эффект (Plum et al., 2002). Интраназальное введение аналогов морфина в послеоперационный период (например, диаморфина) так же эффективно, как внутримышечное и внутривенное введение, и хорошо переносится пациентами (Hallett et al., 2000; Borland et al., 2007).

Значение опиоидной системы для реализации материнской мотивации исследуется и с использованием метода сенситизации нерожавших животных. Например, Bridges с соавт. (1982) показано, что повышение уровня опиоидов в медиальной преоптической области сенситизированных самок ингибирует проявления материнской заботы. Рис. 7

Таким образом, основываясь на имеющихся литературных данных, а также на собственных результатах, мы рассчитывали наблюдать стимулирующее влияние налоксона на материнское поведение сенситизированных самок.

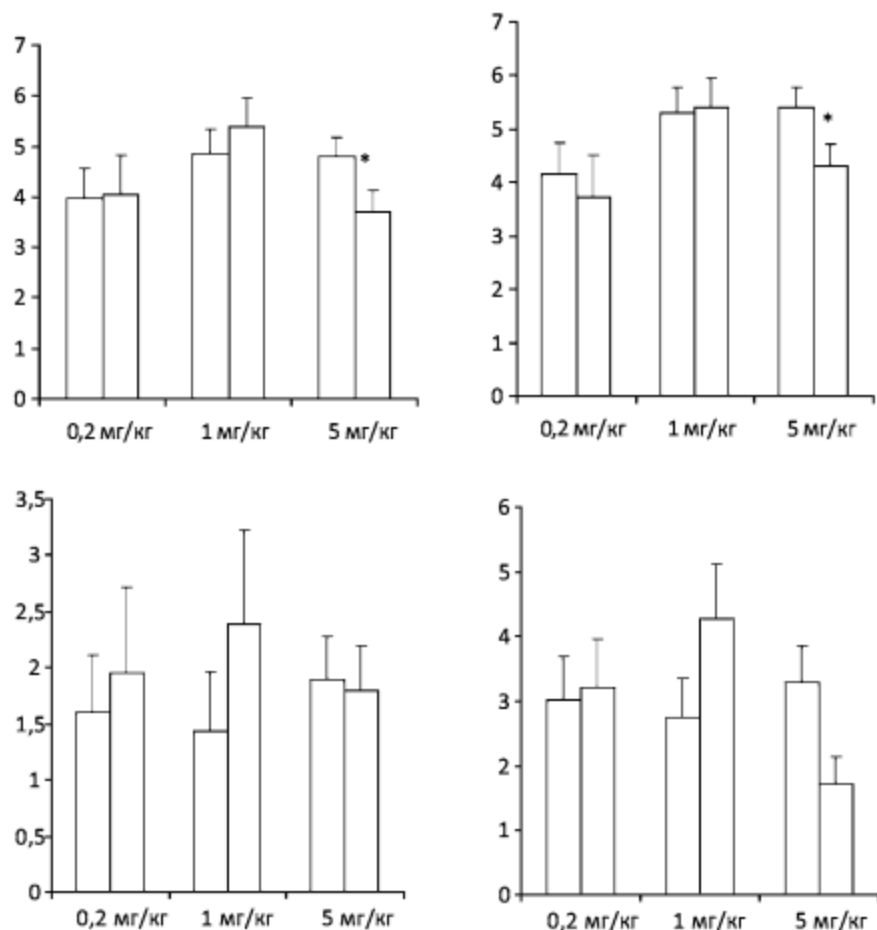


Рис. 7. Количество подходов к детенышам (А — при красном свете, Б — при ярком свете) и их переносов (В — при красном свете, Г — при ярком свете) в экспериментах с интраназальным введением налоксона кормящим самкам в разных дозах.

Предварительно были проведены серии опытов по отработке методики сенситизации. Поскольку метод полной сенситизации уже достаточно хорошо изучен и описан в литературе, а, кроме того, требует длительного содержания крыс в индивидуальных клетках и постоянного наличия большого числа донорских детенышей, мы решили развить метод неполной сенситизации самок. При предъявлении донорских детенышей в те-

чение 3 или 5 дней по 1 ч материнское поведение проявлялось слабо, продолжая формироваться по ходу тестирования. Это существенно затруднило бы корректную оценку воздействия препаратов. При проведении сенситизации в течение 7 дней по 2 ч в сутки также не наблюдалось проявления полного набора родительских реакций, однако их параметры в ходе тестирования в «открытом поле» оставались на относительно стабильном уровне. Схема проведения эксперимента представлена на рис. 8.

Показано, что самки после недельной неполной сенситизации при тестировании материнского поведения в «открытом поле» достаточно быстро подходят к детенышам при ярком и красном свете, обнюхивают их, в некоторых случаях остаются в центре арены вблизи новорожденных длительное время, иногда вылизывают детенышей и принимают позу для кормления. Основное отличие от поведения нормально рожающих крыс состоит в отсутствии переносов детенышей из чашки Петри по арене.

В контрольной группе при сравнении параметров, усредненных для 1–3-го и 4–6-го дней эксперимента, наблюдается небольшое усиление проявлений родительских реакций — снижается латентный период первого подхода к детенышам при красном ($p=0,054$) и ярком ($p=0,29$) свете, увеличивается количество подходов к чашке Петри при красном свете ($p=0,072$). Различия более выражены в менее стрессогенной обстановке, тогда как у нормально рожающих самок нередко наблюдается активация материнского поведения при ярком свете.

После введения налоксона в дозах 1 и 5 мг/кг, как и для контрольных самок, была выявлена тенденция к снижению ЛП первого подхода к детенышам при красном свете ($p=0,046$ для группы с введением 1 мг/кг налоксона и $p=0,054$ для группы 5 мг/кг), увеличение количества подходов к детенышам при красном свете ($p=0,081$ и 0,26, соответственно). При ярком свете выраженность родительских реакций не изменялась по ходу эксперимента.

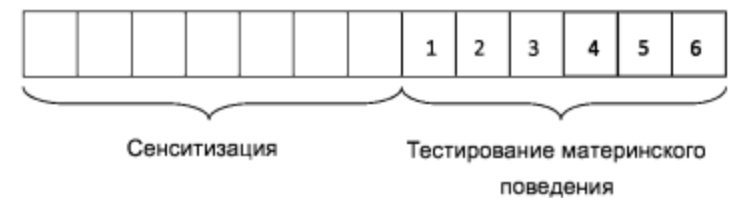


Рис. 8. Регламент эксперимента с введением налоксона сенситизированным нерожающим самкам.

При сравнении абсолютных значений параметров материнского поведения, а также их изменений в группах, получавших налоксон в дозах 1 и 5 мг/кг, с контрольным уровнем достоверных отличий не зарегистрировано.

Пробег самок во всех исследованных группах, а также их вертикальная активность (число стоек) значимо в ходе эксперимента не менялись (за исключением снижения в группе 5 мг/кг). В случае количества выходов в центр арены и отходов от ее стенки наблюдается рост величины параметров, свидетельствующий об обучении на базе материнской мотивации. Интересно, что достоверного уровня этот эффект достиг только в группе с введением налоксона 1 мг/кг.

Поскольку к третьему дню введения (последнему дню эксперимента) эффекты налоксона заметно слабели, в ходе дополнительного анализа результатов мы провели сравнение усредненных данных, полученных в 4–5-й дни наблюдений с исходным уровнем (1–2-й дни). В этом случае также показан достоверный рост числа выходов в центр арены (только в группе 1 мг/кг). Более того, аналогичный рост зарегистрирован для числа подходов к детенышам, но только при красном свете.

Использование большой дозы налоксона (10 мг/кг) в нашем эксперименте привело к значимому ухудшению проявления материнской заботы. В соответствующей группе самок оказался достоверно повышен латентный период первого подхода к детенышам и снижено количество таких подходов при красном свете по сравнению с контрольной группой. Кроме того, если в контроле число подходов возросло на 4–5-й дни опыта по сравнению с 1–2-м днями, то в группе с введением налоксона (10 мг/кг) значение показателя достоверно снизилось.

В условиях яркой освещенности каких-либо межгрупповых различий не наблюдалось. При этом происходило ослабление материнского поведения по сравнению с красным светом (по крайней мере, в группах контроля, 1 и 5 мг/кг). Это свидетельствует о том, что уровень материнской мотивации сенситизированных самок достаточно низкий, и в умеренно стрессогенной среде родительские реакции у них легко замещаются пассивно-оборонительным поведением. Интересно, что умеренный стресс снимал эффекты и высокой дозы налоксона.

Таким образом, полученные нами результаты в целом подтвердили двухфазный характер влияния опиоидного антагониста налоксона на материнское поведение не только нормально рожающих, но и сенситизированных к детенышам самок. Обнаружено, что низкая доза препарата (1

мг/кг) оказывает активирующее воздействие на ряд проявлений родительской мотивации, последствия введения средней дозы (5 мг/кг) менее выражены, а высокая доза (10 мг/кг) снижает интенсивность родительской заботы.

Еще один параметр — время нахождения рядом с детенышами. При красном свете введение налоксона в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг привело к его росту, а в дозе 10 мг/кг — к падению. Различия между изменениями в группах, получавших 1 и 10 мг/кг налоксона достоверно с $p=0,007$; между изменениями в группах, получавших 5 и 10 мг/кг налоксона — с $p=0,049$.

Положительное действие налоксона на параметры родительского поведения сенситизированных крыс регистрируется, хотя и является менее интенсивным, чем при работе с рожающими самками. Вероятно, это связано с низким общим уровнем материнской мотивации в результате достаточно непродолжительной сенситизации самок. Вместе с тем, достаточная для активации родительских реакций доза препарата (1 мг/кг) в данной серии экспериментов оказалась ниже, чем для лактирующих самок при внутрибрюшинном введении (5 мг/кг). Можно предположить, что опиоидная система мозга нерожающих самок крыс более чувствительна к действию антагониста (возможно, за счет большего количества рецепторов мю-типа). Это согласуется с данными Вулпес (2000), предположившей, что в период ранней лактации эндогенные опиоиды играют роль ограничителя избыточных проявлений материнского поведения — уже упоминалось, что их действие тормозит выброс пролактина и уменьшает длительность актов кормления новорожденных. Кроме того, известно, что уровень эндогенных опиоидов в плазме и мозге крыс возрастает с ходом беременности и достигает максимума при лактации. Возможно, что реакцией мозга на подобное увеличение концентрации эндогенных агонистов является снижение количества или активности рецепторов.

Другим объяснением наблюдаемого нами активирующего влияния налоксона на параметры материнского поведения может стать взаимодействие с опиоидными рецепторами медиальной преоптической области или NAcc. Именно через данные структуры происходит морфиновое ингибирование родительской заботы (Bridges et al., 1982). Однако в работе Thompson и Kristal (1996) было показано, что у крыс, которым вводили 0,03 мкг морфина в VTA, напротив, наблюдается значительно меньший латентный период развития сенситизации. Подобный стимулирующий эффект морфина на возникновение материнского поведения блокировался предварительным введением налтрексона, но при этом являл-

ся специфичным для VTA. При системном введении, судя по всему, влияния опиоидов на МПО и NAcc превалируют, и общая направленность их эффектов оказывается негативной.

Итак, влияние налоксона на материнское поведение сенситизированных самок носит двухфазный характер (см. табл. 2).

Таблица 2. Направленность влияния разных доз налоксона на проявления материнского поведения («+» — положительное, «=» — нет эффекта, «-» — отрицательное).

	0,2 мг/кг	1 мг/кг	5 мг/кг
Рожавшие крысы, в/б	=	=	+
Рожавшие крысы, и/н	=	+	-
Сенситизированные самки, в/б	+	=	-

Использование низкой дозы препарата (1 мг/кг) приводит к некоторой активации родительских реакций, промежуточная доза (5 мг/кг) практически не оказывает воздействия, а введение 10 мг/кг налоксона негативно сказывается на материнском поведении. При интраназальном введении препарата в дозе 5 мг/кг кормящим самкам наблюдается сходная картина. В связи с отсутствием в настоящее время данных о дозах внутрибрюшинно вводимого антагониста, которые приводили бы к обращению направленности эффекта, мы не можем сравнить чувствительность рожавших и нерожавших самок к высоким дозам налоксона. Однако полученные нами результаты подтверждают способность этого препарата проявлять агонистические свойства при использовании в больших дозах (Яснецов и др., 1986).

Суммируя результаты наших экспериментов с введением налоксона рожавшим и сенситизированным самкам можно заключить, что опиоидный антагонист имеет перспективы в качестве агента для борьбы с послеродовой депрессией. Для этого необходимо провести эксперименты с его хроническим введением на фоне различных моделей заболевания, а также исследовать отставленные влияния на развитие потомства.

5. Дофаминергическая система и материнское поведение

Именно мезолимбическая часть дофаминергической системы, опосредующая пути положительного подкрепления, играет важную роль в усилении родительской мотивации. В этом ее отличие от нейронов туберо-инфундибулярной области, которые синтезируют дофамин, воздействующий на пролактин в качестве статина (Brunton et al., 2008). Предъявление детенышей самкам в период лактации повышает уровень внеклеточного дофамина и экспрессию генов раннего реагирования в прилежащем ядре прозрачной перегородки (NAcc) (Hansen et al., 1993; Fleming et al., 1994). Кроме того, показано, что при системном введении пролактина или эстрадиола в течение 2 недель овариэктомированным самкам или самцам наблюдается увеличение плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме (Di Paolo et al., 1982). В своем обзоре Numan и Stolzenberg предложили схему вклада различных структур мозга в управление материнским поведением (см. рис. 1), рассмотрим ее теперь и с нейромхимической точки зрения (Numan et al., 2009).

Активность прилежащего ядра (nucleus accumbens), содержащего преимущественно ГАМК-ергические клетки, тонически регулируется дофаминергическими проекциями VTA. Дофамин, выделяющийся из терминалей нейронов VTA, воздействует на D1- и D2-рецепторы в NAcc. В первом случае происходит возбуждение более крупных эфферентных клеток прилежащего ядра; во втором, по-видимому, — снижение активности его мелких тормозных интернейронов (Ungerstedt et al., 1985). На вентральную область покрышки, в свою очередь, влияют многие факторы, в том числе сигналы от МПО и BNST. Стимулы от детенышей активируют эфферентные ГАМК-ергические клетки NAcc как прямо, так и через МПО, VTA и D1-рецепторы. На следующем этапе проекции прилежащего ядра вызывают торможение вентральной части бледного шара (ventral pallidum, VP). В результате ослабевают ингибирующие (также ГАМК-ергические) влияния бледного шара на передние ядра таламуса, и становится возможной циркуляция возбуждения в контуре «передние ядра таламуса — фронтальная кора». Именно она создает условия для за-

пуска поведенческих реакций самок на звуковые, обонятельные и тактильные сигналы, источником которых являются детеныши.

Итак, мезолимбический дофамин является основным медиатором, обеспечивающим выраженность материнской мотивации и, следовательно, интенсивность родительской заботы. Эффекты всех остальных регуляторов косвенные, в конечном итоге они сводятся к изменению дофаминергической активности VTA и реакции на нее со стороны NAcc. Однако многие вопросы, касающиеся механизмов формирования разных проявлений материнской мотивации и ее нарушений, роли разных структур и подтипов рецепторов в этих процессах, все еще остаются без ответов.

Наиболее распространенным способом исследования этой проблемы является применение клинических нейролептиков и сходных по действию препаратов. Так, например, Li с соавторами оценивали влияние типичного (галоперидол в дозах 0,02–0,2 мг/кг) и атипичных (клозапин в дозах 2,0–20,0 мг/кг; рисперидон в дозах 0,2–2,0 мг/кг) антипсихотических препаратов. Вещества вводили системно, однократно на 6 день после родов (Li et al., 2004). Показано, что все они способны ослаблять активные компоненты материнских реакций (подходы к детенышам, их поиск, строительство гнезда). Галоперидол вызывал более длительное нарушение параметров родительского поведения в сравнении с атипичными нейролептиками. Позднее те же авторы показали, что не только однократное, но и хроническое применение антипсихотических препаратов (галоперидола, олазапина) негативно влияет на материнское поведение (Li et al., 2005). Оба вещества, вводимые в течение трех недель со 2-го дня после родов через осмотические миникапсулы, нарушали поиск детенышей, их облизывание, строительство гнезда.

Эффекты внутрибрюшинного введения галоперидола исследовались также Stern и Keer (1999). Ими показано, что нейролептик в дозах 0,05 и 0,1 мг/кг ингибирует подтакивания детенышей самкой и их перемещения с одного места на другое с помощью лап. По данным Silva с соавторами, галоперидол при использовании в тех же дозах (0,05 и 0,1 мг/кг) ослабляет такие аспекты материнской заботы, как перенос детенышей и строительство гнезда (Silva et al., 2001). Кроме того, снижается двигательная активность самок.

В наших экспериментах с галоперидолом выбор доз препарата был основан на анализе литературных данных и предыдущих исследованиях нашей лаборатории.

В первой серии экспериментов была исследована группа животных с внутрибрюшинным введением галоперидола (преимущественного блокатора D2, D3 и D4 рецепторов) в дозе 0,1 мг/кг (Добрякова и др., 2006). Было показано, что при тестировании в отсутствие детенышей двигательная и исследовательская активность крыс после введения галоперидола практически не изменяется по сравнению с контрольным уровнем (и даже несколько растет). При предъявлении детенышей (красный свет, см. рис. 9) зарегистрировано близкое к значимому снижение количества подходов к чашке Петри (на 15,4%; $p=0,06$). Кроме того, происходит парадоксальное снижение ЛП первого переноса как при красном, так и при ярком свете (на 30,5%; $p=0,03$ и на 33,9%; $p=0,08$, соответственно). При ярком свете галоперидол в низкой дозе не вызывает значимых изменений количества подходов к детенышам и их переносов, равно как и других параметров.

В следующей серии опытов доза галоперидола была увеличена до 0,2 мг/кг (также см. рис. 9). Показано, что инъекции антагониста рецепторов дофамина в этом случае снижают пробег (на 34,3%; $p=0,01$); число стоек, выходов в центр, отходов от стенки и груминг значимо не изменяются. Вместе с тем, под действием галоперидола зарегистрировано достоверное ослабление выраженности материнского поведения. Так, при красном свете увеличивается ЛП подхода к детенышам (на 130,0%; $p=0,04$) и снижается общее количество подходов к ним (на 36,0%; $p=0,014$). При ярком свете выявлено снижение общего количества подходов (на 72,4%; $p=0,012$) и явное (хотя и не значимое) снижение количества переносов и увеличение ЛП переноса последнего детеныша ($p=0,06$ и 0,07, соответственно). Следовательно, в этом случае в явной форме подтверждается известное из литературы угнетающее действие галоперидола на проявления материнской мотивации.

Следующая серия нашей работы была посвящена исследованию влияния повторно вводимого галоперидола на выраженность материнского поведения. Наблюдение за родительскими реакциями происходило с 4-го по 6-й дни после родов. Животным опытной группы препарат вводился внутрибрюшинно в дозе 0,1 мг/кг с 1-го по 6-й дни после родов (день родов был принят за нулевой). Во время проведения тестирования с 4-го по 6-й день самки получали инъекцию после проведения регистрации. Контрольные животные получали эквивалентные объемы физраствора в те же сроки (см. схему эксперимента на рис. 10). Выбор дозы галоперидола основан на статье Вугнес с соавторами (2002) и описанных выше сериях экспериментов с однократным введением нейролептика.

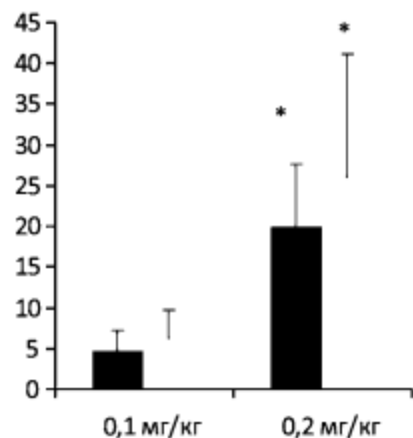


Рис. 9. Отклонения показателей материнского поведения самок в экспериментах с острым введением галоперидола в разных дозах от контрольного уровня.

А — ЛП первого подхода к детенышам при красном (темные столбцы) и ярком (светлые столбцы) свете; Б — количество подходов; В — количество переносов. * $p < 0,05$ при сравнении с уровнем контроля.

Показано, что в первые две мин наблюдений (без детенышей) двигательная и исследовательская активность самок, получавших инъекции галоперидола, не отличается от контроля. При этом в обеих группах жи-

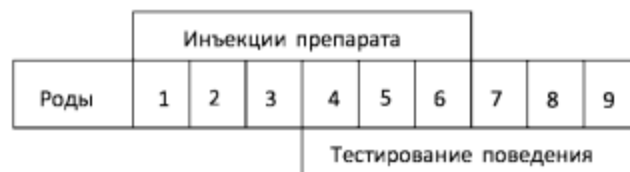


Рис. 10. Схема эксперимента с хроническим введением галоперидола.

вотных в ходе тестирования зарегистрировано постепенное снижение количества стоек и пробега. Так, на 4-й день после родов количество стоек составило $3,9 \pm 3,3$ в контроле и $3,6 \pm 3,1$ в опыте; на 6-й день — $0,9 \pm 0,6$ и $0,35 \pm 0,7$, соответственно.

При предъявлении детенышей (красный свет) обнаружено, что ЛП первого подхода выше у самок опытной группы, по сравнению с контролем (на 190,3%; $p = 0,024$). Кроме того, следует отметить тенденцию к снижению количества переносов детенышей самками опытной группы (на 63,4% меньше, чем в контроле; $p = 0,15$).

В условиях яркой освещенности последствия введения галоперидола более выражены (см. рис. 11). Уровня достоверности (при усреднении дней тестирования) они достигли в случае ЛП первого переноса: рост величины показателя на 96,0% ($p = 0,018$). Однако все остальные параметры проявляют очевидную тенденцию к изменению, которая оказывается значимой на 5-й и 6-й дни после родов в случае количества подходов к новорожденным; на 5-й день после родов в случае количества переносов и ЛП первого подхода.

Из полученных данных, можно заключить, что хроническое введение галоперидола в дозе 0,1 мг/кг не затрагивает двигательную активность кормящих самок, оказывая при этом явное негативное действие на материнскую мотивацию.

В целом важно подчеркнуть, что на фоне введения нейролептика изменения параметров родительского поведения существенно более выражены, чем снижение активности в «открытом поле» (значимо упал пробег). Следовательно, материнское поведение оказалось чувствительнее к действию галоперидола, чем двигательная активность самок. Интересен и парадоксальный эффект малой дозы препарата (снижение ЛП первого переноса). Возможно, в данном случае причиной является преобладание пресинаптических механизмов действия галоперидола над постсинаптическими.

Некоторое несоответствие эффектов введения конкретных доз препаратов между описанными исследованиями в разных лабораториях, веро-

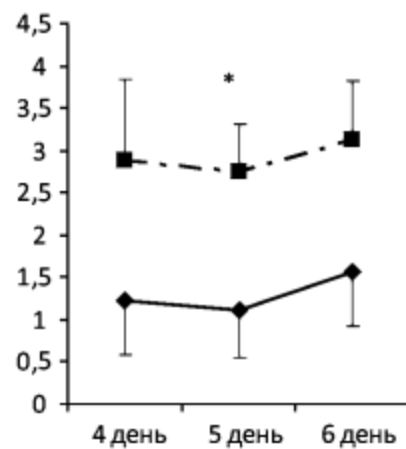
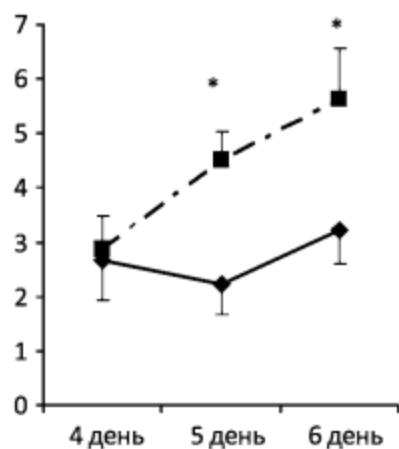
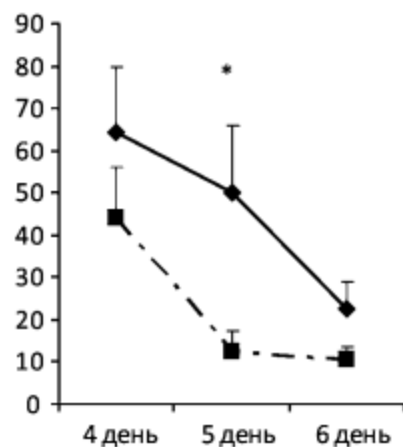


Рис. 11. Изменение параметров материнского поведения самок при ярком освещении в серии с повторным введением галоперидола в дозе 0,1 мг/кг. Пунктирной линией обозначены данные контрольной группы, сплошной линией — опытной. А — ЛП первого подхода; Б — количество подходов к детенышам; В — количество переносов крысят.

ятно, связаны с особенностями использованных линий животных, а также с разной чувствительностью выбранных методических подходов. Выявленная нами разнонаправленность эффектов малой дозы галоперидола, скорее всего, отражает конкуренцию пост- и пресинаптических составляющих его активности. Известно, что на дофаминергических тер-

миналях присутствуют D2-ауторецепторы, снижающие выброс медиатора, что, например, ослабляет локомоторную активность (Skirboll et al., 1979; Missale et al., 1998). Они же, по-видимому, способны подавлять материнское поведение. Малая доза антагониста, блокируя преимущественно ауторецепторы, может вызывать противоположные по направленности поведенческие эффекты.

Ранее мы обсуждали активирующее влияние опиоидного антагониста налоксона на материнские реакции крыс в норме. Интересные данные получены нами при совместном введении низкой дозы галоперидола (0,1 мг/кг) с интраназально вводимым налоксонам (0,2 мг/кг) (Добрякова и др., 2006). Результаты этой и следующей серий экспериментов в сравнении с эффектами галоперидола и налоксона при индивидуальном введении представлены на рис. 12. При предъявлении детенышей (красный свет) достоверно увеличивалось количество переносов крысят самкой от $1,3 \pm 1,3$ до $2,4 \pm 1,7$ ($p < 0,05$) и снижался ЛП переноса первого детеныша из чашки с $73,3 \pm 43,8$ сек до $55,2 \pm 47,9$ сек ($p < 0,05$). При ярком свете значения параметров практически не изменялись. Полученные результаты говорят о некотором усилении действия интраназально вводимого налоксона на фоне низкой дозы галоперидола, но лишь в менее стрессогенных условиях (при красном свете). Два препарата, каждый из которых сам по себе не оказывает выраженного действия на параметры материнских реакций, при совместном применении оказывают активирующее действие на родительское поведение. Скорее всего, происходит суммация и взаимное усиление эффектов малых доз налоксона и галоперидола. Первый снижает опиоидергическое торможение выброса дофамина, второй — ослабляет влияние ауторецепторов.

На следующем этапе осуществлялось совместное введение налоксона и галоперидола в более высокой дозе (0,2 мг/кг).

Первые две минуты наблюдений показали лишь достоверное снижение грумминга (на 52,9%; $p = 0,026$) и тенденцию к уменьшению пробега ($p = 0,075$). В ситуации помещения в поле детенышей отмечено значимое снижение количества подходов к чашке с детенышами как при красном, так и при ярком свете (на 33,9%; $p = 0,006$ и на 52,9%; $p = 0,001$, соответственно) и увеличение латентного периода первого подхода (на 90,5%; $p = 0,036$ и на 221%; $p = 0,02$). Кроме этого, при яркой освещенности наблюдается увеличение латентного периода переноса последнего детеныша (на 40,3%; $p = 0,019$) (см. рис. 12).

Тестирование самок в присутствии детенышей (красный свет) выявило значимое падение количества подходов к ним (на 42,7%; $p = 0,009$). На

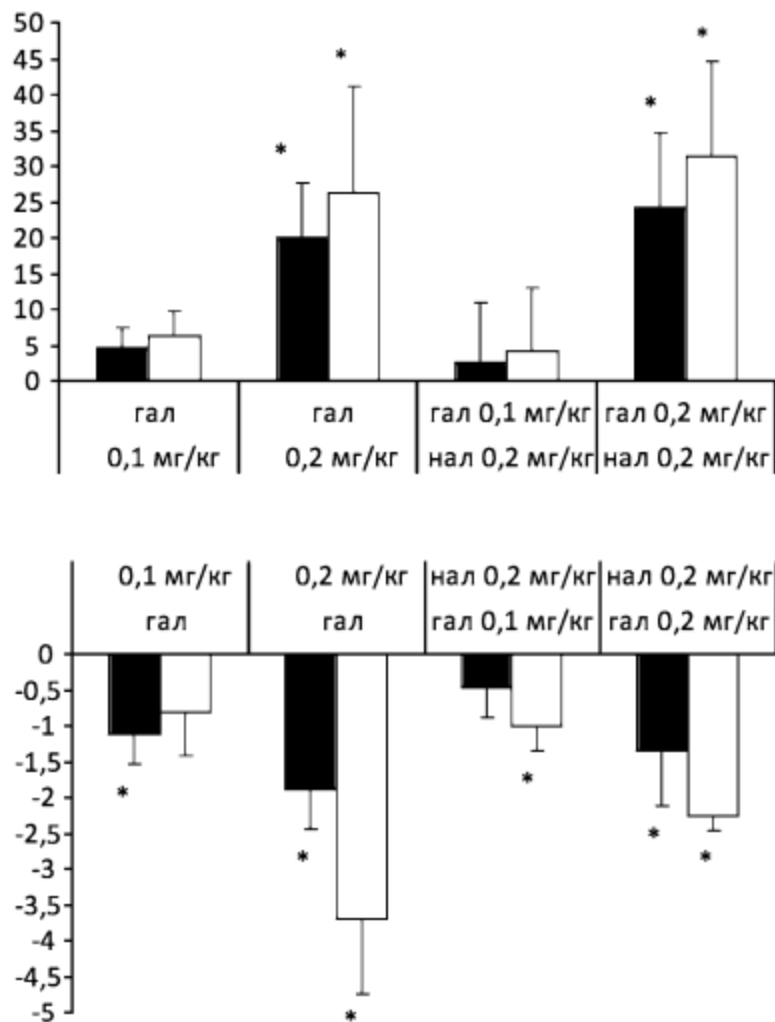


Рис. 12. Изменение параметров материнского поведения при красном (темные столбцы) и ярком (белые столбцы) свете в экспериментах с введением антагонистов опиоидных и дофаминовых рецепторов в разных дозах. А — ЛП первого подхода, Б — количество подходов.

фоне яркого света произошло изменение практически всех параметров, характеризующих материнскую мотивацию: снизилось количество подходов (на 47,8%; $p=0,019$) и количество переносов (на 71,7%; $p=0,019$); увеличились латентные периоды переноса первого и последнего детены-

ша (на 102,0%; $p=0,023$ и на 76,6%; $p=0,012$, соответственно). Роста латентного периода первого подхода к крыскам не наблюдалось ни при красной, ни при яркой освещенности.

Полученные в этой серии экспериментов данные по направленности и абсолютному значению очень близки к результатам введения только галоперидола (0,2 мг/кг). Следовательно, можно с достаточной долей уверенности утверждать, что введение налоксона на фоне высокой дозы галоперидола не изменяет действие блокатора дофаминовых рецепторов на показатели материнского поведения.

Рассмотрим далее вопрос о селективной роли рецепторов разных типов на формирование материнского поведения у крыс. Показано, что при прерывании беременности и овариэктомии после инъекции D1-агониста SKF-38393 в NAcc материнское поведение развивается сразу же, не требуя сенситизации (Stolzenberg et al., 2009). В следующей работе тех же авторов с использованием соответствующих антагонистов показано, что в прилежащем ядре наблюдавшиеся эффекты селективно связаны с активацией аденилатциклазы, а не фосфолипазы C (Stolzenberg et al., 2010). Введение в МПО 10 мкг D1-антагониста SCH 23390 значительно снизило количество переносов и интенсивность вылизывания детенышей. А введение раклоприда (селективного D2-антагониста) привело к увеличению продолжительности кормления, но не повлияло на другие проявления материнского поведения (Miller et al., 2005). Это позволяет предположить, что нейроны МПО, несущие D1- и D2-рецепторы, участвуют в регуляции разных проявлений родительской мотивации. В следующих главах будут детально рассмотрены наши работы с использованием специфичных к каждому подтипу рецепторов антагонистов и описаны созданные на их основе модели послеродовой депрессии.

6. Исследование влияния D1-антагониста SCH 23390 на материнское поведение крыс

SCH 23390 является селективным антагонистом дофаминовых рецепторов первого типа. D1-рецепторы — вторые по встречаемости (после D2-рецепторов) сайты связывания дофамина в мозге. Это метаботропные рецепторы, действие которых реализуется через активацию аденилатциклазы либо фосфолипазы C. В литературе есть данные, подтверждающие присутствие D1-рецепторов в NAcc — одной из основных структур, отвечающих за реализацию материнского поведения.

В работе Stolzenberg с соавт. (2009) показано, что в результате инъекции D1-агониста SKF-38393 в NAcc после прерывания беременности на сроке 5 дней материнское поведение при предъявлении донорских детенышей развивается сразу, не требуя сенситизации. Также авторы утверждают, что механизм данного действия включает активацию в постсинаптической терминали аденилатциклазы, а не фосфолипазы C. Miller с соавт. (2005) показали, что микроинъекции SCH 23390 в VTA приводят к снижению интенсивности вылизывания детенышей и их переносов. Сходные результаты интрацеребровентрикулярного введения препарата описаны в целом ряде работ других авторов (Braun et al., 1997; Numan et al., 2005; Parada et al., 2008).

Также вклад D1-рецепторов в дофаминергическую регуляцию материнской мотивации ранее был исследован Вуглес (2002). При этом самки получали SCH 23390 в дозах 0,1 и 1 мг/кг/день с 21-го дня беременности до 1-го дня после родов, после чего было зарегистрировано ослабление родительских реакций при тестировании в условиях домашней клетки. Через 3 ч после родов у самок, получавших препарат в высокой дозе, было обнаружено больше невылизанных детенышей, у них был увеличен латентный период переносов крысят и нависания над ними в кормящей позе.

В нашей лаборатории ранее проводились исследования поведенческих эффектов системного введения SCH 23390, и было показано мощное угнетающее действие препарата на двигательную и исследовательскую активность крыс при использовании доз в диапазоне от 1 мг/кг и ниже (0,5–0,1 мг/кг). На основании этих данных Ю.В. Добряковой была

выполнена серия экспериментов для исследования влияния SCH 23390 в дозе 1 мг/кг на параметры материнского поведения. При введении антагониста наблюдалось ярко выраженное ослабление как проявлений родительской заботы, так и двигательной активности самок (Добрякова, 2009). В первые две минуты тестирования (в отсутствие детенышей) оказалось, что инъекции препарата вызывают значимое снижение пробега (на 66,1%; $p=0,003$), уменьшение количества отходов от стенки арены (на 80,8%; $p=0,0095$), выходов в ее центр (на 91,7%; $p=0,005$) и снижение интенсивности грумминга (на 51,3%; $p=0,013$). Выявлено также близкое к значимому снижение количества стоек (на 67,6%; $p=0,07$).

При предъявлении детенышей (красный свет) зарегистрирован достоверный рост ЛП подхода (на 278,5%; $p=0,008$) и снижение количества подходов к чашке Петри с детенышами (на 78,0%; $p=0,018$). При ярком свете наблюдается достоверное изменение всех параметров материнского поведения, включая падение количества подходов к детенышам (на 77,8%; $p=0,002$) и их переносов (на 63,0%; $p=0,023$), а также увеличение ЛП подхода к детенышам (на 373,7%; $p=0,001$). Очевидно, что исследованная доза препарата повлияла не только на родительское поведение самок, но и на уровень их подвижности.

Следовательно, в этой ситуации разделить воздействие препарата на локомоцию и материнскую мотивацию оказалось невозможно, и в ходе дальнейших исследований дозу препарата постепенно понижали. Для следующей серии тестов с острым введением SCH 23390 выбрали дозу препарата 0,05 мг/кг.

Инъекции антагониста в дозе 0,05 мг/кг снизили все параметры двигательной и исследовательской активности при тестировании без детенышей (см. рис. 13). При красном свете в присутствии новорожденных зарегистрировано достоверное увеличение ЛП первого подхода к чашке (на 286,0%; $p=0,016$) и уменьшение общего количества подходов (на 68,5%; $p=0,00001$).

При ярком свете значимо ослабевает выраженность всех параметров материнского поведения. Выявлен рост ЛП первого подхода к детенышам (на 499,0%; $p=0,00006$), снижение общего количества подходов (на 82,6%; $p=0,00001$) и количества переносов (на 85,9%; $p=0,009$), а также значимое увеличение ЛП переносов первого и последнего детеныша из чашки (на 73,9%; $p=0,03$ и на 36,7%; $p=0,023$, соответственно).

То есть полученные результаты также не позволяли сделать однозначный вывод о специфическом влиянии препарата на родительские реак-

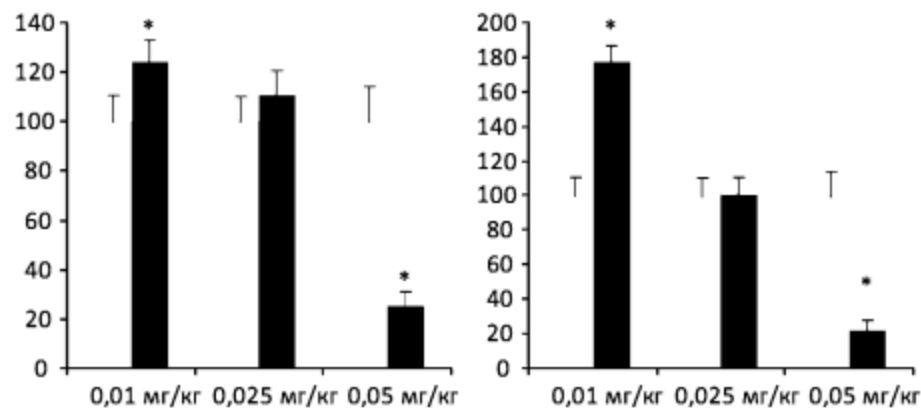


Рис. 13. Усредненные значения параметров поведения самок без детенышей (первые две минуты эксперимента) при остром введении SCH 23390 в разных дозах (доза указана в мг/кг по горизонтальной оси). А — количество пройденных сегментов; Б — количество стоек. Светлые столбцы — значения в дни с введением физраствора, темные столбцы — в дни с введением препарата. Данные представлены в % от усредненного контрольного уровня, в виде «среднее ± стандартная ошибка среднего». По горизонтальной оси отмечены дозы препарата (в мг/кг). * $p < 0,05$; # $p < 0,10$.

зии, так как изменение параметров материнского поведения (падение количества подходов к детенышам и их переносов, рост соответствующих латентных периодов) могло быть следствием низкой локомоторной активности крыс.

В следующей серии экспериментов с использованием более низкой дозы D1-антагониста (0,01 мг/кг) мы наблюдали признаки двигательной активации самок в «открытом поле» (см. рис. 13). Из литературы известно, что малые дозы дофамина и его агонистов (например, апоморфина) вызывают снижение локомоторной активности, действуя через ауторецепторы и ослабляя активность дофаминергического синапса (Skirboll et al., 1979). Подобное действие считается характерным для D2-дофаминовых рецепторов (Ungerstedt et al., 1985), которые находятся на пресинаптической мембране и могут взаимодействовать с переносчиком дофамина (ДАТ), осуществляющим обратный захват медиатора (Bowton et al., 2010). В экспериментах Ю.В. Добряковой (2009) показа-

но, кроме того, что малая доза галоперидола (0,1 мг/кг) приводит к парадоксальной активации материнского поведения самок белых крыс. Возможно, этот эффект стал результатом связывания нейролептика именно с D2-рецепторами.

Встречается также информация о присутствии на пресинаптической мембране и D1-подобных рецепторов. Однако они являются активирующими, и, в отличие от D2-рецепторов, увеличивают, например, частоту спонтанной импульсации нейронов пирамидального слоя соматосенсорной коры (Chu et al., 2010). Следовательно, наблюдавшийся нами под влиянием острого введения SCH 23390 (0,01 мг/кг) рост двигательной активности не может быть объяснен пресинаптическим действием препарата. По-видимому, в данном случае антагонист D1-рецепторов ослабляет активность мелких тормозных интернейронов в одном из высших двигательных центров мозга (например, в скорлупе или хвостатом ядре).

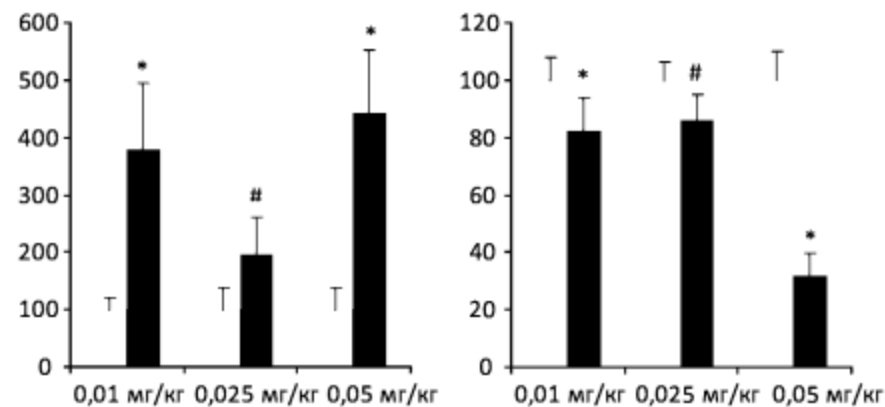


Рис. 14. Усредненные значения параметров материнского поведения самок при красном свете при остром введении SCH 23390 в разных дозах (доза указана в мг/кг по горизонтальной оси). А — АП первого подхода; Б — количество подходов. Светлые столбцы — значения в дни с введением физраствора, темные столбцы — в дни с введением препарата. Данные представлены в % от усредненного контрольного уровня, в виде «среднее ± стандартная ошибка среднего». По горизонтальной оси отмечены дозы препарата (в мг/кг). * $p < 0,05$; # $p < 0,10$.

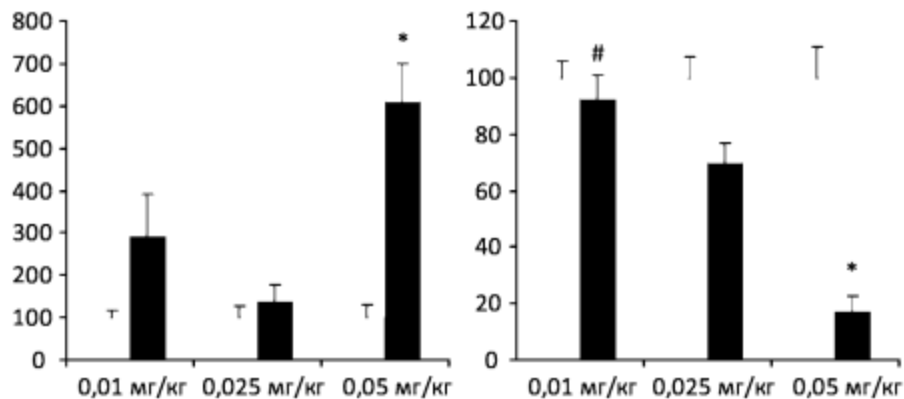


Рис. 15. Усредненные значения параметров материнского поведения самок при ярком свете при остром введении SCH 23390 в разных дозах (доза указана в мг/кг по горизонтальной оси).

А — ЛП первого подхода; **Б** — количество подходов. Светлые столбцы — значения в дни с введением физраствора, темные столбцы — в дни с введением препарата. Данные представлены в % от усредненного контрольного уровня, в виде «среднее ± стандартная ошибка среднего». По горизонтальной оси отмечены дозы препарата (в мг/кг). * $p < 0,05$; # $p < 0,10$.

Действие SCH 23390 на материнское поведение самок при понижении дозы до 0,01 мг/кг исчезло (см. рис. 14, 15). Таким образом, нами найдена доза антагониста, модулирующая двигательную активность крыс, но уже не влияющая на материнскую мотивацию. Следовательно, nigrostriарная составляющая дофаминергической системы мозга, отвечающая за проявления двигательной и исследовательской активности, обладает двухфазным характером реагирования при воздействии на D1-рецепторы. В случае мезолимбической системы, регулирующей материнское поведение, направление изменений однозначно ингибирующее (по крайней мере, в случае исследованных доз).

Итак, снижение дозы препарата до 0,01 мг/кг привело к разнонаправленным эффектам на материнское поведение и двигательную активность самок. Поэтому в следующей серии с острым введением SCH 23390 мы использовали промежуточную дозу — 0,025 мг/кг.

При сравнении усредненных значений параметров поведения самок без детенышей было зафиксировано небольшое снижение двигательной активности в дни с введением препарата. На 23% снизи-

лось количество стоек ($p=0,02$), на 16% — количество отходов от стенки арены ($p=0,13$). При исключении из сравнения результатов за 4-й день после родов (в этот день мощным стимулятором исследовательской активности являлась новизна экспериментальной обстановки) достоверных различий не выявлено. При детальном анализе данных за каждый день эксперимента также видно, что основные изменения параметров поведения в первые 2 минуты тестирования произошли на второй день эксперимента.

Взаимодействие самок с новорожденными при красном свете изменилось незначительно. В дни с введением SCH 23390 латентный период первого подхода вырос на 92% ($p=0,10$), а количество подходов сократилось на 14% ($p=0,06$). Время и количество переносов крысят изменялось последовательно, но влияния введения антагониста на эти параметры не выявлено. Более того, на 5-й день после родов количество переносов детенышей было достоверно выше, чем в первый день тестирования, что еще раз подтверждает оправданность использования только данных за 6-й, 8-й и 9-й дни после родов для расчета контрольного значения параметров.

При ярком освещении установки количество подходов к чашке Петри уменьшилось на 30% в дни с введением препарата ($p=0,002$), а количество переносов детенышей — на 23% ($p=0,04$). При этом ЛП первого подхода и переноса третьего детеныша остались на прежнем уровне, а первый перенос самки совершали на 31% позже ($p=0,06$). Параметры поведения самок не отличались от соответствующих показателей при красном освещении открытого поля.

Таким образом, эффект острого введения SCH 23390 в дозе 0,025 мг/кг на материнское поведение самок проявился только при ярком свете. Негативное воздействие антагониста сохранилось, но не столь интенсивно, как при использовании дозы 0,05 мг/кг. Влияние препарата на двигательную и исследовательскую активность исчезло. В таблице 3 отражена направленность эффектов введения SCH 23390 в разных дозах. В результате для экспериментов с хроническим введением была выбрана именно доза препарата 0,025 мг/кг. Регламент эксперимента не отличался от серии с повторным введением галоперидола — с 1-го по 6-й дни после родов самкам вводили препарат (или физраствор контрольной группе), а с 4-го по 9-й дни тестировали материнские реакции.

Таблица 3. Направленность влияния острого введения SCH 23390 в разных дозах на поведение кормящих самок без детенышей и в их присутствии.

	1 мг/кг	0,05 мг/кг	0,025 мг/кг	0,01 мг/кг
Двигательная активность	↓	↓	—	↑
Материнское поведение (красный свет)	↓	↓	—	—
Материнское поведение (яркий свет)	↓	↓	↓	—

Повторное введение D1-антагониста в дозе 0,025 мг/кг не оказало влияния на двигательную активность самок, как и в серии с острыми инъекциями. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было. В то же время, снижение количества стоек в опытной группе происходило более резко, чем в контрольной группе — на 5-й день после родов значение параметра достоверно снизилось на 38,8% по сравнению с первым днем тестирования, а при усреднении данных по два дня снижение составило 43,4% на 6–7-й дни ($p=0,0001$) и 54,3% на 8–9-й дни ($p=0,002$) по сравнению с 4–5-м днями.

При тестировании в присутствии детенышей оказались нарушены только параметры подходов к крыскам — их количество и ЛП первой реакции (см. рис. 16). Негативное воздействие SCH 23390 на параметры материнского поведения проявилось на 4-й и 5-й дни после родов при ярком свете. В опытной группе по сравнению с контрольной был значительно повышен на 305,4% ЛП первого подхода к детенышам ($p=0,03$). При дальнейшем тестировании значение параметра приблизилось к уровню группы, получавшей физраствор. Достоверно отличалась от контрольной динамика этого параметра по дням эксперимента — дисперсионный анализ показал достоверные различия с использованием факторов «группа» и «день эксперимента», $F(5,70)=4,4613$, $p=0,001$. Кроме того, на 4–5-й дни после родов прослеживалась тенденция к снижению ко-

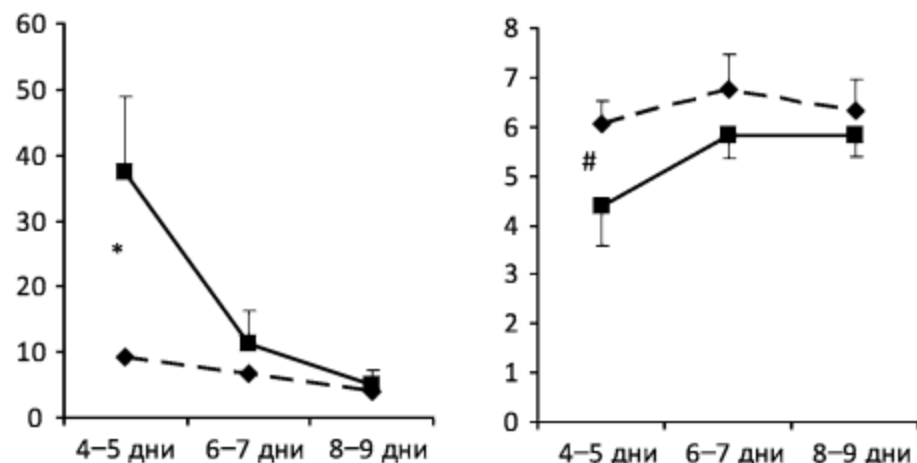


Рис. 16. Усредненные по два дня значения параметров материнского поведения самок при ярком свете в серии с хроническим введением SCH 23390 в дозе 0,025 мг/кг.

А — латентный период первого подхода, сек; Б — количество подходов. Пунктирной линией показаны результаты тестирования самок контрольной группы, сплошной — самок, получавших инъекции SCH 23390. Разброс данных отражает стандартную ошибку среднего. Достоверные межгрупповые различия обозначены знаком «*» ($p<0,05$), различия на уровне тенденции — знаком «#» ($p<0,10$).

личества подходов (на 27,9%, $p=0,09$), на 8–9-й дни значение параметра было выше исходного уровня на 32,9%, $p=0,07$. Это наблюдение позволяет нам с большей уверенностью относить подходы к пассивным проявлениям материнского поведения. Если бы подход являлся базовой характеристикой выраженности мотивации (до ее разделения на пассивные и активные параметры), нарушение этого типа реакций влекло бы за собой подавление всех остальных проявлений материнского поведения. Однако в нашем эксперименте интенсивность переносов крысят по арене осталась на прежнем уровне.

Кроме того, интересно, что влияние хронически вводимого SCH 23390 на родительские реакции проявилось только при ярком освещении установки. Приняв во внимание тот факт, что в опытной группе поведенческие показатели при красном и ярком свете не различались, а после отмены введения препарата разница возникла, можно предположить, что SCH

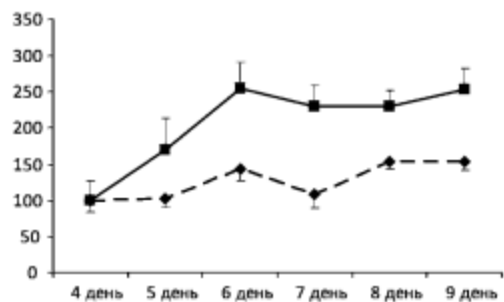


Рис. 17. Сравнение количества подходов к детенышам при ярком свете между группами с острым введением SCH 23390 (штриховая линия) и совместным введением SCH 23390 и налоксона (сплошная линия). Данные представлены в % от соответствующего значения на 4 день после родов

с введением SCH 23390 мы считаем возможной моделью некоторых проявлений послеродовой депрессии. На следующем этапе мы провели серию экспериментов с совместным введением D1-антагониста (в дозе 0,025 мг/кг) и опиоидного антагониста налоксона (1 мг/кг). Предпосылкой к этим экспериментам стали результаты, полученные при совместном введении галоперидола и налоксона.

В эксперименте с совместным острым введением опиоидного антагониста и SCH 23390 явного изменения поведения самок в дни инъекций не наблюдалось. Мы сравнили полученные данные с результатами острого введения только дофаминового антагониста и обнаружили отсутствие ряда негативных воздействий на фоне налоксона — подавления характеристик переносов крысят не наблюдалось. Однако не происходило также и активации материнских реакций, характерной для опиоидного антагониста. Таким образом, совместное введение SCH 23390 и налоксона в дозах, по отдельности вызывающих изменения материнского поведения, не привело ни к активации родительских реакций (как это наблюдалось в более ранних работах с введением налоксона), ни к их угасанию, как в серии экспериментов с инъекциями только SCH 23390.

SCH 23390 заблокировал стрессогенный эффект более интенсивного освещения. На фоне D1-антагониста в этой ситуации мы не наблюдали стандартной активации родительских реакций, из-за этого возникло отличие от значений параметров, наблюдаемых в контрольной группе. С другой стороны, различия между реакциями при красном и ярком свете на 8–9-й дни после родов наблюдалась для латентных периодов переносов детенышей, на которые препарат не повлиял.

Таким образом, эксперименты с хроническим введением

Мы провели дополнительное сравнение данных этой серии с экспериментом с введением только SCH 23390 в той же дозе. Поскольку абсолютные значения параметров в двух группах различались достаточно сильно даже на первый день тестирования, пересчитали их в % от значений за 4-й день после родов (см. рис. 17).

Количество подходов к чашке Петри при ярком свете достоверно изменялось по дням эксперимента под влиянием SCH 23390. В группе с предварительным введением налоксона подобных изменений не замечено. Кроме того, при введении только дофаминового антагониста достоверно снижалось среднее количество переносов крысят при ярком свете, а также наблюдалась тенденция к росту латентного периода первого переноса ($p=0,06$). В серии с совместным введением налоксона подобных изменений не было.

В то же время, мы описывали динамику параметров материнского поведения самок в объединенной контрольной группе, и при этом активация родительских реакций на 5-й и 6-й дни после родов была высокостойкой. В данной же серии экспериментов нарастание активности было более плавным. Таким образом, мы получили промежуточную ситуацию между «нормальным» ростом интенсивности материнского поведения и его подавлением при введении D1-антагониста. Также с уверенностью можно говорить, что при ярком освещении эффекты SCH 23390 исчезли при предварительном введении налоксона.

То есть предварительное введение налоксона практически приблизило нарушенное SCH 23390 поведение самок к «нормальному» уровню. Для того, чтобы с уверенностью говорить о возможности коррекции послеродовой депрессии с помощью налоксона, необходимо получить такой же эффект в последующих экспериментах с хроническим совместным введением препаратов.

7. Эффекты D2-антагониста клебоприда на родительские реакции самок

В данном разделе работы мы обсудим эффекты острого и повторно введения D2-антагониста клебоприда. Ю.В. Добряковой (2009) было показано, что при введении в дозе 0,5 мг/кг в первые две минуты опыта (тестирование без детенышей) препарат значительно снижает такие параметры двигательной и исследовательской активности как пробеги (на 37,8%; $p=0,001$), отходы от стенки (на 30,9%; $p=0,03$) и количество выходов в центр арены «открытого поля» (на 52,4%; $p=0,002$). Однако количество стоек при этом увеличивается (на 65,5%; $p=0,01$).

В присутствии детенышей на фоне клебоприда при ярком свете отмечены выраженные негативные изменения параметров родительского поведения. Так, достоверно возрастает ЛП подхода к детенышам и ЛП переноса последнего детеныша (на 350 и на 35,2%, соответственно; $p=0,03$ в обоих случаях). Кроме того, падает количество подходов и переносов потомства (на 50,8%; $p=0,0007$ и на 60,9%; $p=0,02$, соответственно). При красном освещении эффекты препарата проявились заметно слабее — значимо снижались лишь количество подходов к чашке Петри (на 29,2%; $p=0,022$). Более того, как и в экспериментах с низкой дозой галоперидола, зарегистрировано парадоксальное снижение ЛП первого переноса (на 42%; $p=0,004$).

Поскольку использованная доза оказала ярко выраженное негативное действие на поведение самок в «открытом поле» без детенышей, было логично протестировать более низкую дозу клебоприда (0,2 мг/кг, внутривенно). Полученные результаты показывают, что препарат в таком количестве практически не влияет на двигательную активность крыс в первые две минуты тестирования. В случае компонентов материнского поведения под влиянием малой дозы клебоприда достоверно снизилось количество подходов к детенышам при ярком свете (на 33,2%; $p=0,005$). Остальные изменения проявились лишь в виде тенденций. Тем не менее, вновь обращает на себя внимание зависимость направленности изменений от уровня освещенности. Так, при ярком свете наблюдается снижение количества переносов и рост ЛП трех переносов; при красном свете — наоборот.

Нам было интересно, исходя из этих результатов, протестировать пороговую для острого введения дозу 0,2 мг/кг в хроническом эксперименте — клебоприд вводили с 1-го по 6-й дни после родов (Танаева, 2013).

В группе самок, которым вводили блокатор, обнаруживалась тенденция к двигательной активации животных (недостоверное возрастание пробега и стоек). Полученные результаты могут свидетельствовать о действии низкой дозы повторно вводимого антагониста через пресинаптические D2-рецепторы и незначительном дополнительном «рестормаживании» дофаминергических синапсов. Кроме того, можно предположить замедление адаптации получавших клебоприд самок к экспериментальным условиям. Наконец, причиной наблюдавшихся различий может быть исходно разный уровень двигательной активности крыс контрольной и опытной групп. В любом случае, на фоне повышенной подвижности животных, получавших D2-антагонист, особенно впечатляюще выглядит снижение под действием препарата выраженности родительских реакций.

Действительно, исследование поведения самок при длительном введении клебоприда показало значимое ослабление проявлений материнской заботы, причем более выраженное, чем при остром введении. Достоверные межгрупповые различия наблюдались на 4–5-й дни после родов (1–2-й дни эксперимента) как для параметров подходов к детенышам, так и их переносов. Затем, подобно изменениям в контрольной группе, у самок с введением клебоприда «улучшились» показатели ма-

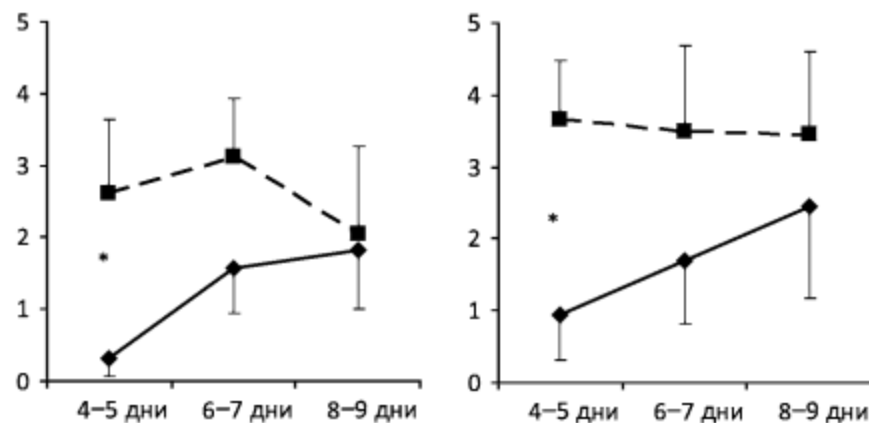


Рис. 18. Изменение количества переносов детенышей по дням эксперимента при красном (А) и ярком (Б) освещении. Пунктирной линией обозначены значения параметров в контрольной группе, сплошной — в группе самок, получавших инъекции клебоприда в дозе 0,2 мг/кг.

теринского поведения по ходу эксперимента (за счет обучения на базе родительской мотивации). После отмены антагониста (8–9-й дни после родов) практически все наблюдаемые параметры приблизились к контрольному уровню. Интересно, что больше межгрупповых различий выявлено при ярком освещении «открытого поля». Так же как и в эксперименте с SCH 23390, у самок, которым вводили клебоприд, активация родительских реакций при ярком свете была менее выражена, чем в контроле. Рис.18

Таким образом, в эксперименте с хроническим применением D2-антагониста клебоприда нами обнаружена доза препарата, по-разному воздействующая на двигательную активность и на проявления материнской мотивации. Это говорит о том, что чувствительность мезолимбической системы (по сравнению с nigrostriарной) к введению D2-антагониста выше. Этот вывод имеет важное практическое приложение в связи с тем, что большинство применяемых в клинике нейролептиков являются именно D2-антагонистами и, следовательно, прием беременной или кормящей женщиной антипсихотических препаратов способен нарушить проявления материнской заботы.

Обратимся к результатам других исследователей, изучавших влияние D2-подсистемы на родительскую мотивацию. В работе Vuytjes с соавторами (2002) клебоприд вводили в дозе 1 мг/кг с 22-го дня беременности, что привело к существенному подавлению материнских реакций непосредственно после родов в условиях домашней клетки. При использовании клебоприда в дозе 0,5 мг/кг достоверных отличий от контроля не наблюдали. Кроме того, авторы оценивали материнские реакции самок через 7 дней после родов, и в этом случае эффект D2-антагониста сохранился, в отличие от влияния SCH 23390. Авторы делают вывод, что за инициацию материнского поведения отвечают оба типа рецепторов, но в поддержании родительских реакций более важную роль играют D2-рецепторы.

В экспериментах на мышах показано, что у животных, нокаутных по гену D2-рецептора, изменена реакция на стимулы, поступающие от детенышей — в ответ на ультразвуковые сигналы крысят рост содержания пролактина в мозге у них достоверно снижен по сравнению с показателем у крыс дикого типа. Кроме того, у этих самок оказалась снижена интенсивность строительства гнезда и переносов детенышей по клетке (Cigu et al., 2013).

Разные серии наших экспериментов с антагонистами дофамина выполнены с применением как острого, так и хронического способов введения. Острый вариант, безусловно, является более «трубым» методом моделирования нарушений материнской мотивации и служит, прежде

всего, для подбора пороговых доз препарата (когда влияние на двигательную активность оказывается минимальным). При этом предполагается, что длительность действия антагонистов относительно невелика, и их инъекции на 5-й и 7-й дни после родов не влияют на поведение в последующие дни. Это подтверждается достоверным восстановлением «контрольного» уровня параметров материнского поведения в дни с введением физраствора. Эксперименты с хроническим введением препаратов лучше соответствуют реальной ситуации послеродовой депрессии с постоянным нарушением нейромедиаторного фона. Однако поскольку использованные нами препараты оказали селективное воздействие на разные параметры материнского поведения, эти экспериментальные модели представляют большую ценность с точки зрения изучения механизмов родительской мотивации и разных ее проявлений.

Ранее мы описали влияние неселективного антагониста рецепторов дофамина галоперидола — существенное подавление проявлений материнской мотивации крыс. В экспериментах с селективными блокаторами было показано, что разные составляющие материнского поведения (и обуславливающие их нервные структуры) имеют разную чувствительность к D1- и D2-лигандам. Различия в эффектах воздействия на дофаминовые подсистемы встречаются и в работах других исследователей (помимо работы Vuytjes et al., 2008, уже обсуждавшейся выше). Например, в случае инъекции в МПО показано, что SCH 23390 нарушает только поиск и облизывание детенышей, не затрагивая другие параметры родительской мотивации. Введение раклоприда (D2-антагонист) повлияло преимущественно на длительность кормления новорожденных (Miller et al., 2005). В работе Parada с соавторами (2008) показано, что для формирования «материнской памяти» (феномен усиления родительских реакций при наличии предыдущего опыта взаимодействия с детенышами) у крыс необходимо участие и D1-, и D2-рецепторов. Важная роль обоих подтипов рецепторов показана также и у человека — вариации в генах D1- и D2-рецепторов связаны с интенсивностью взаимодействия женщины с ребенком (Mileva-Seitz et al., 2012).

Возвращаясь к теме взаимодействия опиоидной и дофаминовой систем, необходимо упомянуть о проведенных нами экспериментах с острым совместным введением клебоприда и налоксона. В отличие от аналогичных опытов с SCH 23390 и галоперидолом, опиоидный антагонист никак не повлиял на вызванное клебопридом снижение интенсивности материнских реакций.

В серии с острым введением препаратов налоксон вводили интраназально в дозе 1 мг/кг за 30 минут до тестирования, а клебоприд — внутривентриально в дозе 0,2 мг/кг за 20 минут до начала опыта. На 5-й и 7-й дни

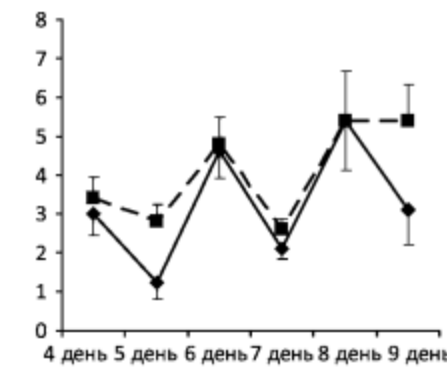
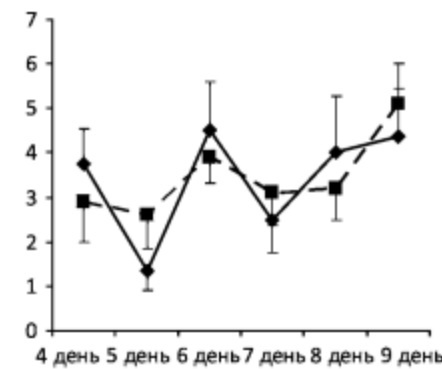
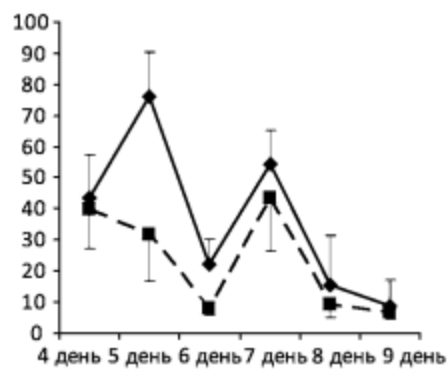
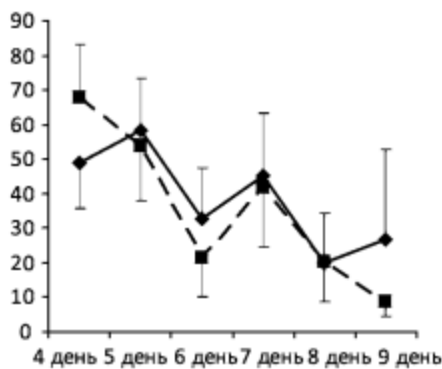


Рис. 19. Сравнение параметров материнского поведения при красном и ярком свете между группами с острым введением клебоприда (пунктирная линия) и с совместным введением клебоприда и налоксона (сплошная линия).
 А — ЛП первого подхода при красном свете (сек); Б — ЛП первого подхода при ярком свете (сек); В — количество подходов при красном свете; Г — количество подходов при ярком свете.

после родов самкам вводили препараты, а на 4-й, 6-й, 8-й и 9-й дни — физраствор (и/н, затем в/б). Тестирование материнского поведения проводили по стандартной схеме в арене открытого поля. Далее описаны результаты, усредненные за 5-й и 7-й дни после родов («опыт»), а также за 6-й, 8-й и 9-й дни («контроль»).

Поведение самок в открытом поле без детенышей (первые две минуты теста) существенно не изменялось в дни с введением препаратов. Среднее количество стоек за 5-й и 7-й дни после родов было на 27,1% выше,

чем в «контрольные» дни ($p=0,47$). Пробег самок увеличился на 12,5% ($p=0,55$). Количество отходов от стенки арены и выходов в ее центр также практически не изменялись — значения параметров увеличились на 7,0% ($p=0,81$) и 2,5% ($p=0,95$), соответственно. Количество умываний возросло на 52,7%, $p=0,11$.

При красном освещении установки в присутствии детенышей средний латентный период первого подхода к детенышам при введении налоксона и клебоприда был на 123,6% выше, чем после инъекций физраствора. Количество подходов при этом достоверно снижалось (на 54,8%, $p=0,04$). Количество переносов крысят по арене при красном свете было незначительно выше в дни с введением препаратов (на 43,0%, $p=0,61$), а ЛП переносов первого и последнего детенышей из чашки Петри несколько снизились (на 8,8%, $p=0,72$ и на 3,0%, $p=0,67$, соответственно). При этом существенное ослабление материнских реакций на 5-й и 7-й дни после родов при сравнении данных за каждый день наблюдалось только для количества подходов к детенышам.

При ярком свете ЛП первого подхода к крысятам под воздействием препаратов достоверно увеличился на 310,6% ($p=0,008$), а количество подходов при этом снизилось на 59,9% ($p=0,006$). Количество переносов детенышей сократилось на уровне тенденции на 34,0% ($p=0,15$). Латентный период первого переноса увеличился на 26,8% ($p=0,21$), а ЛП переноса третьего крысенка — на 26,5%, $p=0,02$. При сравнении данных за каждый день показано существенное снижение количества подходов и рост ЛП на 7-й день после родов.

Таким образом, даже после введения налоксона ослабление родительских реакций, вызванное клебопридом, сохранилось. Мы сравнили полученные данные с результатами серии с острым введением клебоприда в дозе 0,2 мг/кг (см. рис. 19).

Видно, что в группе самок, получавших два препарата, параметры материнского поведения изменялись на 5-й и 7-й дни после родов даже более сильно, чем в группе с введением только клебоприда. Это позволяет предположить, что эффекты совместного введения налоксона и галоперидола обеспечивались взаимодействием дофаминового антагониста именно с D1-рецепторами. В пользу этого утверждения говорит и доказанное присутствие этого типа рецепторов на пресинаптических мембранах (подробнее про это говорилось ранее).

8. Крысы линии WAG/Rij как генетическая модель послеродовой депрессии

При обсуждении принципов моделирования заболеваний человека с использованием экспериментальных животных мы упоминали успешное применение специально выведенных линий крыс с генетически закрепленными отклонениями. Крысы линии WAG/Rij являются одной из наиболее изученных генетических моделей абсансной эпилепсии человека. Деятельность их мозга характеризуется спонтанными пик-волновыми разрядами (van Luijtelaa, Coenen, 1986). В качестве основной причины такой активности рассматривается дефицит ГАМК-ергической системы в новой коре и таламусе (Базян и др., 2001, van Luijtelaa, Sitnikova, 2006). Согласно экспериментальным данным, у животных линии WAG/Rij по сравнению с линией Wistar снижена исследовательская активность в тесте «норковая камера» и повышен уровень тревожности в крестообразном приподнятом лабиринте (Клюева и др., 1999). В других работах отмечается увеличение времени иммобилизации в ходе «принудительного плавания» (депрессивно-подобное поведение) и снижение потребления сахарозы (агедония) (Саркисова и др., 2008). Это говорит о том, что поведение крыс линии WAG/Rij соответствует симптомам депрессии; показано, что оно купируется хроническим введением трициклического антидепрессанта имипрамина в дозе 15 мг/кг. Однако однократные инъекции антагониста D2/D3 рецепторов раклоприда усугубляют симптомы, что свидетельствует о повышенной чувствительности рецепторов D2/D3 типа к введению блокатора. На этом основании можно предположить снижение уровня функциональной активности мезолимбической системы мозга в целом. Таким образом, авторы заключают, что депрессивное состояние крыс линии WAG/Rij имеет дофамин-зависимый характер и обуславливается рецепторами D2-типа (Саркисова и др., 2006).

Причина, по-видимому, в эпилептиформном статусе их мозга, который препятствует фокусировке на определенной задаче. Показано, что выработка навыка в челночной камере в первый день протекала у крыс WAG/Rij быстрее по сравнению с линией Wistar; однако в последую-

щие дни опыта значимо проявилось амнестическое действие их эпилептиформного статуса (Базян и др., 2001).

Предполагаемая причина эпилептогенной активности у крыс WAG/Rij — нарушение активности Ca^{2+} -каналов. Кроме того, у них изменено базовое состояние дофаминергической системы, что подтверждено данными литературы. Крысы WAG/Rij характеризуются более низкой плотностью D1-рецепторов в п. accumbens и более высокой плотностью D2-рецепторов в коре больших полушарий (Birgioukova et al., 2005). Апоморфин вызывает у них меньше навязчивых движений (по сравнению с животными других линий); амфетамин приводит к более выраженной реакции на новизну. Следовательно, крысам WAG/Rij присущ сниженный уровень активности дофамина в nigrostriатной системе и повышенный — в мезолимбической системе мозга (de Bruin et al., 2001).

С учетом сказанного можно было ожидать, что у самок WAG/Rij окажется измененным уровень родительской мотивации, а также реакция центров материнского поведения на снижение или повышение активности дофаминергической системы мозга

К настоящему времени доказано, что опиоидергическая система также вовлечена в патогенез абсансной эпилепсии. Активация мю-опиоидных рецепторов вызывает увеличение пик-волновой активности у крыс WAG/Rij (Lason et al., 1994). Можно предположить, что изменение состояние опиоидергической системы также влияет на снижение материнской мотивации, так как эти структуры тесно вовлечены в регуляцию поведения кормящих самок, как уже подробно обсуждалось ранее. Нами в дальнейшем планируется серия экспериментов по введению налоксона самкам крыс WAG/Rij.

Кроме того, важно заметить, что селекция на выраженность какого-либо отклонения (депрессия, абсансная эпилепсия) часто ведет к снижению уровня родительского поведения. Так у самок линии FSL, являющихся генетической моделью депрессии, наблюдается сниженный уровень материнской мотивации по сравнению с «контрольными» крысами Sprague-Dawley (Lavi-Avnon et al., 2007). Все это свидетельствует, во-первых, о тонком и сложном балансе материнского поведения, во-вторых, о том, что оно с высокой вероятностью может быть нарушено при моделировании других патологий.

Итак, наши исследования особенностей материнского поведения самок линии WAG/Rij начались с работ Ю.В. Добряковой на базе университета г. Наймеген (Нидерланды). Эксперименты проводились с использо-

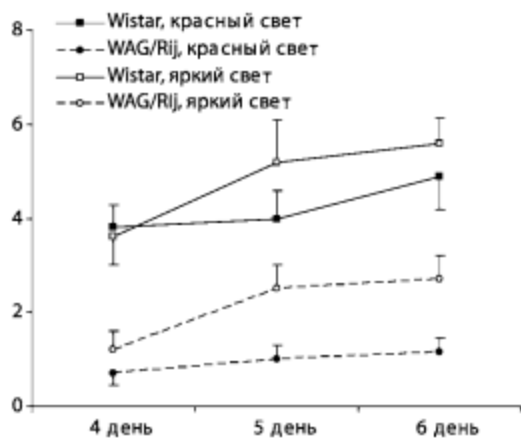


Рис. 20. Изменение количества подходов к детенышам при красном и ярком свете у самок линий WAG/Rij и Wistar. Обозначения групп животных представлены на рисунке.

Абсолютные значения параметров материнского поведения самок Wistar (эти животные используются в качестве контрольных для крыс WAG/Rij, поскольку являются исходной линией для их селекции) оказались весьма близки к зарегистрированным нами в случае беспородных крыс как по числу подходов (4–5 реакций) и переносов (2–3 реакции), так и по величинам латентных периодов (в среднем латентный период первого подхода к новорожденным составил 10–15 сек).

Можно было ожидать, что реакция на введение дофаминового антагониста галоперидола в этих группах животных также окажется сходной. Действительно, у самок Wistar повторное введение препарата в дозе 0,1 мг/кг вызвало ослабление родительского поведения (см. рис. 21). Вместе с тем, изменения оказались несколько менее выражены и достигли значимого уровня лишь на 3-й день применения галоперидола (у беспородных крыс — уже после однократной инъекции). Кроме того, в экспериментах на крысах линии Wistar действие нейролептика на материнское поведение наблюдалось только при ярком свете, то есть эффекты галоперидола зависели от уровня освещенности. В то же время, при введении блокатора беспородным самкам при красном свете наблюдалась тенденция к снижению количества подходов к детенышам (с $5,9 \pm 0,9$ до $5,1 \pm 1,5$; $p=0,06$) не достигшая уровня достоверности. Все сказанное

вниманием нашего экспресс-метода тестирования на арене открытого поля с 4-го по 6-й дни после родов. Проведенные опыты показали, что для самок линии WAG/Rij характерна низкая выраженность родительских реакций: число подходов к новорожденным по сравнению с самками Wistar было уменьшено при ярком свете в 2–3 раза; при красном свете — в 4–5 раз; переносы детенышей полностью отсутствовали (см. рис. 20).

выше свидетельствует о минимальных различиях самок крыс линии Wistar и использованных нами беспородных животных.

Возникает вопрос, являются ли обнаруженные различия поведения самок линий Wistar и WAG/Rij следствием специфического снижения уровня материнской мотивации либо в них вносит вклад повышенная тревожность и/или ослабленная исследовательская активность крыс линии WAG/Rij? Некоторое нарушение исследовательского поведения у самок WAG/Rij подтверждается стабильно малым числом совершаемых ими стоек. Вместе с тем, при наиболее показательном первом тестировании (4-й день после родов) уровень вертикальной активности крыс WAG/Rij составил почти 80% от зарегистрированного у самок Wistar. Это расхождение относительно невелико и не позволяет объяснить гораздо более существенные межлинейные различия в выраженности родительских реакций. Более того, число отходов от стенки арены у крыс исследованных линий при первом тестировании практически совпадало, а пробег был выше у самок WAG/Rij, чем у Wistar. Следовательно, снижение уровня исследовательской ак-

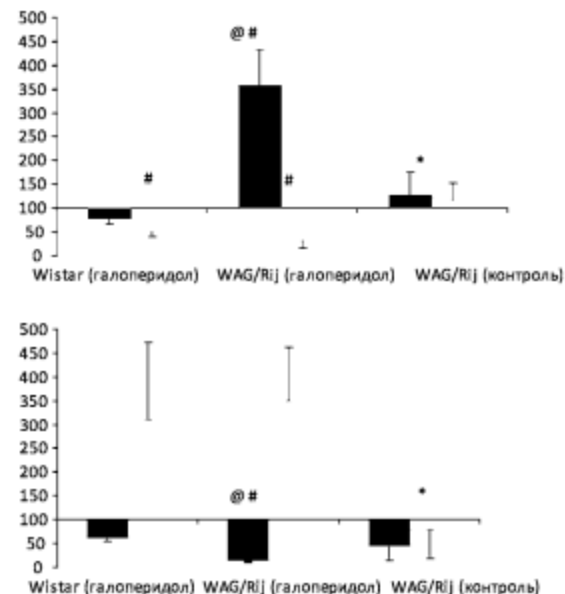


Рис. 21. Латентные периоды (А) и количество (Б) подходов к детенышам на 9 день после родов, выраженные в % от исходных значений параметров. Темные столбцы обозначают значения параметров при красном свете, светлые столбцы — при ярком свете. Достоверные отличия обозначены символами: * — между группами WAG/Rij и WAG/Rij (галоперидол); @ — между группами WAG/Rij (галоперидол) и Wistar (галоперидол); # — внутри группы, отличие от базового уровня (от 100%).

тивности у крыс линии WAG/Rij можно оценить как небольшое и не способное серьезно повлиять на материнское поведение.

Есть исследования, говорящие о повышенной тревожности у крыс линии WAG/Rij, связанной с их предрасположенностью к аудиогенным приступам судорожной активности (Sarkisova et al., 2006). Таким образом, влияние общего уровня тревожности самок на проявления родительской заботы весьма вероятно и требует отдельного исследования.

В наших экспериментах при 2–3 тестированиях на реакции самок начинает влиять фактор формирования ассоциации между особенностями экспериментальной обстановки и детенышами, помещаемыми в центр арены «открытого поля». Иными словами, у крыс происходит выработка условного рефлекса на место расположения новорожденных, что проявляется в росте числа подходов и сокращении ЛП первого подхода. При ярком свете эффекты подобного рода ярко выражены у животных обеих линий. Однако при красном свете значимого уровня достигало лишь снижение ЛП первого подхода у самок Wistar. Кроме того, у крыс WAG/Rij переносы новорожденных так и не появились. Следовательно, у самок линии WAG/Rij не только ослаблены все зарегистрированные нами проявления родительского поведения, но и обучение на базе материнской мотивации развивается не столь интенсивно. На это, в числе прочего, указывают изменения показателей исследовательской активности в «открытом поле» без детенышей при втором и третьем тестированиях. У крыс линии WAG/Rij наблюдалось значимо более быстрое снижение пробега и количества отходов от стенки арены (число последних у самок Wistar не падало вовсе).

Тем не менее, увеличение вклада материнской мотивации в поведение самок WAG/Rij все же произошло. В контрольной подгруппе крыс этой линии на 7–9-й дни после родов продолжился рост числа подходов к новорожденным и снижение ЛП первого подхода. Кроме того, увеличилось количество отходов от стенки арены и (наиболее явно) интенсивность грумминга. Последнее, возможно, указывает на повышение тревожности самок WAG/Rij, связанное с отсутствием детенышей в чашке Петри в начале каждого тестирования.

Еще раз укажем на факт большей выраженности родительских реакций при ярком свете по сравнению с красным. Данный эффект примерно в равной мере выражен у крыс WAG/Rij и Wistar.

Чтобы сравнить чувствительность дофаминергической системы самок WAG/Rij к воздействию нейролептиков и проследить ее роль в

развитии родительских реакций, мы провели эксперименты с введением галоперидола, аналогичные описанным ранее на нелинейных крысах (о результатах этих опытов на самках линии Wistar уже упоминалось ранее).

В «открытом поле» без детенышей нейролептик привел к значимому снижению пробега, количества отходов от стенки арены и интенсивности грумминга у крыс линии WAG/Rij. Следовательно, изменения двигательной и исследовательской активности (но не грумминга) совпали у самок WAG/Rij и Wistar, получивших инъекции препарата.

Зависимость родительских реакций от введения препарата, обнаруженная нами и в опытах с беспородными животными, оказалась еще более очевидна в случае самок линии WAG/Rij (см. рис. 21). В условиях ярко освещенной арены их реакция на введение препарата была близка к выявленной у Wistar и даже несколько ее превосходила. Однако при красном свете галоперидол усиливал материнскую мотивацию самок WAG/Rij, что проявилось в значимом росте числа подходов к новорожденным (с $0,6 \pm 0,45$ до $2,1 \pm 1,2$ реакций), снижении ЛП первого подхода (с $80,2 \pm 41,8$ до $11,3 \pm 9,3$ сек) и появлении реакций переноса.

Таким образом, в «открытом поле» без детенышей и при ярком свете в присутствии новорожденных галоперидол оказал в целом сходное по выраженности («типично нейролептическое») действие на самок обеих линий, снизив пробег, число подходов и др. Показано, что такие изменения поведения могут быть обусловлены блокадой постсинаптических рецепторов, прежде всего, D2-типа (Missale et al., 1998; Jucaite, 2002). Однако при красном свете нейролептик повлиял на материнское поведение крыс WAG/Rij активирующим образом, увеличив число переносов новорожденных и количество подходов к ним. В основе подобного эффекта лежит пресинаптическое действие галоперидола, способного выключать ауторецепторы, тормозящие выделение дофамина, итогом чего является активация работы дофаминергических синапсов (Benoit-Marand et al., 2001).

Можно заключить, что обнаруженные различия в реакции самок WAG/Rij и Wistar на галоперидол касаются не общей чувствительности к нейролептику, а более тонкого баланса взаимно конкурирующих влияний пост- и пресинаптических рецепторов дофамина, а также пресинаптических эффектов норадреналина. Действительно, изменения работы дофаминергической системы у крыс линии WAG/Rij, судя по данным литературы, не имеют однозначно негативной либо

позитивной направленности и специфичны для разных функциональных блоков ЦНС (тубероинфундибулярного, нигростриатного, мезолимбического, мезокортикального) (de Bruin et al. 2001; Jucaite 2002; Birioukova et al., 2005).

Учитывая пресинаптические эффекты норадренамина, видно, что в случае самок WAG/Rij они более выражены. Различия между реакциями материнского поведения на свету и в условиях красного света у них достаточно велики. Следовательно, действие стресса (яркий свет) на родительскую мотивацию самок WAG/Rij более выражено. Полученные результаты коррелируют с данными об их повышенной тревожности. Однако основной полученный нами результат — снижение уровня материнского поведения, что хорошо соотносится с данными К.Ю. Саркисовой (2005, 2006), показывающими отличия в поведении крыс линии WAG/Rij, которые полностью соответствуют симптомам депрессии. У них обнаружено снижение исследовательской активности и груминга в тесте «открытое поле», повышенная иммобилизация в тесте «принудительное плавание», а так же агедония (снижение потребления сахарозы). Помимо этого, у животных линии WAG/Rij в сравнении с линией Wistar снижена исследовательская активность в тесте «норковая камера» и повышен уровень тревожности в крестообразном приподнятом лабиринте (Клюева и др., 1999). С целью более детальной оценки уровня материнской мотивации самок WAG/Rij мы продолжили работу с крысами этой линии на базе Института высшей нервной деятельности и нейрофармакологии РАН — кроме тестирования на арене открытого поля были проведены серии экспериментов по выработке реакции на место (тест «предпочтение места»), где детеныши выступают в качестве подкрепляющего фактора.

Методику выработки реакции предпочтения места с детенышами в качестве подкрепления мы заимствовали из работ Lavi-Avnon с коллегами, исследовавшими материнскую мотивацию крыс линии Flinders Sensitive (FSL). Эти животные представляют собой наиболее распространенную генетическую модель депрессии, они меньше облизывают детенышей и реже принимают позу кормления (Lavi-Avnon et al., 2005; Lavi-Avnon et al., 2008; Braw et al., 2009; Overstreet et al., 2013). Для крыс FSL характерен, кроме того, более высокий уровень иммобилизации в тесте «принудительное плавание», более низкая плотность 5-HT_{1A}-рецепторов и более высокая плотность 5-HT_{1B}-рецепторов во многих областях головного мозга (Nishi et al., 2009).

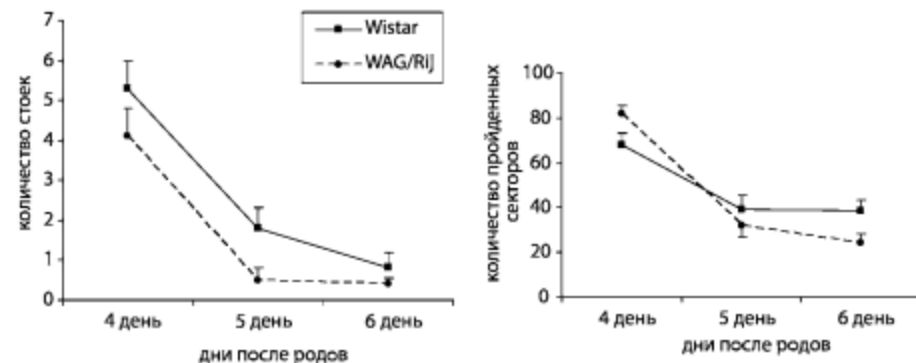


Рис. 22. Параметры двигательной активности самок линии Wistar и WAG/Rij. А — количество пройденных сегментов (проход); Б — количество отходов от стенки арены. Пунктирной линией показаны результаты тестирования самок линии Wistar, сплошной — самок WAG/Rij. Разброс данных отражает стандартную ошибку среднего. Знаком «*» обозначены достоверные межгрупповые различия ($p < 0,05$).

Итак, повторив эксперименты, проведенные Ю.В. Добряковой в Голландии, на базе института Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, мы получили в целом сходные результаты.

Самки линии WAG/Rij при тестировании в открытом поле практически не отличались от крыс Wistar при первом помещении в установку без детенышей (см. рис. 22).

При повторных тестированиях у самок контрольной группы происходила адаптация к условиям эксперимента, и уровень двигательной активности снижался. При этом в связи с выработкой реакции на место расположения детенышей количество отходов от стенки арены и выходов в ее центр возрастало. У самок WAG/Rij такого явления не замечено — значения этих параметров оставались на примерно постоянном уровне.

При тестировании родительского поведения самок WAG/Rij в открытом поле обнаружено, что уровень соответствующей мотивации у них достоверно ниже, чем в контрольной группе только при красной освещенности арены «открытого поля» и только в первый день тестирования (снижение количества подходов к детенышам и рост ЛП первого подхода, см. рис. 23).

В дальнейшем, несмотря на сниженную материнскую мотивацию, у линии WAG/Rij происходило обучение на ее основе и к третьему

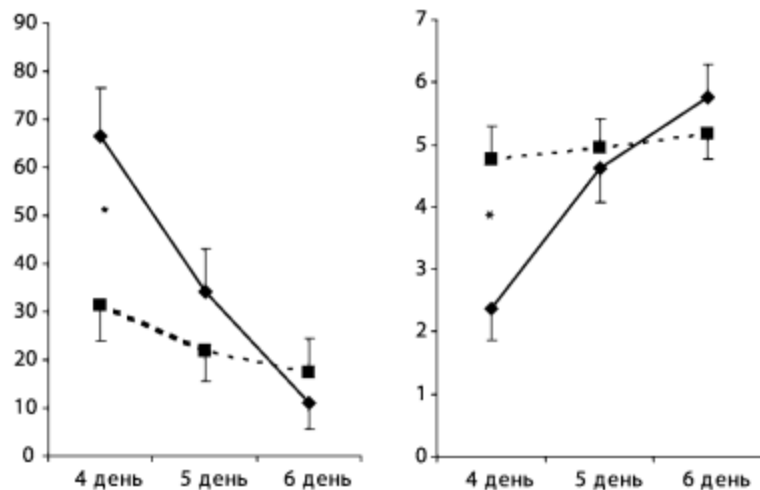


Рис. 23. Параметры материнского поведения самок линий WAG/Rij и Wistar при красном освещении. А — латентный период первого подхода, сек; Б — количество подходов. Пунктирной линией показаны результаты тестирования самок линии Wistar, сплошной — самок WAG/Rij. Разброс данных отражает стандартную ошибку среднего. Достоверные межгрупповые различия обозначены знаком «*» ($p < 0,05$).

дню наблюдений различия между группами WAG/Rij и Wistar исчезали.

В случае «голландской» популяции крыс WAG/Rij (Dobryakova et al., 2008) показано, что отклонения от контроля сохраняются на протяжении всех дней тестирования, и какой-либо тенденции к их сокращению, в отличие от наших данных, не обнаруживается. Проявления обучения на базе материнской мотивации в «голландских» экспериментах также были очень слабы. Кроме того, у крыс WAG/Rij исходной (голландской) популяции практически не наблюдались переносы детенышей при тестировании в открытом поле (Dobryakova et al., 2008). Это свидетельствует о том, что линия крыс, которая содержится в Институте ВНДиНФ РАН, в значительно меньшей степени проявляет признаки материнской депрессии, что, вероятнее всего, связано с особенностями селекционного процесса.

Параллельно с тестированием материнской активности в открытом поле мы проводили у этих животных выработку реакции предпочтения

места — тест conditioned place preference, чтобы выявить подкрепляющую ценность детенышей для самки. Установка состояла из прямоугольной камеры, разделенной на три отсека. Правый отсек имел гладкий пол, а на стенки были нанесены черные и белые вертикальные полосы. Пол левого отсека имел шероховатое резиновое покрытие, стенки были выкрашены в серый цвет. Центральный отсек, отделенный от крайних снимающимися перегородками, имел гладкие серые стенки и пол.

На второй и третий день после родов самок помещали в центральный отсек со снятыми перегородками (крысы могли беспрепятственно перемещаться по камере). В течение 15 мин в ситуации свободного выбора регистрировали время, проведенное самкой в каждом отсеке камеры. Наблюдалось три варианта поведения — стойкое предпочтение правого или левого отсека или отсутствие предпочтения (самки проводили в обоих отсеках камеры примерно одинаковое время).

С 4-го по 7-й дни после родов проводили выработку условной реакции на место. На 4-й и 6-й день самок помещали в непреferred отсек вместе с тремя детенышами на 1 ч. Переходы между отсеками при этом были закрыты. На 5-й и 7-й день самки находились в предпочитаемом отсеке без детенышей, также в течение часа. В случае отсутствия предпочтения при свободном выборе отсека распределяли произвольно. На 8-й день после родов проводили проверку предпочтения. Самок опять помещали в ситуацию свободного выбора на 15 мин и регистрировали время, проведенное в каждом отсеке. По результатам эксперимента фиксировали смену предпочтения отсека в результате ассоциирования с детенышами либо ее отсутствие. Никакого фармакологического воздействия на самок не оказывалось.

Так же как и при тестировании на арене открытого поля, при проведении теста предпочтения места мы выявили существенное различие реакций самок двух линий. Подкрепляющая ценность детенышей (которая является основной причиной возникновения материнской мотивации) для крыс WAG/Rij значительно снижена. В группе Wistar время пребывания в отсеке, ассоциированном с детенышами, было увеличено на 8-й день после родов по сравнению с 3-м днем у 89,5% самок, а полная смена предпочтения произошла у 57,9% крыс.

В группе WAG/Rij время в «детском» отсеке увеличилось у 28,6% самок ($p < 0,01$ по сравнению со значением в группе Wistar), и только 14,5% стали предпочитать другой отсек после ассоциирования с новорожденными ($p < 0,01$) (см. рис. 24). Это говорит о том, что детеныши облада-

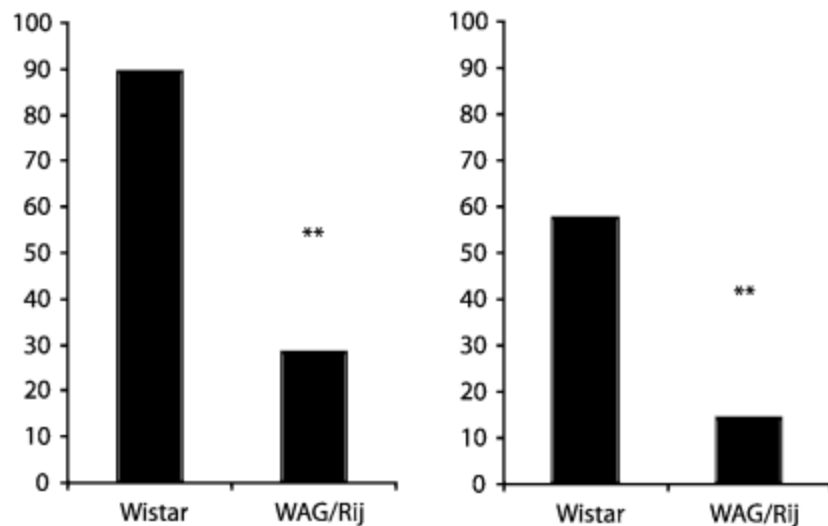


Рис. 24. Параметры поведения самок в тесте выработки реакции предпочтения места. А — доля самок, у которых было увеличено время пребывания в исходно непредпочитаемом отсеке, Б — доля самок, сменивших предпочтение отсека после ассоциирования с детенышами. Знаком «**» обозначены достоверные различия между группами ($p < 0,01$, тест χ^2).

ют меньшей подкрепляющей ценностью для самок линии WAG/Rij, чем для самок Wistar, а, следовательно, о сниженном уровне материнской мотивации. Похожие результаты получены Lavi-Avnon с соавторами (2008) в работе на крысах Flinders Sensitive.

Причиной этих и других поведенческих особенностей, присущих животным линии WAG/Rij, по-видимому, является общее нарушение деятельности потребностно-мотивационных центров мозга, связанное со стабильно эпилептиформным статусом нервной системы. Полученные нами данные позволяют рассматривать самок этой линии в качестве генетической модели послеродовой депрессии и использовать их в дальнейшем для оценки эффективности способов коррекции заболевания. Наиболее интересным в этой точки зрения на данном этапе нам представляется опиоидный антагонист налоксон.

Кроме того, возникает вопрос, какую роль ослабленная материнская забота играет в дальнейшем развитии детенышей WAG/Rij и в выраженности у них характерных поведенческих и нейрохимических откло-

нений. Чтобы его решить, мы проводим эксперименты с перекрестным воспитанием (crossed fostering), в которых детеныши WAG/Rij помещаются к самке линии Wistar и наоборот. Такой методический подход весьма широко применяется в экспериментальной практике и позволил показать очень важную роль эпигенетических факторов в развитии многих патологий, особенно нарушений психического развития животных, связанных с недостаточностью материнской заботы (Kessler et al., 2011; McGowan et al., 2011).

9. Пренатальное воздействие вальпроевой кислоты как модель нарушения материнского поведения

Причиной возникновения долговременных нарушений функционирования различных систем мозга как у человека, так и у животных могут быть негативные воздействия, перенесенные в раннем возрасте — в пренатальный или ранний постнатальный период.

Пренатальное стрессорное воздействие является очень распространенным способом моделирования различных нарушений поведения и психики. В работе Soto с соавт. (2013) на 9-й день беременности самкам вводили взвесь липополисахаридов бактерий (LPS, стандартный способ провокации воспаления), а затем анализировали материнское поведение у их потомков первого поколения. Было отмечено снижение интенсивности родительской заботы и материнской агрессии, а двигательная активность самок осталась на контрольном уровне. Кроме того, у этих самок наблюдалось снижение содержания дофамина и серотонина в стриатуме. Другие исследователи использовали пренатальный иммобилизационный стресс и принудительное плавание, а нарушения материнского поведения проявились как у детенышей самок, подвергшихся стрессированию, так и у потомков второго поколения (Ward et al., 2013).

В нашей работе (Танаева, 2013) использовали пренатальное введение вальпроата натрия, который в низких дозах применяется в клинике в качестве противосудорожного и седативного агента. Мы инъектировали препарат в существенно более высокой дозе (600 мг/кг) однократно на 13-й день беременности крыс. В таких количествах вальпроаты нарушают состояние ядерной ДНК и отдельных генов, воздействуя на нейрогенез мозга эмбриона (стволовые структуры, мозжечок, большие полушария). Подобное воздействие принято в качестве животной модели аутизма (Vambini-Junior et al., 2011). В нашей лаборатории показано, что оно приводит к отклонениям раннего развития и нарушению зоосоциального взаимодействия в парах «детеныш-мать» и «детеныш-сибс» (Малышев и др., 2013). Мы впервые предположили, что в данной ситуации у

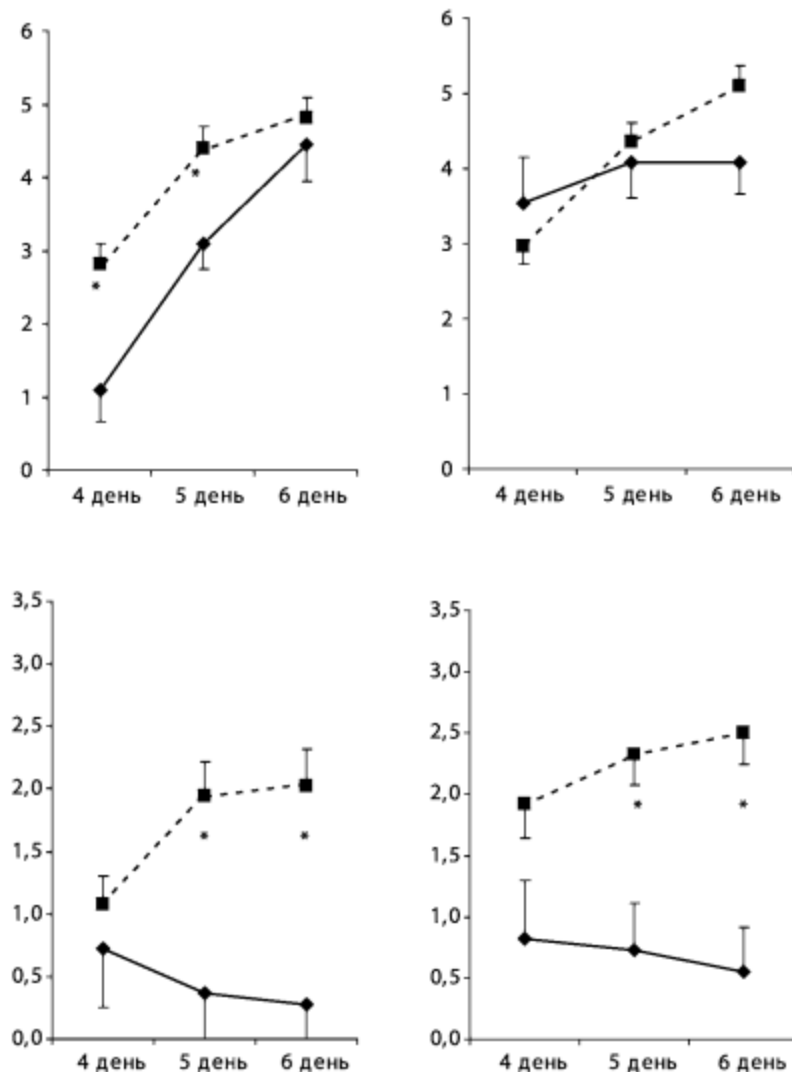


Рис. 25. Параметры материнского поведения самок в серии с пренатальным воздействием вальпроевой кислоты при красном (А — количество подходов, Б — переносов) и ярком (В — количество подходов, Г — переносов) свете. Пунктирной линией показаны результаты тестирования самок контрольной группы, сплошной — самок, получавших вальпроат. Разброс данных отражает стандартную ошибку среднего. Достоверные межгрупповые различия обозначены знаком «*» ($p < 0,05$).

взрослого потомства также могут возникнуть нарушения поведения по отношению к собственному потомству.

Итак, мы доразвивали до взрослого возраста потомство самок, получивших инъекцию вальпроата на 13-й день беременности, затем самок из этих выводков ссаживали с самцами и тестировали их материнское поведение.

В результате проведенных экспериментов было показано, что двигательная активность самок осталась практически на неизменном уровне: достоверное снижение количества стоек у самок подопытной группы наблюдалось только при первом тестировании на 4-й день после родов.

В присутствии детенышей при красном свете оказались серьезно нарушены активные проявления материнской мотивации: наблюдалось достоверное снижение количества переносов детенышей при росте латентных периодов этих реакций (см. рис. 25). Если на первый день эксперимента отличий от контрольного уровня не было, то на 5-й и 6-й дни после родов разница была достоверной ($p=0,03$ и $0,02$, соответственно). То есть обычно наблюдаемого роста значений этого параметра в данном случае не было, самки практически не переносили новорожденных в течение всего эксперимента. В первый день опыта было снижено и количество подходов к крысам ($p=0,02$), но впоследствии значения параметра приближались к контрольному уровню.

При ярком освещении установки достоверные отличия от уровня контроля также наблюдались преимущественно для характеристик переносов новорожденных. Явное отличие количества выполненных реакций от показателя контрольной группы на 4-й день после родов носило лишь характер тенденции ($p=0,15$), а затем стало достоверным ($p=0,02$ на 5-й день и $p=0,006$ на 6-й день после родов). Латентные периоды переносов крысят изменялись в течение эксперимента незначительно, и на 5-й и 6-й дни после родов АП переносов первого и последнего детеныша были достоверно выше, чем в контрольной группе. Для того чтобы оценить другие возможные нейробиологические отклонения у этих животных, обратимся к литературным данным.

В работе Kerr с коллегами (2013) показано, что в данной модели аутизма происходит существенное изменение функционирования эндоканнабиноидной системы. Например, в результате пренатального воздействия вальпроата наблюдается снижение экспрессии мРНК одного из ферментов синтеза каннабиноидов, диацилглицерол-липазы α . Таким образом авторы объясняют связь этой системы с наблюдавшейся у животных ги-

подальгией и поведенческими эффектами. Есть данные и о роли каннабиноидного рецептора CB1 в регуляции материнских реакций. В экспериментах с введением дексаметазона (синтетический глюкокортикоид) показано, что его негативное воздействие на интенсивность родительской заботы опосредуется CB1-рецепторами (Vilela et al., 2013). Кроме того, пренатальное воздействие вальпроата приводит к снижению массы мозга и толщины коры больших полушарий у взрослого потомства (Mychasiuk et al., 2012), нарушению развития серотонинергической (Oyabu et al., 2013) системы мозга.

У детей, чьи матери принимали противосудорожные препараты, в том числе вальпроат, во время беременности, было нарушено метилирование ДНК (данные получены при анализе пуповинной крови), что является одним из механизмов эпигенетического воздействия стрессорных и токсических факторов (Smith et al., 2012).

Таким образом, пренатальное введение вальпроевой кислоты мы считаем полноценной моделью послеродовой депрессии, сопровождающейся, помимо нарушения собственно материнской мотивации, комплексом разнообразных нейробиологических отклонений.

10. Способы коррекции послеродовой депрессии

Важной особенностью послеродовой депрессии с точки зрения терапии является то, что в значительном числе случаев женщина лактирует. Соответственно, при медикаментозном лечении PPD препарат с молоком передается ребенку.

При депрессии слабой степени тяжести не вызывает сомнений положительное действие психотерапии; также крайне важна поддержка со стороны семьи и, особенно, супруга. Однако более чем 25% заболевших женщин требуется назначение антидепрессантов.

При любом варианте течения заболевания чрезвычайно важна ранняя диагностика PPD. Для этого чаще всего используется Эдинбургская шкала (Edinburgh Postpartum Depression Scale, EPDS) — тест, занимающий немного времени и удобный для повторных измерений (Cox, 1987). Он включает в себя 10 вопросов, касающихся самочувствия и настроения женщины за последние 7 дней (предлагается выбрать один из четырех вариантов ответа, см. табл. 4). Суммарный балл рассчитывается, исходя из степени выраженности разных видов настроения и эмоций (радость, грусть, отчаяние, обвинение себя, мысли о суициде и др.). В некоторых случаях (Horowitz et al., 2011) опрос женщин проводится по телефону или почте, что значительно облегчает процесс диагностики как для врача, так и для роженицы. Несколько реже применяется Скрининг-шкала послеродовой депрессии (Postpartum Depression Screening Scale, PDSS) (Beck et al., 2000). Вместе с тем, многие исследователи считают ее более адекватной, чем EPDS, поскольку в 35 пунктов опросника PDSS включены вопросы, оценивающие не просто состояние депрессии, а депрессии в контексте взаимоотношений женщины с ребенком. Прогностическая точность PDSS составляет 94%, для EPDS этот показатель равен 85% (Голубович, 2004).

Таблица 4. Опросник Edinburgh Postpartum Depression Scale. Необходимо отметить, насколько часто в течение последних 7 дней женщина испытывала описанные чувства (все время, большую часть времени, редко, ни разу).

Я смеялась и видела забавную сторону происходящего
Я с радостью ожидала каких-то событий
Я незаслуженно обвиняла себя, когда что-то шло не так, как должно
Я тревожилась или переживала без веской причины
Я испытывала страх или панику без веской причины
Я не справлялась с текущими проблемами
Я была настолько несчастна, что не могла заснуть
Мне было грустно, я чувствовала себя жалкой и несчастной
Я плакала от того, что мне было очень грустно
У меня были мысли навредить себе

Современная лекарственная терапия PPD направлена, в первую очередь, на модуляцию активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга непосредственно при помощи антидепрессантов. Чаще всего используются препараты, для которых нет клинических данных об отрицательном воздействии на развитие ребенка при продолжении грудного вскармливания (категория В по классификации FDA — Food and Drug Administration, США), например, бупропион (Fishnell, 2010). Препаратов, для которых было бы достоверно показано отсутствие негативного влияния на потомство (категория А), пока нет. Очевидно, что такая специфическая патология, как послеродовая депрессия, требует разработки специальных методов медикаментозной коррекции, учитывающих особенности физиологического состояния пациенток.

На данный момент уже обнаружено несколько групп соединений, перспективных с точки зрения селективной коррекции послеродовой депрессии.

Например, Wieck и его коллеги (2003) подтвердили целесообразность лечения PPD при помощи агониста дофаминовых рецепторов апоморфина, который назначался в дозе 0,005 мг/кг через четыре дня после родов. В результате такой терапии, по-видимому, увеличивается концентрация рецепторов дофамина, что позитивно сказывается на здоровье пациентки. Однако для того, чтобы обоснованно предлагать апоморфин для клинического применения при послеродовой депрессии, необходи-

мо провести дополнительные тщательные исследования его побочного действия на мать и ребенка.

Исходя из возможной роли в развитии PPD послеродовой гормональной абстиненции, некоторые авторы сравнивают природу материнской депрессии с депрессией в период менопаузы, происходящей из-за снижения выработки эстрадиола (Mozes-Kolko et al., 2009). Подкожные инъекции эстрадиола могут помочь справиться с этими состояниями, однако на данный момент еще не проводилось соответствующих гинекологических исследований, тестирования эффекта проникновения эстрадиола в молоко, а также проверки безопасности долговременного введения эстрогена.

В предыдущих главах уже была подробно обоснована перспективность опиоидного антагониста налоксона с точки зрения коррекции послеродовой депрессии. Далее мы остановимся на других препаратах, относящихся к различным фармакологическим группам, для которых можно предполагать положительное влияние на уровень материнской мотивации.

Поскольку ключевым медиатором, опосредующим реализацию материнской мотивации, является дофамин, мы предположили, что его агонисты могут активировать родительское поведение.

Первым веществом, исследованным нами с этой точки зрения, стал бромокриптин — агонист D2- и D3-рецепторов. Как и в случае с блокаторами D1- и D2-рецепторов, важно было отделить воздействие препарата на мезолимбическую систему от локомоторных эффектов. В предварительных экспериментах провели подбор доз на не кормящих самках при стандартном тестировании в открытом поле и крестообразном приподнятом лабиринте. В итоге для анализа материнских реакций выбрали дозы препарата 1 и 2,5 мг/кг. Достоверных изменений поведения самок не было замечено ни в одном случае.

По литературным данным, острые инъекции бромокриптина в дозе 5 мг/кг вызывают двигательную активацию у самцов крыс (Fenu et al., 2000). Сходный эффект наблюдался нами в предварительных экспериментах на нелактирующих самках. Кроме того, бромокриптин способствует восстановлению поведенческих показателей самцов крыс, подвергшихся гипобарической гипоксии (модель травмы мозга, Micale et al., 2006). У человека этот препарат также используется в качестве D2-агониста (van Holstein et al., 2011) и улучшает когнитивные способности у людей с исходно пониженным уровнем дофамина.

Бромокриптин, помимо влияния на рецепторы дофамина, подавляет секрецию пролактина, и в экспериментах с кормящими самками чаще всего

используется именно это его действие (Fraga et al., 2011 — препарат вводился в дозе 1 мг/кг дважды в день, Bridges et al., 1990 — 2 мг/кг/день). Вероятно, наблюдавшееся в нашей работе отсутствие какого-либо эффекта связано с противодействием двух разнонаправленных эффектов препарата.

Другой использованный нами фармакологический агент, L-ДОФА, является предшественником дофамина и при проведении эксперимента с его хроническим введением мы рассчитывали наблюдать активацию соответствующих нейробиологических механизмов. По результатам тестирования было показано подавление как активных, так и пассивных родительских реакций, в то время как при тестировании без детенышей происходило некоторое снижение уровня двигательной активности.

Традиционно L-ДОФА используется в экспериментальных моделях болезни Паркинсона, и исследований эффектов препарата у кормящих самок немного. Например, показано, что внутрибрюшинное введение L-ДОФА за 30 мин до кормления приводит к подавлению выброса пролактина и секреции молока (Prilusky et al., 1975). Вероятно, и в нашем исследовании введение предшественника дофамина привело к ингибированию выделения пролактина, а активации собственно дофаминергической системы регуляции материнского поведения не произошло.

Двигательные нарушения, или дискинезия, являются одним из побочных эффектов терапии L-ДОФА, однако обычно они проявляются после 5–10 лет хронического приема препарата (Manson et al., 2012), то есть в нашем эксперименте препарат не мог вызвать подобного действия.

Аргинин-вазопрессин (АВП) известен не только своими гормональными эффектами, но и важной нейромедиаторной ролью, в том числе и в регуляции поведения животных (Воскресенская и др., 2008). Роль пептида в формировании материнских реакций была показана Bosch с коллегами (2008), в их эксперименте блокада мозговых рецепторов вазопрессина (в том числе непосредственно в МПО) привела к ослаблению материнского поведения. Кроме того, этот эффект был лучше выражен у крыс с исходно более высоким уровнем тревожности, что предполагает роль АВП-системы во взаимодействии центров тревожности и материнского поведения. Другими исследователями показано, что у крыс с дефицитом АВП снижена интенсивность вылизывания и гриминга новорожденных (Fodor et al., 2012). При этом тревожность самок в крестообразном лабиринте была понижена, так же как и показатели депрессивности (наблюдался высокий уровень потребления сахарозы и активного плавания в тесте Порсолта).

Исходя из представленных сведений, мы рассчитывали выявить эффекты АВП на проявления родительского поведения у кормящих самок. Однако результаты интраназального введения вазопрессина оказались сложными. При остром введении препарата в дозе 10 мкг/кг были обнаружены тенденции к активации пассивных материнских реакций (АП и количества подходов к чашке Петри). При переходе к хроническому введению препарата в той же дозе мы наблюдали существенное подавление локомоции самок, а на его фоне — тенденцию к росту активности в центре арены на 6–7-й дни после родов. В присутствии детенышей никаких различий в поведении самок, получавших инъекции физраствора или аргинин-вазопрессина, не наблюдалось. Возможно, это связано с понижением общего уровня двигательной активности животных.

Оригинальный аналог АВП 6-9 по литературным данным сохраняет эффекты природного аналога (Воскресенская и др., 2008). В нашем эксперименте влияния на параметры двигательной активности не обнаружено, а при остром введении препарата прослеживалась тенденция к снижению АП и к росту количества подходов к детенышам при ярком свете. Однако в хроническом эксперименте при тестировании в присутствии детенышей мы выявили подавление характеристик подходов к крыскам при красном освещении, которое компенсировалось при ярком свете.

В целом можно заключить, что, несмотря на важную роль системы аргинин-вазопрессина в регуляции материнских реакций, эффекты ее агонистов при интраназальном введении неоднозначны. Кроме того, видно, что в случае пептидных препаратов при переходе от острого введения к хроническому не наблюдается усиления фармакологического эффекта (как это происходило, например, в экспериментах с антагонистами рецепторов дофамина). Возможно, другие аналоги АВП могут оказать более селективное воздействие на проявления родительской мотивации.

Наши исследования роли опиоидной системы мозга в формировании материнского поведения дополняют эксперименты с некоторыми опиоидными и параопиоидными пептидами. Ноцицептин (или орфанин FQ) воздействует на орфановыми рецепторы ORL-1, часто конкурируя с эффектами классических опиоидных лигандов. Мы анализировали активность тетрапептида — N-концевого фрагмента ноцицептина FGGF-амида (5 мкг/кг) и его модифицированного аналога FGGF-VGP (1 мкг/кг). Хотя наиболее изученным действием ноцицептина является регуляция

болевой чувствительности, показано, что использованный нами фрагмент оказывает активирующее воздействие на параметры двигательной активности взрослых самцов (Иванова и др., 2012). Кроме того, известно, что экспрессия ноцицептина возрастает при стрессе, а также изменяется под влиянием кортикостерона (Nativio et al., 2012). С точки зрения потенциальных влияний на материнскую мотивацию интересным является также факт, что ноцицептин стимулирует выброс пролактина через ингибирование тубероинфундибулярных дофаминергических нейронов (Chesterfield et al., 2006). Связь ноцицептина с послеродовой депрессией была показана на людях — у пациенток был достоверно повышен уровень орфанина FQ в плазме крови (Gu et al., 2003). Однако, несмотря на все предпосылки, в нашем исследовании как фрагмент природного пептида, так и его аналог в использованных дозах при внутривнутрибрюшинном введении не привели к изменению реакций кормящих самок.

Еще одним пептидом, для которого мы предполагали участие в регуляции материнского поведения, это эндоморфин-2, агонист μ -рецепторов. Так же, как и предыдущий пептид, эндоморфин-2 активно изучается с точки зрения ноцицепции, однако его поведенческие эффекты описаны более подробно. Например, введение пептида приводит к росту двигательной активности и усиливает выброс кортикостерона (Bujdosó et al., 2001). В работе Ивановой с соавторами был выявлен анксиогенный эффект внутривнутрибрюшинного введения эндоморфина-2 как у самок, так и у самцов (2011). Кроме того, авторы показали снижение уровня депрессивно-подобных проявлений под влиянием препарата. Аналогичные результаты получены и в исследовании Fichna с коллегами (2007) для интрацеребровентрикулярного введения на мышах. Таким образом, несмотря на то, что активация опиоидергической системы, как правило, приводит к подавлению родительской мотивации, совокупность эффектов данного пептида позволяет предположить возможность обратного воздействия. В нашей работе наблюдался рост количества стоек и пробега, однако материнское поведение изменялось в течение эксперимента независимо от введения препарата. Скорее всего, чтобы выявить какое-либо воздействие эндоморфина-2 на параметры родительских реакций, нужна дальнейшая работа по подбору дозы и схемы введения. То же самое справедливо также и для фрагмента ноцицептина и его модифицированного аналога.

В таблице 5 представлена сводная информация по результатам описанных выше экспериментов.

Таблица 5. Направленность эффектов потенциальных препаратов для коррекции нарушений материнского поведения, использованных в работе К.К. Танаевой.

Заключение

По итогам проведенных исследований и после анализа литературных данных ясно, что проблеме послеродовой депрессии необходимо решать, действуя в двух основных направлениях. Во-первых, следует проводить работы по разъяснению важности ранней диагностики заболевания как среди будущих матерей, так и среди врачей. Причем наиболее эффективной была бы реализация опроса женщин не психиатрами, а специалистами, регулярно посещаемыми при беременности и в послеродовой период (например, гинекологами либо педиатрами). Выявление патологии на ранней стадии позволит более результативно и, возможно, без применения фармакологических препаратов, справиться с ней.

Вторым актуальным направлением работ является поиск новых методов лечения материнской депрессии, в частности, внедрение в практику принципиально отличающихся от современных антидепрессантов групп препаратов. В этой связи представляется особенно перспективным изучение возможностей опиоидного антагониста налоксона, низких доз эстрогенов и, вероятно, агонистов рецепторов дофамина. Кроме того, в нашем распоряжении по-прежнему мало информации по долгосрочному влиянию РРД матери на развитие ребенка. Для решения этой проблемы необходимо создание и анализ интегрированных баз данных крупных медицинских центров.

Препарат	Доза и способ введения	Влияние на двигательную активность	Влияние на материнское поведение
Бромокриптин	1 мг/кг, острое, в/б	=	=
	2,5 мг/кг, острое, в/б	=	=
L-ДОФА	20 мг/кг, хронич., в/б	=	=
Эндоморфин-2	1 мг/кг, острое, в/б	=	=
Ноцицептин-1-4	1 мг/кг, острое, в/б	=	=
АВП	0,001 мг/кг, острое, и/н	=	=
	0,01 мг/кг, острое, и/н	=	+
	0,01 мг/кг, хронич., и/н	=	=
АВП 6-9	0,01 мг/кг, острое, и/н	=	=
	0,01 мг/кг, хронич., и/н	=	=

Подводя итог, в ряду исследованных препаратов явную способность корректировать нарушения материнского поведения проявил только налоксон. Именно он представляется нам наиболее перспективным с точки зрения клинического применения (особенно с учетом сохранения его активности при неинвазивном интраназальном введении). Было бы интересно изучить его эффекты (в том числе при хроническом применении) на фоне генетической и пренатальной моделей послеродовой депрессии. В случаях пептидных препаратов требуются дальнейшие исследования с расширением диапазона доз и способов их введения, а также с привлечением новых групп соединений.

Список литературы

- Базян А.С. 2001. Взаимодействие медиаторных и нейромодуляторных систем головного мозга и их возможная роль в формировании психофизиологических и психопатологических состояний // Усп. физиол. н. Т.32. № 3. С. 3.
- Воскресенская О.Г., Ким П.А., Голубович В.П., Каменский А.А. 2008. Нейротропная активность синтетического аналога С-концевого фрагмента аргинин-вазопрессина // Нейрохимия. Т.25. Вып.1–2. С. 64–69.
- Головки А.И., Головки С.И., Леонтьева Л.В., Романенко О.И., Коноплин Д.А. 2003. Молекулярные аспекты фармакологической активности налтрексона и налоксона // Эксп. и клин. фармакология. Т.66. Вып.1. С. 71–78.
- Голубович В.В. 2004. Сравнительный анализ диагностических шкал для выявления послеродовой депрессии // Мед. новости. Т.1. С. 89–91.
- Добрякова Ю.В. 2009. Роль опиоидной и дофаминовой систем в регуляции материнской мотивации и поведения потомства. Автореф. дис. ... канд. биол. н. М.: Биологический факультет МГУ.
- Добрякова Ю.В., Беляева Ю.А., Стоволосов И.С., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2006. Активация материнского поведения белых крыс после совместного введения малых доз антагонистов опиоидных и дофаминовых рецепторов // Бюл. эксперим. биол. и мед. Т.142. С. 124–127.
- Добрякова Ю.В., Ивлева Ю.А., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2005. Влияние опиоидного антагониста налоксона на материнскую мотивацию белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. Т.140. Вып.7. С. 14–17.
- Добрякова Ю.В., Танаева К.К., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2011. Роль дофаминовой и опиоидной систем в регуляции материнского поведения // Усп. физиол. н. Т.42. Вып.1. С. 3–17.
- Дубынин В.А., Ивлева Ю.А., Беляева Ю.А., Добрякова Ю.В., Андреева Л.А., Каменский А.А. 2005. Воздействие однократного и хронического введения бета-казоморфинов на материнскую мотивацию белых крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. Т.95. С. 80–88.
- Иванова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Малышев А.В., Калихевич В.Н., Ардемасова З.А., Каменский А.А. 2012. Поведенческие эффекты оригинального тетрапептида – аналога N-концевого фрагмента ноцицептина // Бюл. эксперим. биол. и мед. Т.153. Вып.2. С. 141–145.
- Ивлева Ю.А., Дубынин В.А., Дмитриева Т.А., Андреева Л.А., Каменский А.А. 2003. Влияние бета-казоморфина-7 на материнско-детское взаимодействие белых крыс // Вестн. Моск. университета. Сер.16. Вып.4. С. 11–16.
- Кляева Ю.А., Чепурнова Н.Е., Бердиев Р.К., Мартыянов А.А., Могими А., Чепурнов С.А. 1999. Тревожность и поведение крыс линии WAG/Rij с генетически обусловленными абсансными приступами // Журн. высш. нерв. деят. Т.49. Вып.6. С. 1018–1026.
- Малышев А.В., Разумкина Е.В., Дубынин В.А., Мясоедов Н.Ф. 2013. Семакс исправляет проявления мозговой дисфункции, вызванные пренатальным воздействием вальпроевой кислоты // Докл. РАН. Т.450. Вып.3. С. 361–365.
- Малышев А.В., Троянова Н.И., Иванова Е.А., Дубынин В.А., Сарычева Н.Ю., Калихевич В.Н., Ардемасова З.А., Каменский А.А. 2011. Поведенческие эффекты эндоморфина-2 при однократном и хроническом введении // Вопр. биол. мед. и фарм. химии. Т.4. С. 41–45.
- Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Мидзяновская И.С. 2007. Дофамин-зависимый характер депрессивноподобного поведения у крыс линии WAG/Rij с генетической absence-эпилепсией // Журн. высш. нервн. деят. Т.57. С. 91–102.
- Саркисова К.Ю., Мидзяновская И.С., Куликов М.А. 2002. Депрессивно-подобные изменения поведения и экспрессия гена c-fos в дофаминергических структурах мозга крыс WAG/Rij // Журн. высш. нервн. деят. Т.52. С. 733–742.
- Танаева К.К. 2013. Экспериментальное моделирование нарушений материнского поведения и поиск путей их коррекции. Дис. ... канд. биол. н. М.: Биологический факультет МГУ.
- Танаева К.К., Добрякова Ю.В., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2012. Селективный антагонист D1-рецепторов SCH23390 подавляет материнские реакции крыс при остром и повторном введении в послеродовой период // Эксперим. и клинич. фармакол. Т.75. Вып.8. С. 3–6.
- Танаева К.К., Добрякова Ю.В., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2012. Влияние однократного и повторного введения селективного D2-антагониста клеоприда на материнское поведение белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. Т.153. Вып.2. С. 146–150.
- Яснецов В.В., Правдивцев В.А. 1986. Химическая чувствительность нейронов медиального вестибулярного ядра к энкефалинам, ацетилхолину, ГАМК и L-глутамату // Космич. биология авиакосмич. медицина. Т.20. Вып.5. С. 53–57.
- Afonso V.M., King S., Chatterjee D., Fleming A.S. 2009. Hormones that increase maternal responsiveness affect accumbal dopaminergic responses to pup- and food-stimuli in the female rat // Horm. Behav. Vol.56. P. 11–23.
- Akincigil A., Munch S., Niemczyk K.C. 2010. Predictors of maternal depression in the first year postpartum: marital status and mediating role of relationship quality // Soc. Work Health Care. Vol.49. No.3. P. 227–244.
- Arrati P.G., Carmona C., Dominguez G., Beyer C., Rosenblatt J.S. 2006. GABA receptor agonists in the medial preoptic area and maternal behavior in lactating rats // Physiol. Behav. Vol.87. No.1. P. 51–65.
- Avinun R., Ebstein R.P., Knafo A. 2012. Human maternal behavior is associated with arginine vasopressin receptor 1A gene // Bio. Lett. Vol.8. No.5. P. 894–896.

- Bambini-Junior V., Rodrigues L., Behr G.A., Moreira J.C., Riesgo R., Gottfried C. 2011. Animal model of autism induced by prenatal exposure to valproate: behavioral changes and liver parameters // *Brain. Res.* Vol.1408. P. 8–16.
- Barton E.D., Colwell C.B., Wolfe T., Fosnocht D., Gravitz C., Bryan T., Dunn W., Benson J., Bailey J. 2005. Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting // *J Emerg Med.* Vol.29. No.3. P. 265–271.
- Beck C.T., Gable R.K. 2000. Postpartum Depression Screening Scale: development and psychometric testing // *Nurs. Res.* Vol. 49. No.5. P. 272–282.
- Belzung C., Lemoine M. 2011. Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression // *Biology of Mood and Disorders.* Vol.1. No.9. P. 1–14.
- Benoit-Marand M., Borrelli E., Gonon F. 2001. Inhibition of dopamine release via presynaptic D2 receptors: time course and functional characteristics in vivo // *J Neurosci.* Vol.21. No.23. P. 9134–9141.
- Birioukova L.M., Midzyanovskaya I.S., Lenu S., Tuomisto L., van Luijtelaaar G. 2005. Distribution of D1-like and D2-like dopamine receptors in the brain of genetic epileptic WAG/Rij rats // *Epilepsy. Res.* Vol.63. No.2–3. P. 89–96.
- Borland M., Jacobs I., King B., O'Brien D. 2007. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department // *Ann. Emerg. Med.* Vol.49. No.3. P. 335–340.
- Bosch O.J., Neumann L.D. 2012. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: From central release to sites of action // *Hormones and Behavior.* Vol. 61. P. 293–303.
- Bosch O.J., Pfoertsch J., Beiderbeck D.I., Landgraf R., Neumann L.D. 2010. Maternal behavior is associated with vasopressin release in the medial preoptic area and bed nucleus of stria terminalis in the rat // *J. Neuroendocrinol.* Vol.22. No.5. P. 420–429.
- Bowton E., Saunders C., Erreger K., Sakrikar D., Matthies H.J., Sen N., Jessen T., Colbran R.J., Caron M.G., Javitch J.A., Blakely R.D., Galli A. 2010. Disregulation of dopamine transporters via dopamine D2 autoreceptors triggers anomalous dopamine efflux associated with attention-deficit hyperactivity disorder // *J. Neurosci.* Vol.30. No.17. P. 6048–6057.
- Brady L.S., Herkenham M., Long J.B., Rothman R.B. 1989. Chronic morphine increases mu-opiate receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study // *Brain Res.* Vol.477. No.1–2. P. 382–386.
- Braun A.R., Laruelle M., Mouradian M.M. 1997. Interactions between D1 and D2 dopamine receptor family agonists and antagonists: the effects of chronic exposure on behavior and receptor binding in rats and their clinical implications // *J. Neural. Transm.* Vol.104. No.4–5. P. 341–362.
- Braw Y., Malkesman O., Merenlender A., Dagan M., Berovich A., Lavi-Avnon Y., Weller A. 2009. Divergent maternal behavior patterns in two genetic animal models of depression // *Physiol. Behav.* Vol.96. P. 209–217.
- Bridges R.S., Grimm C.T. 1982. Reversal of morphine disruption of maternal behavior by concurrent treatment with the opiate antagonist naloxone // *Science.* Vol.218. No.4568. P. 166–168.
- Bridges R., Rigerio B., Byrnes E., Yang L., Walker A. 2001. Central infusions of the recombinant human prolactin receptor antagonist, S179D-PRL, delay the onset of maternal behavior in steroid-primed, nulliparous female rats // *Endocrinol.* Vol.142. No.2. P. 730–739.
- Bridges R.S. 1984. A quantitative analysis of the roles of dosage, sequence, and duration of estradiol and progesterone exposure in the regulation of maternal behavior in the rat // *Endocrinol.* Vol.114. No.3. P. 930–940.
- Bridges R.S., Ronsheim P.M. 1990. Prolactin (PRL) regulation of maternal behavior in rats: bromocriptine treatment delays and PRL promotes the rapid onset of behavior // *Endocrinol.* Vol.126. No.2. P. 837–848.
- Bridges R.S., Grimm C.T. 1982. Reversal of morphine disruption of maternal behavior by concurrent treatment with the opiate antagonist naloxone // *Science.* Vol.218. No.4568. P. 166–168.
- Britt J.P., McGehee D.S. 2008. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* Vol.28. No.7. P. 1672–1681.
- Brummelte S., Pawluski J.L., Galea L.A. 2006. High post-partum levels of corticosterone given to dams influence postnatal hippocampal cell proliferation and behavior of offspring: a model of post-partum stress and possible depression // *Horm. Behav.* Vol.50. P. 370–382.
- Brummelte S., Galea L.A.M. 2010. Depression during pregnancy and postpartum: Contribution of stress and ovarian hormones // *Prog. in Neuro-Psychopharmacol. biol. Psychiatry.* Vol.34. No.5. P. 766–776.
- Brundage J.M., Williams J.T. 2002. Increase in adenosine sensitivity in the nucleus accumbens following chronic morphine treatment // *J. Neurophysiol.* Vol.87. No.3. P. 1369–1375.
- Brunton P.J., Russell J.A. 2008. The expectant brain: adapting for motherhood // *Nat. Rev. Neurosci.* Vol.9. No.1. P. 11–25.
- Bujdoso E., Jaszberenyi M., Tömböly C., Toth G., Telegdy G. 2001. Behavioral and neuroendocrine actions of endomorphin-2 // *Peptides.* Vol.22. No.9. P. 1459–1463.
- Byrnes J.J., Johnson N.L., Carini L.M., Byrnes E.M. 2013. Multigenerational effects of adolescent morphine exposure on dopamine D2 receptor function // *Psychopharmacology.* Vol.227. P. 263–272.
- Byrnes E.M., Rigerio B.A., Bridges R.S. 2002. Dopamine antagonists during parturition disrupt maternal care and the retention of maternal behavior in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.73. P. 869–875.
- Byrnes E.M., Rigerio B.A., Bridges R.S. 2000. Opioid receptor antagonism during early lactation results in the increased duration of nursing bouts // *Physiol. Behav.* Vol.70. No.1–2. P. 211–216.

- Carini L.M., Murgatroyd C.A., Nephew B.C. 2013. Using chronic social stress to model postpartum depression in lactating rodents // *J. Vis. Exp.* Vol.76, e50324.
- Casada J.H., Dafny N. 1993. Responses of the neurons in BNST to microiontophoretically applied morphine, norepinephrine and acetylcholine // *Neuropharmacology*. Vol.32. No.3. P. 279–284.
- Chesterfield M., Janik J., Murphee E., Lynn C., Schmidt E., Callahan P. 2006. OrphaninFQ/nociceptin is a physiological regulator of prolactin secretion in female rats // *Endocrinol.* Vol.147. No.11. P. 5087–5093.
- Christie M.J. 2008. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction // *Br. J. Pharmacol.* Vol.154. No.2. P. 384–396.
- Chu H.Y., Yang Z., Zhao B., Jin G.Z., Hu G.Y., Zhen X. 2010. Activation of phosphatidylinositol-linked D(1)-like receptors increases spontaneous glutamate release in rat somatosensory cortical neurons in vitro // *Brain Res.* Vol.1343. P. 20–27.
- Clavarino A.M., Mamun A.A., O'Callaghan M. 2010. Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years // *J. Atten. Disord.* Vol.13. No.6. P. 658–667.
- Contet C., Kieffer B.L., Befort K. 2004. Mu opioid receptor: a gateway to drug addiction // *Curr. Opin. Neurobiol.* Vol.14. No.3. P. 370–378.
- Cooklin A.R., Canterford L., Strazdins L. 2011. Employment conditions and maternal postpartum mental health: results from the longitudinal study of australian children // *Arch. Womens Ment. Health.* Vol.14. No.3. P. 217–225.
- Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. 1987. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // *British J. Psychiatry.* Vol.150. P. 782–786.
- Curry T., Egeto P., Wang H. 2013. Dopamine receptor D2 deficiency reduces mouse pup ultrasonic vocalizations and maternal responsiveness // *Genes Brain Behav.* Vol.12. No.4. P. 397–404.
- de Almeida R.M., Giovenardi M., da Silva S.P., de Oliveira V.P., Stein D.J. 2006. The effect of 5-HT(2a/2c) receptor agonist microinjected into central amygdaloid nucleus and median preoptic area on maternal aggressive behavior in rats // *Rev. Bras. Psiquiatr.* Vol.28. No.2. P. 130–134.
- de Bruin N.M., van Luijckelaar E.L., Cools A.R., Ellenbroek B.A. 2001. Dopamine characteristics in rat genotypes with distinct susceptibility to epileptic activity: apomorphine-induced stereotyped gnawing and novelty/amphetamine-induced locomotor stimulation // *Behav. Pharmacol.* Vol.12. No.6–7. P. 517–525.
- De Vries T.J., Tjon Tien Ril G.H., Van der Laan J.W., Mulder A.H. 1993. Chronic exposure to morphine and naltrexone induces changes in catecholaminergic neurotransmission in rat brain without altering mu-opioid receptor sensitivity // *Life Sci.* Vol.52. No.21. P. 1685–1693.
- De Vries T.J., Van Vliet B.J., Hogenboom F., Wardel G., Van der Laan J.W., Mulder A.H., Schoffelmier A.N. 1991. Effect of chronic prenatal morphine treatment of mu-opioid receptor-regulated adenylate cyclase activity and neurotransmitter release in rat brain slices. // *Eur. J. Pharmacol.* Vol.208. No.2. P. 97–104.
- Di Paolo T., Poyet P., Labrie F. 1982. Prolactin and estradiol increase striatal dopamine receptor density in intact, castrated and hypophysectomized rats // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* Vol.6. No.4–6. P. 377–382.
- Dobryakova Y.V., Dubynin V.A., van Luijckelaar G. 2008. Maternal behavior in a genetic animal model of absence epilepsy // *Acta Neurobiol. Exp (Wars.)* Vol.68. No.4. P. 502–508.
- Doe-Simkins M., Walley A.Y., Epstein A., Moyer P. 2009. Saved by the nose: bystander-administered intranasal naloxone hydrochloride for opioid overdose // *Am. J. Public Health.* Vol.99. No.5. P. 788–791.
- Douglas A.J. 2005. Central noradrenergic mechanisms underlying acute stress responses of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: Adaptations through pregnancy and lactation // *Stress.* Vol.8. P. 5–18.
- Fahrbach S.E., Pfaff D.W. 1986. Effect of preoptic region implants of dilute estradiol on the maternal behavior of ovariectomized, nulliparous rats // *Horm. Behav.* Vol.20. No.3. P. 354–363.
- Felicio L.F., Mann P.E., Bridges R.S. 1991. Intracerebroventricular cholecystokinin infusions block beta-endorphin-induced disruption of maternal behavior // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.39. No.1. P. 201–204.
- Felton T.M., Linton L., Rosenblatt J.S., Morell J.I. 1999. First and second order maternal behavior related afferents of the lateral habenula // *Neuroreport.* Vol.10. No.4. P. 883–887.
- Fendt M., Siegl S., Steiniger-Brach B. 2005. Noradrenaline transmission within the ventral bed nucleus of the stria terminalis is critical for fear behavior induced by trimethylthiazoline, a component of fox odor // *J. Neurosci.* Vol. 25. P. 5998–6004.
- Fenu S., Cauli O., Morelli M. 2000. Cross-sensitization between the motor activating effects of bromocriptine and caffeine: role of adenosine A (2A) receptors // *Behav. Brain Res.* Vol.114. No.1–2. P. 97–105.
- Ferreira A., Picazo O., Uriarte N., Pereira M., Fernandez-Guasti A. 2000. Inhibitory effect of buspirone and diazepam, but not of 8-OH-DPAT, on maternal behavior and aggression // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.66. No.2. P. 389–396.
- Fichna J., Janecka A., Pierstrzeniewicz M., Costentin J., do Rego J.C. 2007. Antidepressant-like effect of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mice // *Neuropsychopharmacol.* Vol.32. No.4. P. 813–821.
- Fishnell A. 2010. Depression and anxiety in pregnancy // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* Vol.17. No.3. P. 363–369.
- Fleming A.S., Suh E.J., Korsmit M., Rusak B. 1994. Activation of Fos-like immunoreactivity in the medial preoptic area and limbic structures by maternal and social interactions in rats // *Behav. Neurosci.* Vol.108. No.4. P. 724–734.
- Fodor A., Klausz B., Pinter O., Daviu N., Rabasa C., Rottlant D., Balazsfi D., Kovacs K.B., Nadal R., Zelena D. 2012. Maternal neglect is associated with reduced depressive-like behavior and blunted c-fos activation in Brattelboro mothers, the role of central vasopressin // *Horm. Behav.* Vol.62. No.4. P. 539–551.

- Ford C.P., Mark G.P., Williams J.T. 2006. Properties and opioid inhibition of mesolimbic dopamine neurons vary according to target location // *J. Neurosci.* Vol.26. No.10. P. 2788–2797.
- Forray M.L., Bustos G., Gysling K. 1999. Noradrenaline inhibits glutamate release in the rat BNST: In vivo microdialysis studies // *J. Neurosci. Res.* Vol.55. No.3. P. 311–320.
- Fraga M.C., Moura E.G., Silva J.O., Bonomo I.T., Filgueiras C.C., Abreu-Villaca Y., Passos M.C., Lisboa P.C., Manhaes A.C. 2011. Maternal prolactin inhibition at the end of lactation affects learning/memory and anxiety-like behaviors but not novelty-seeking in adult rat progeny // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.100. No.1. P. 165–173.
- Gale J.S., Bird E.D., Spoke E.G., Iveysen L.L., Jessel T. 1978. Human brain substance P: distribution in controls and Huntington's chorea // *J. Neurochem.* Vol.30. No.3. P. 633–634.
- Galea L.A., Wide J.K., Barr A.M. 2001. Estradiol alleviates depressive-like symptoms in a novel animal model of post-partum depression // *Behav. Brain. Res.* Vol.122. No.1. P. 1–9.
- Gershoff E.T., Aber J.L., Ware A. 2010. Exposure to 9/11 among youth and their mothers in New York City: enduring associations with mental health and sociopolitical attitudes // *Child Dev.* Vol.81. No.4. P. 1142–1160.
- Giordano A.L., Johnson A.E., Rosenblatt J.S. 1990. Haloperidol-induced disruption of retrieval behavior and reversal with apomorphine in lactating rats // *Physiol. Behav.* Vol.48. No.1. P. 211–214.
- Grattan D.R., Kokay I.C. 2008. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone // *J. Neuroendocrinol.* Vol.20. No.6. P. 752–763.
- Grote V., Vik T., von Kries R. 2010. Maternal postnatal depression and child growth: a European cohort study // *BMC Pediatrics.* Vol.10. No.14. P. 1–8.
- Gu H., Hu D., Hong X.R., Mao J., Cui Y., Hui N., Sha J.Y. 2003. Changes and significance of orphanin and serotonin in patients with postpartum depression // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* Vol.38. No.12. P. 727–728.
- Haghparsat A., Esmaili M.H., Taslimi Z., Kermani M., Yazdi-Ravandi S., Alizadeh A.M. 2013. Intrahippocampal administration of D2 but not D1 dopamine receptor antagonist suppresses the expression of conditioned place preference induced by morphine in the ventral tegmental area // *Neuroscience Letters.* No.541. P. 138–143.
- Hallett A., O'Higgins F., Francis V., Cook T.M. 2000. Patient-controlled intranasal diamorphine for postoperative pain: an acceptability study // *Anaesthesia.* Vol.55. No.6. P. 532–539.
- Hansen S., Bergvall A.H., Nyjredi S. 1993. Interaction with pups enhances dopamine release in the ventral striatum of maternal rats: a microdialysis study // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.45. No.3. P. 673–676.
- Heijna M.H., Bakker J.M., Hogenboom F., Mulder A.H., Schoffelmeer A.N. 1992. Opioid receptors and inhibition of dopamine-sensitive adenylate cyclase in slices of rat brain regions receiving a dense dopaminergic input // *Eur. J. Pharmacol.* Vol.229. No.2–3. P. 197–202.
- Horowitz J.A., Murphy C.A., Gregory K.E. 2011. A community-based screening initiative to identify mothers at risk for postpartum depression // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* Vol.40. No.1. P. 52–61.
- Ieri T., Chen H.T., Campbell G.A., Meites J. 1980. Effects of naloxone and morphine on the proestrous surge of prolactin and gonadotropins in the rat // *J. Endocrinol.* Vol.106. P. 1568–1570.
- Illum L., Watts P., Fisher A.N., Hinchcliffe M., Norbury H., Jabbal-Gill I., Nankervis R., Davis S.S. 2002. Intranasal delivery of morphine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol.301. No.1. P. 391–400.
- Jucaite A. 2002. Dopaminergic modulation of cerebral activity and cognitive functions // *Medicina (Kaunas).* Vol.38. No.4. P. 357–362.
- Kerr D.M., Downey L., Conboy M., Finn D.P., Roche M. 2013. Alterations in the endocannabinoid system in the rat valproic acid model of autism // *Behav. Brain Res.* Vol.249. P. 124–132.
- Kessler M.S., Bosch O.J., Bunck M., Landgraf R., Neumann I.D. 2011. Maternal care differs in mice bred for high vs. low trait anxiety: impact of brain vasopressin and cross-fostering // *Soc. Neurosci.* Vol.6. No.2. P. 156–168.
- Kinsley C.H., Wellman J.C., Carr D.B., Graham A. 1993. Opioid regulation of parental behavior in juvenile rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.44. No.4. P. 763–768.
- Klampf S.M., Neumann I.D., Bosch O.J. 2013. Reduced brain corticotrophin-releasing factor receptor activation is required for adequate maternal care and maternal aggression in lactating rats // *Eur. J. Neurosci.* doi: 10.1111.
- Kovoor A., Nappay V., Kieffer B.L., Chavkin C. 1997. Mu and delta opioid receptors are differentially desensitized by the coexpression of beta-adrenergic receptor kinase 2 and beta-arrestin 2 in xenopus oocytes // *J. Biol. Chem.* Vol.272. No.44. P. 27605–27611.
- Kristal M.B. 2009. The biopsychology of maternal behavior in nonhuman mammals // *ILAR Journal.* Vol.50. No.1. P. 51–63.
- Kurata A., Morinobu S., Fuchikami M. 2009. Maternal postpartum learned helplessness (LH) affects maternal care by dams and responses to the LH test in adolescent offspring // *Horm. Behav.* Vol.56. No.1. P. 112–120.
- LaCoursiere D.Y., Barrett-Connor E., O'Hara M.W. 2010. The association between prepregnancy obesity and screening positive for postpartum depression // *British J. Obstet. Gynaecol.* Vol.117. No.8. P. 1011–1018.
- Lanzi R.G., Bert S.C., Jacobs B.K. 2009. Depression among a sample of first-time adolescent and adult mothers // *J. Child. Adolesc. Psychiatr. Nurs.* Vol.22. No.4. P. 194–202.
- Lavi-Avnon Y., Shayit M., Yadid G. et al. 2005. Immobility in the swim test and observations of maternal behavior in lactating Flinders sensitive line rats // *Behav. Brain. Res.* Vol.161. No.1. P. 155–163.

- Lavi-Avnon Y, Weller A, Finberg J.P. 2008. The reward system and maternal behavior in an animal model of depression: a microdialysis study // *Psychopharmacol. (Berl)*. Vol.196. No.2. P. 281–291.
- Lasoń W, Przewłocka B, Coenen A, Przewłocki R, Van Luijckelaar G. 1994. Effects of mu and delta opioid receptor agonists and antagonists on absence epilepsy in WAG/Rij rats // *Neuropharmacology*. Vol.33. No.2. P. 161–166.
- Lee A, Clancy S, Fleming A.S. 2000. Mother rats bar-press for pups: effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup-reinforcement // *Behav. Brain. Res.* Vol.108. No.2. P. 215–231.
- Lee A, Wissekerke A.E, Rosin D.L, Lynoh K.R. 1998. Localization of alpha2C-adrenergic receptor immunoreactivity in catecholaminergic neurons in the rat central nervous system // *Neurosci*. Vol.84. No.4. P. 1085–1096.
- Levant B. 2011. N-3 (omega-3) Fatty acids in postpartum depression: implications for prevention and treatment // *Depress. Res. Treat.* ID 467349. 16 p.
- Li M, Fleming A.S. 2003. Differential involvement of nucleus accumbens shell and core subregions in maternal memory in postpartum female rats // *Behav. Neurosci*. Vol.117. No.3. P. 426–445.
- Li M, Budin R, Fleming A.S, Kapur S. 2005. Effects of chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment on maternal behavior in rats // *Schizophr. Res.* Vol.75. No.2–3. P. 325–336.
- Li M, Davidson P, Budin R. et al. 2004. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on maternal behavior in postpartum female rats // *Schizophr. Res.* Vol.70. No.1. P. 69–80.
- Linden A, Unvas-Moberg K, Eneroth P, Sodersten P. 1989. Stimulation of maternal behavior in rats with cholecystokinin octapeptide // *J. Neuroendocrinol.* Vol.1. No.6. P. 389–392.
- Lonstein J.S, De Vries G.J. 2001. Social influences on parental and nonparental responses toward pups in virgin female prairie voles (*Microtus ochrogaster*) // *J. Comp. Psychol.* Vol.115. No.1. P. 53–61.
- Lopez-Rubalcava C, Lucki I. 2012. Strain Differences in the Behavioral Effects of Antidepressant Drugs in the rat forced swimming test // *Neuropsychopharmacol.* Vol.22. No.2. P. 191–199.
- Mann P.E, Bridges R.S. 1992. Neural and endocrine sensitivities to opioids decline as a function of multiparity in the rat // *Brain. Res.* Vol.580. No.1–2. P. 241–248.
- Mann P.E, Felicio L.F, Bridges R.S. 1995. Investigation into the role of cholecystokinin (CCK) in the induction and maintenance of maternal behavior in rats // *Horm. Behav.* Vol.29. No.3. P. 392–406.
- Mann P.E, Pasternak G.W., Bridges R.S. 1990. Mu 1 opioid receptor involvement in maternal behavior // *Physiol. Behav.* Vol.47. No.1. P. 133–138.
- Manson A, Stripe P, Schrag A. 2012. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life // *J. Parkinsons Dis.* Vol.2. No.3. P. 189–198.
- Manzanares J, Lookingland K.J, LaVigne S.D, Moore K.E. 1991. Activation of tuberohypophysial dopamine neurons following intracerebroventricular administration of the selective kappa opioid receptor antagonist NOR-binaltorphimine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* Vol.256. No.2. P. 500–505.
- Micale V, Incognito T, Ignoto A, Rampello L, Sparta M, Drago F. 2006. Dopaminergic drugs may counteract behavioral and biochemical changes induced by models of brain injury // *Eur. Neuropsychopharmacol.* Vol.16. No.3. P. 195–203.
- Micali N, Simonoff E, Treasure J. 2011. Pregnancy and post-partum depression and anxiety in a longitudinal general population cohort: the effect of eating disorders and past depression // *J. Affect. Disord.* Vol.131. No.1–3. P. 150–157.
- Mileva-Seitz V, Fleming A.S, Meaney M.J, Mastroianni A, Sinnwell J.P, Steiner M, Atkinson L, Levitan R.D, Matthews S.G, Vennedy J.L, Sokolowski M.B. 2012. Dopamine receptors D1 and D2 are related to observed maternal behavior // *Genes Brain Behav.* Vol.11. No.6. P. 684–694.
- Miller S.M, Lonstein J.S. 2005. Dopamine d1 and d2 receptor antagonism in the preoptic area produces different effects on maternal behavior in lactating rats // *Behav. Neurosci.* Vol.119. No.4. P. 1072–1083.
- Miranda-Pavia C.M, Nasello A.G, Yim A.J, Felicio L.F. 2002. Puerperal blockade of cholecystkinin (CCK1) receptors disrupts maternal behaviour in lactating rats // *J. Mol. Neurosci.* Vol.18. No.1–2. P. 97–104.
- Missale C, Nash S.R., Robinson S.W. et al. 1998. Dopamine receptors: from structure to function // *Physiol. Rev.* Vol.78. No.1. P. 189–225.
- Miszkurka M, Goulet L, Zunzunegui M.V. 2010. Contributions of immigration to depressive symptoms among pregnant women in Canada // *Can. J. Public Health.* Vol.101. No.5. P. 358–364.
- Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S. 2011. Employment, income, and education and risk of postpartum depression: the Osaka maternal and child health study // *J. Affect. Disord.* Vol.130. No.1–2. P. 133–137.
- Modney B.K., Hatton G.I. 1994. Maternal behaviour: evidence that they feed back to alter brain morphology and function // *Acta Paediatr.* Vol.397. P. 29–32.
- Mozes-Kolko E.L, Berga S.L., Kalro B. 2009. Transdermal estradiol for postpartum depression: a promising treatment option // *Clin. Obstet. Gynecol.* Vol.52. No.3. P. 516–529.
- Mychasiuk R, Richards S, Nakahashi A, Kolb B, Gibb R. 2012. Effects of rat prenatal exposure to valproic acid on behavior and neuro-anatomy // *Dev. Neurosci.* Vol.34. No.2–3. P. 268–276.
- Nativio P, Pascale E, Maffei A, Saccianocce S, Passarelli F. 2012. Effects of stress on hippocampal nociceptin expression in the rat // *Stress.* Vol.15. No.4. P. 378–384.
- Nishi K, Kanemaru K, Diksic M. 2009. A genetic rat model of depression, Flinders sensitive line, has a lower density of 5-HT(1A) receptors, but a higher density of 5-HT(1B) receptors, compared to control rats // *Neurochem. Int.* Vol.54. No.5–6. P. 299–307.
- Numan M, Numan M.J, Pliakou N, Stolzenberg D.S, Mullins O.J, Murphy J.M, Smith C.D. 2005. The effects of D1 or D2 dopamine receptor antagonism in the

- medial preoptic area, ventral pallidum, or nucleus accumbens on the maternal retrieval response and other aspects of maternal behavior in rats // *Behav. Neurosci.* Vol.119. No.6. P. 1588–1604.
- Numan M., Stolzenberg D.S., Delleveigne A.A., Correnti C.M., Numan M.J. 2009. Temporary inactivation of ventral tegmental area neurons with either muscimol or baclofen reversibly disrupts maternal behavior in rats through different underlying mechanisms // *Behav. Neurosci.* Vol.123. No.4. P. 740–751.
- Numan M. 2007. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat // *Dev. Psychobiol.* Vol.49. No.1. P. 12–21.
- Numan M., Insel T.R. 2003. *The neurobiology of parental behavior.* New York: Springer.
- Numan M., Rosenblatt J.S., Komisaruk B.R. 1977. Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat // *J. Comp. Physiol. Psychol.* Vol.91. No.1. P. 146–164.
- Numan M., Numan M.J. 1997. Projection sites of medial preoptic area and ventral bed nucleus of the stria terminalis neurons that express Fos during maternal behavior in female rats // *J. Neuroendocrinol.* Vol.9. P. 369–384.
- Overstreet D.H., Wegener G. 2013. The flinders-sensitive line rat model of depression – 25 years and still producing // *Pharmacol. Rev.* Vol.65. No.1. P. 143–155.
- Oxley G., Fleming A.S. 2000. The effects of medial preoptic area and amygdala lesions on maternal behavior in the juvenile rat // *Dev. Psychobiol.* Vol.37. No.4. P. 253–265.
- Oyabu A., Narita M., Tashiro Y. 2013. The effects of prenatal exposure to valproic acid on the initial development of serotonergic neurons // *Int. J. Dev. Neurosci.* Vol.31. No.3. P. 202–208.
- Parada M., King S., Li M., Fleming A.S. 2008. The roles of accumbal dopamine D1 and D2 receptors in maternal memory in rats // *Behav. Neurosci.* Vol.122. No.2. P. 368–376.
- Pereira M., Morrell J.I. 2009. The changing role of the medial preoptic area in the regulation of maternal behavior across the postpartum period: facilitation followed by inhibition // *Behav. Brain Res.* Vol.205. No.1. P. 238–248.
- Pinheiro K.A., Pinheiro R.T., Silva R.A. 2011. Chronicity and severity of maternal postpartum depression and infant sleep disorders: a population-based cohort study in southern Brazil // *Infant. Behav. Dev.* Vol.34. No.2. P. 371–373.
- Prilusky J., Deis R.P. 1975. Effect of L-DOPA on milk ejection and prolactin release in lactating rats // *J. Endocrinol.* Vol.67. No.3. P. 397–401.
- Rashidy-Pour A., Pahlevani P., Vaziri A., Shaigani P., Zarepour L., Vafaei A.A., Haghparast A. 2013. Involvement of CB1 receptors in the ventral tegmental area in the potentiation of morphine rewarding properties in acquisition but not expression in the conditioned place preference model // *Behavioural Brain Research.* Vol.247. P. 259–267.
- Rimanoczy A., Vathy I. 1995. Prenatal exposure to morphine alters brain mu opioid receptor characteristics in rats // *Brain. Res.* Vol.690. No.2. P. 245–248.
- Robertson E., Grace S., Wallington T. 2004. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature // *General Hospital Psychiatry.* Vol.26. No.4. P. 289–295.
- Rønnekleiv O.K., Bosch M.A., Cunningham M.J., Wagner E.J., Grandy D.K., Kelly M.J. 1996. Downregulation of mu-opioid receptor mRNA in the mediobasal hypothalamus of the female guinea pig following morphine treatment // *Neurosci. Lett.* Vol.216. No.2. P. 129–132.
- Rosenblatt J.S. 1967. Nonhormonal basis of maternal behavior in the rat // *Science.* Vol.156. No.781. P. 1512–1514.
- Rosenblatt J.S., Ceus K. 1998. Estrogen implants in the medial preoptic area stimulate maternal behavior in male rats // *Horm. Behav.* Vol.33. No.1. P. 23–30.
- Rossier J., French E., Rivier C., Shibasaki T., Guillemin R., Bloom F.E. 1979. Stress-induced release of prolactin: blockade by dexametaxone and naloxone may indicate μ -endorphin mediation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.77. P. 666–669.
- Rubin B.S., Bridges R.S. 1984. Disruption of ongoing maternal responsiveness in rats by central administration of morphine sulfate // *Brain Res.* Vol.307. No.1–2. P. 91–97.
- Russel J.A., Leng G., Bicknell R.J. 1995. Opioid tolerance and dependence in magnocellular oxytocin system: a physiological mechanism? // *Experimental Physiology.* Vol.80. P. 307–340.
- Ryan D., Milis L., Misri N. 2005. Depression during pregnancy // *Can. Fam. Physician.* Vol.51. P. 1087–1093.
- Sagrillo C.A., Voogt J.L. 1991. Endogenous opioids mediate the nocturnal prolactin surge in the pregnant rat // *J. Endocrinol.* Vol.129. P. 925–930.
- Sarkisova K.Y., Kuznetsova G.D., Kulikov M.A. 2010. Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms // *Epilepsia.* Vol.51. No.1. P. 146–160.
- Sarkisova K.Yu., Kulikov M.A. 2006. Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures // *Behav. Brain Res.* Vol.166. No.1. P. 9–18.
- Schlosser B., Kudernatsch M.B., Sutor B., Bruggencate G.A. 1995. Delta, mu and kappa opioid receptor agonists inhibit dopamine overflow in rat neostriatal slices // *Neurosci. Lett.* Vol.191. No.1–2. P. 126–130.
- Seip K.M., Morrell J.I. 2007. Increasing the incentive salience of cocaine challenges preference for pup- over cocaine-associated stimuli during early postpartum: place preference and locomotor analyses in the lactating female rat // *Psychopharmacol. (Berl.)* Vol.194. No.3. P. 309–319.
- Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss // *Am. J. Psychiatry.* Vol.160. P. 1516–1518.
- Silva M.R., Bernardi M.M., Felicio L.F. 2001. Effects of dopamine receptor antagonists on ongoing maternal behavior in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vol.68. No.3. P. 461–468.

- Simmons M.L., Wagner J.J., Caudle R.M., Chavkin C. 1992. Endogenous opioid regulation of norepinephrine release in guinea pig hippocampus // *Neurosci. Lett.* Vol.141. No.1. P. 84–88.
- Simmons M.L., Chavkin C. 1996. Kappa-opioid receptor activation of a dendrotoxin-sensitive potassium channel mediates presynaptic inhibition of mossy fiber neurotransmitter release. // *Mol. Pharmacol.* Vol.50. No.1. P. 80–85.
- Skirboll L.R., Grace A.A., Bunney B.S. 1979. Dopamine auto- and postsynaptic receptors: electrophysiological evidence for differential sensitivity to dopamine agonists // *Science.* Vol.206. No.4414. P. 80–82.
- Slamberova R., Schindler C.J., Pometlova M., Urkuti C., Purow-Sokol J.A., Vathy I. 2001. Prenatal morphine exposure differentially alters learning and memory in male and female rats // *Physiol. Behav.* Vol.73. No.1–2. P. 93–103.
- Smith A.K., Conneely K.N., Newport D.J., Kilaru V., Schroeder J.W., Pennel P.B., Knight B.T., Cubells J.C., Stowe Z.N., Brennan P.A. 2012. Prenatal antiepileptic exposure associates with neonatal DNA methylation differences // *Epigenetics.* Vol.7. No.5. P. 458–463.
- Smith C.D., Piasecki C.C., Weera M., Olszewicz J., Lonstein J.S. 2013. Noradrenergic alpha-2 receptor modulators in the ventral bed nucleus of the Stria terminalis: effects on anxiety behavior in postpartum and virgin female rats // *Behav. Neurosci.* Vol.127. No.4. P. 582–597.
- Soaje M., de Di Nasso E.G., Deis R.P. 2002. Regulation by endogenous opioids of suckling-induced prolactin secretion in pregnant and lactating rats: role of ovarian steroids // *J. Endocrinol.* Vol.172. No.2. P. 255–261.
- Soaje M., Deis R.P. 1994. A modulatory role of endogenous opioids on prolactin secretion at the end of pregnancy in the rat // *J. Endocrinol.* Vol.140. P. 97–102.
- Soaje M., Deis R.P. 1997. Opioidergic regulation of the prolactin secretion during pregnancy: role of ovarian steroids // *J. Endocrinol.* Vol.154. P. 99–106.
- Soto A.M., Kirsten T.B., Reis-Silva T.M., Martins M.F., Teodorov E., Florio J.C., Palermo-Neto J., Bernardi M.M., Bondan E.F. 2013. Single early prenatal lipopolysaccharide exposure impairs striatal monoamines and maternal care in female rats // *Life Sci.* Vol.92. No.14–16. P. 852–858.
- Speciale S.G., Manaye K.F., Sadeq M., German D.C. 1993. Opioid receptors in midbrain dopaminergic regions of the rat. II. Kappa and delta receptor autoradiography // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* Vol.91. No.1. P. 53–66.
- Stafisno-Sandoz G., Polley D., Holt E., Lambert K.G., Kinsley C.H. 1998. Opiate disruption of maternal behavior: morphine reduces, and naloxone restores, c-fos activity in the medial preoptic area of lactating rats // *Brain Res. Bull.* Vol.45. No.3. P. 307–313.
- Stein A., Arteché A., Lehtonen A. 2010. Interpretation of infant facial expression in the context of maternal postnatal depression // *Infant Behav. Dev.* Vol.33. No.3. P. 273–278.
- Stern J.M., Keer S.E. 1999. Maternal motivation of lactating rats is disrupted by low dosages of haloperidol // *Behav. Brain Res.* Vol.99. No.2. P. 231–239.
- Stevens L.M. 2010. Postpartum depression // *JAMA.* Vol.304. No.15. P. 1736.
- Stoffel E.C., Craft R.M. 2004. Ovarian hormone withdrawal-induced “depression” in female rats // *Physiol. Behav.* Vol.83. No.3. P. 505–513.
- Stolzenberg D.S., Zhang K.Y., Luskin K., Ranker L., Bress J., Numan M. 2010. Dopamine D(1) receptor activation of adenylyl cyclase, not phospholipase C, in the nucleus accumbens promotes maternal behavior onset in rats // *Horm. Behav.* Vol.57. No.1. P. 96–104.
- Stolzenberg D.S., Zhang K.Y., Luskin K., Ranker L., Balkema J., Bress J., Numan M. 2009. A single injection of 17beta-estradiol at the time of pup presentation promotes the onset of maternal behavior in pregnancy-terminated rats // *Horm. Behav.* Vol.56. No.1. P. 121–127.
- Thompson A., Kristal M. 1996. Opioid stimulation in the ventral tegmental area facilitates the onset of maternal behavior in rats // *Brain Res.* Vol.743. P. 184–201.
- Tokuyama S., Ho I.K. 1996. Effects of diltiazem, a Ca²⁺ channel blocker, on naloxone-precipitated changes in dopamine and its metabolites in the brains of opioid-dependent rats // *Psychopharmacology (Berl.)* Vol.125. No.2. P. 135–140.
- Tompson M.C., Pierre C.B., Boger K.D. 2010. Maternal depression, maternal expressed emotion, and youth psychopathology // *J. Abnorm. Child. Psychol.* Vol.38. No.1. P. 105–117.
- Toufexis D.J., Walker C.D. 1996. Noradrenergic facilitation of the adrenocorticotropin response to stress is absent during lactation in the rat // *Brain Res.* Vol.737. P. 71–77.
- Ungerstedt U., Herrera-Marschitz M., Stähle L., Tossman U., Zetterström T. 1985. Functional classification of different dopamine receptors // *Psychopharmacol. Suppl.* Vol.2. P. 19–30.
- van Holstein M., Aarts E., van der Schaaf M.E., Geurts D.E., Verkes R.J., Frauke B., van Schauenburg M.R., Cools R. 2011. Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling // *Psychopharmacology (Berl.)* Vol.218. No.3. P. 567–578.
- van Luijckelaar G., Bikbaev A. 2007. Midfrequency cortico-thalamic oscillations and the sleep cycle: genetic, time of day and age effects // *Epilepsy Res.* Vol.73. No.3. P.259–265.
- van Luijckelaar E.L., Coenen A.M. 1986. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats // *Neurosci Lett.* Vol.70. No.3. P. 393–397.
- Versteeg D.H., Csikys T., Spierenburg H. 1991. Stimulus-evoked release of tritiated monoamines from rat periaqueductal gray slices in vitro and its receptor-mediated modulation // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* Vol.343. No.6. P. 595–602.
- Vilela F.C., Ruginsk S.G., de Melo C.M., Giusti-Paiva A. 2013. The CB1 cannabinoid receptor mediates glucocorticoid-induced effects on behavioral and neuronal responses during lactation // *Pflügers Arch.* Vol.465. No.8. P. 1197–1207.
- Waldhoer M., Bartlett S.E., Whistler J.L. 2004. Opioid receptors // *Annu. Rev. Biochem.* Vol.73. P. 953–990.

Биология и физиология детско-родительского взаимодействия

В ходе эволюции у животных сформировалось большое количество врожденных форм поведения — безусловных рефлексов и их сложных комплексов (инстинктов). Значимость врожденно заданного поведения особенно велика в случае организмов с небольшой продолжительностью жизни. Имеются в виду, в первую очередь, мелкие беспозвоночные. Например, осы-помпы появляются из куколки весной и существуют в стадии имаго лишь несколько недель. За это время самка должна встретиться с самцом, выкопать норку, поймать и парализовать добычу (паука), затащить его в норку, отложить яйцо, запечатать норку, затем выкопать новую норку и т.д. Можно видеть, что оса выходит из куколки уже полностью готовой к выполнению присущей ее биологическому виду деятельности. Вклад процессов обучения в поведение помпы относительно невелик. Так, она может и должна запоминать место расположения своей норки, что требует формирования соответствующего навыка (условного рефлекса).

В случае высокоорганизованных позвоночных ситуация существенно иная. Например, волчонок рождается слепым и беспомощным, и хотя при рождении у него присутствует ряд безусловных рефлексов, но их явно не достаточно для полноценной жизни. По мере роста происходит интенсивное обучение, в результате чего детеныш постепенно становится готов к самостоятельному существованию. Иными словами, над врожденно (генетически) заданными поведенческими программами «надресовывается» большое количество дополнительно образовавшихся навыков.

Известно довольно большое число классификаций врожденных форм поведения животных. В качестве примера приведем ту из них, которая разработана академиком П.В. Симоновым, предложившим выделить три группы безусловных рефлексов — витальные, ролевые («зоосоциальные») и саморазвития. Витальные поведенческие программы мож-

- Wansaw M.P., Pereira M., Morrell J.I. 2008. Characterization of maternal motivation in the lactating rat: Contrasts between early and late postpartum responses // *Horm. Behav.* Vol.54. No.2. P. 294–301.
- Ward I.D., Zucchi F.C.R., Robbins J.C., Falkenberg E.A., Olson D.M., Benzie K., Metz G.A. 2013. Transgenerational programming of maternal behavior by prenatal stress // *BMC Pregnancy and Childbirth.* Vol.13. No.1. P. S9.
- Weaver I.C.G., Meaney M.J., Szyf M. 2006. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol.103. No.9. P. 3480–3485.
- Whalley L.J., Blain P.J., Prime J.K. 1981. Haloperidol secreted in breast milk // *Brit. Med. J.* Vol.282. No.6278. P. 1746–1747.
- Wieck A., Davies R.A., Hirst A.D. 2003. Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder // *J. Psychopharmacol.* Vol.17. No.2. P. 204–209.
- Willner P. 1984. The validity of animal models of depression // *Psychopharmacol.* Vol.83. P. 1–6.
- Wisner K.L., Mozes-Kolko E.L., Sit D.K.Y. 2009. Postpartum depression: a disorder in search of a definition // *Arch. Womens Ment. Health.* Vol.13. P. 37–40.
- Wynne-Edwards K.E., Timonin M.E. 2007. Paternal care in rodents: weakening support for hormonal regulation of the transition to behavioral fatherhood in rodent animal models of biparental care // *Horm. Behav.* Vol.52. No.1. P. 114–121.
- Xiong X., Harville E.W., Mattison D.R. 2010. Hurricane Katrina experience and the risk of post-traumatic stress disorder and depression among pregnant women // *Am. J. Disaster Med.* Vol.5. No.3. P. 181–187.
- Zhao C., Li M. 2009. The receptor mechanisms underlying the disruptive effects of haloperidol and clozapine on rat maternal behavior: a double dissociation between dopamine D(2) and 5-HT(2A/2C) receptors // *Pharmacol Biochem. Behav.* Vol.93. No.4. P. 433–442.

но определить как направленные на сохранение жизни организма (пищевые, питьевые, оборонительные и др.). Зоосоциальными являются те варианты врожденного поведения, которые возникают при взаимодействии с другими особями своего вида (половые, территориальные, внутри стаи). К рефлексам саморазвития отнесены реакции, не связанные с адаптацией к текущей ситуации, а как бы «обращенные к будущему» (исследовательские, раздражательные, игровые). Предметом данной статьи является биология и физиология двух типов ролевого поведения — родительского и «детского» (зависимого от матери), которые играют огромную роль в жизни не только животных, но и человека.

Со стороны родителей (прежде всего, матери) эта совокупность врожденных реакций включает в себя строительство убежища-гнезда, кормление, чистку, перетаскивание детенышей, их защиту, позже — игру и «воспитание». При этом запускающую функцию выполняют внешний вид и запах детеныша, издаваемые им звуки, а также изменения гормонального статуса самки. Со стороны детеныша мы также можем наблюдать значительное количество врожденных реакций, направленных на самку. Это сосание матери, стремление к физическому контакту с ней, реакции замирания при переноске, «призывные крики» оставшегося в одиночестве новорожденного, реакции следования. Параллельно можно наблюдать протекание процессов обучения, позволяющих детенышу в дальнейшем нормально реализовать другие формы зоосоциального поведения. Животные, выросшие в изоляции, характеризуются нарушениями такого поведения и не могут нормально взаимодействовать с особями своего вида. Для растущих без родителей маленьких обезьян характерна так называемая поза самоконтакта, когда детеныш обхватывает руками тело и голову, стремясь хоть как-то компенсировать свое одиночество. Это показывает, что стремление к общению, ласке, взаимным прикосновениям имеет врожденную основу.

Проявления родительского («материнского») поведения

Наиболее частым объектом, на примере которого изучаются механизмы материнского поведения, являются лабораторные белые крысы. Комплекс их родительских реакций состоит из трех основных составляющих. Во-первых, это активное материнское поведение, включающее строительство гнезда, перенос детенышей и их облизывание. Во-вторых, неактивное поведение самки в ходе вскармливания детенышей (приня-

тие позы для кормления). Наконец, особо рассматривается защита детенышей («материнская агрессия»).

Строительство гнезда заключается в транспортировке материалов ртом или подталкивании их мордой и лапами. Перенос детенышей состоит не только в движении к детенышам и их перемещении, но также обнюхивании перед тем, как взять. Облизывание новорожденных является важным компонентом материнской заботы, способным оказывать отвлащенное действие на состояние нервной и эндокринной систем потомства. Выделяют облизывание только гениталий и облизывание всей нижней половины тела новорожденного, без чего мочеиспускание и дефекация крысят в первые дни после рождения затруднены.

Кормление детенышей подразделяют в зависимости от типа принимаемых самкой поз. Одна из наиболее частых среди них — кифозис (стойка согнувшись), когда самка нависает над выводком на неподвижно расставленных лапах. Следующая позиция — лежа на спине или боку, выставляя детенышам соски. Кроме того, существует положение ничком, при котором мать лежит на детенышах сверху, не опираясь на лапы, и сторбленное положение, когда опора при кормлении идет на задние конечности самки.

Одним из важнейших компонентов родительской заботы является защита детенышей — поведение, широко распространенное у многих видов животных. Несмотря на то, что проявления материнской агрессии могут нанести серьезный ущерб самой взрослой особи, они конечно же способствуют выживанию потомства. Агрессивное поведение самок белых крыс тестируется в ситуации помещения в клетку чужого самца-интродера. Показано, что материнская агрессия сопровождается общим снижением страха и тревожности и начинает проявляться у самок уже на последней неделе беременности.

Запуск материнского поведения у впервые родившей самки предполагает торможение стремления опасаться (избегать) своего потомства и, тем более, поедать его. Такое торможение в случае белых крыс основывается, прежде всего, на обонятельных характеристиках детенышей. Соответственно, нервная система самки врожденно настроена на то, чтобы реагировать на видоспецифичный запах новорожденных. Запахи такого рода, запускающие различные типы безусловных рефлексов, называются феромонами. Для их определения в носовой полости имеются особые типы обонятельных рецепторов. Большое значение имеют характерные «крики», издаваемые крысятами в ультразвуковом диапазоне. Они явля-

ются аналогами плача младенца у человека и также врожденно опознаются мозгом родителей. Интенсивность и частота криков усиливаются в ситуации дискомфорта, что помогает матери сосредоточиться на наиболее «страдающем» детеныше (например, оказавшемся вне гнезда). Наконец, важен присущий новорожденным внешний вид. При этом зрительная система родителя способна выделять свойственные их облику визуальные характеристики. Для многих птиц — это широко раскрытый, ярко окрашенный рот птенца. Использование именно такого врожденно значимого раздражителя позволяет кукушонку «контролировать» приемных родителей. В результате они продолжают кормить кукушонка даже тогда, когда он по размерам превосходит их в несколько раз.

Ряд животных и человек реагируют на такие признаки детеныша как большой, выступающий вперед лоб, большие глаза, вздернутый нос, круглые щеки (рис. 1). Наделенное этими чертами существо выглядит в глазах взрослых привлекательным и милым, кем-то, кого следует оберегать, опекать. Существует возможность эксплуатации этого феномена, чем и занимаются производители мягких игрушек, мультипликационных

фильмов и т.п. Еще одним чрезвычайно значимым сигналом, направленным на родителя, является улыбка младенца. Характерно, что дети, родившиеся слепыми, улыбаются в тех же ситуациях, что и зрячие (например, слыша мамин голос). Очевидно, что умение слепых малышей улыбаться не может быть результатом обучения (подражания) и генетически задано.

Нарушения материнского поведения наиболее характерны для первых родов. В этом случае нервная система самки зачастую использует лишь безусловно-рефлекторные программы,

сложности и точности которых может не хватить для обеспечения адекватных реакций (например, при наличии дополнительных стрессующих факторов либо нарушении гормонального фона). Однако у особи быстро накапливается опыт материнского поведения; формируются соответствующие условные рефлексы (навыки строительства гнезда, ухода за детенышами и др.), и поведение самки при повторных родах оказывается существенно более адекватным. В случае впервые рождающих самок частично решить проблемы позволяет предыдущий опыт общения с детенышами, что характерно для стайных животных, в том числе приматов. Показано, что у белых крыс как самцы, так и самки в возрасте примерно полутора месяцев (что соответствует человеческим 10–12 годам) охотно переносят муляжи новорожденных крысят. Аналогия с игрой ребенка в куклы совершенно очевидна.

Что является самым глубинным «двигателем» для материнского поведения (и поведения вообще)? Ответ: стремление к положительным эмоциям и избегание отрицательных эмоций. Как и все врожденно значимые для нас раздражители (вкусная пища, сексуальные контакты, новая информация), стимулы, запускающие родительские реакции, активируют мозговые центры положительных эмоций — то есть оказывают подкрепляющее действие. Нервная система родителя изначально (генетически, на уровне врожденных рефлекторных дуг) настроена на поиск таких стимулов, а также способна модифицировать поведение таким образом, чтобы подкрепляющие стимулы чаще воздействовали на организм. Глобальный биологический смысл родительского поведения очевиден — выращая детей, мы передаем свои гены потомству, то есть продлеваем существование и обеспечивает дальнейшую эволюцию нашего вида *Homo sapiens*.

Физиологические механизмы материнского поведения

За организацию родительского поведения отвечает весьма сложная совокупность структур ЦНС (рис. 2 и 3). В их числе в первую очередь следует назвать медиальную преоптическую область переднего гипоталамуса и прилегающее ядро прозрачной перегородки (*nucleus accumbens*).

Как известно, в нижней части промежуточного мозга — гипоталамусе находятся нейроны, получающие информацию не только из внешнего мира (зрительные, болевые, тактильные сигналы), но и из внутренней среды организма (концентрация в крови глюкозы, солей, гормонов). Используя эту ин-

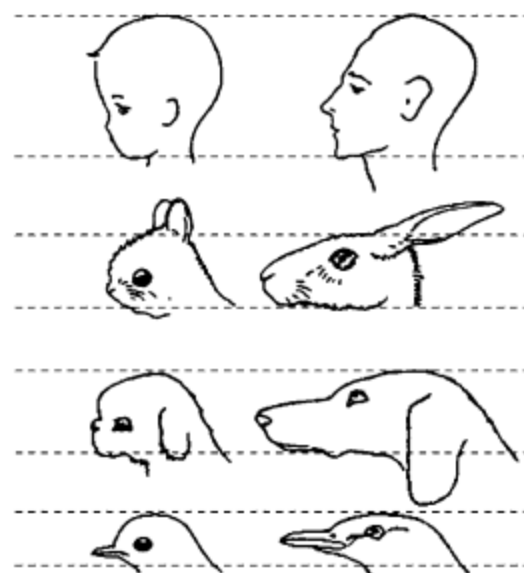


Рис. 1. Пропорции голов младенцев, активирующие родительское поведение.



Рис. 2. Факторы (сенсорные, эндокринные) и отделы головного мозга, обеспечивающие материнское поведение (пояснения в тексте).

формацию, гипоталамус управляет деятельностью эндокринных желез и вегетативной нервной системы, являясь, по сути, основным центром поддержания гомеостаза. Кроме того, с гипоталамусом связано функционирование многих центров биологических потребностей (и реализация соответствующих врожденно заданных поведенческих программ).

Примером могут служить зоны, связанные с пищевыми безусловно-рефлекторными реакциями — центры голода и насыщения. Они расположены в средней части гипоталамуса. При электрической стимуляции центра голода даже очень сытое животное начинает есть; раздражение центра насыщения, напротив, приводит к отказу от пищи. Основную часть времени центр голода тормозится центром насыщения. Но при понижении концентрации глюкозы и инсулина в крови (что происходит через несколько часов после приема пищи) его нейроны активируются. В результате на субъективном уровне возникает чувство голода; на поведенческом — развивается пищевая мотивация и могут включиться реакции, направленные на поиск пищи.

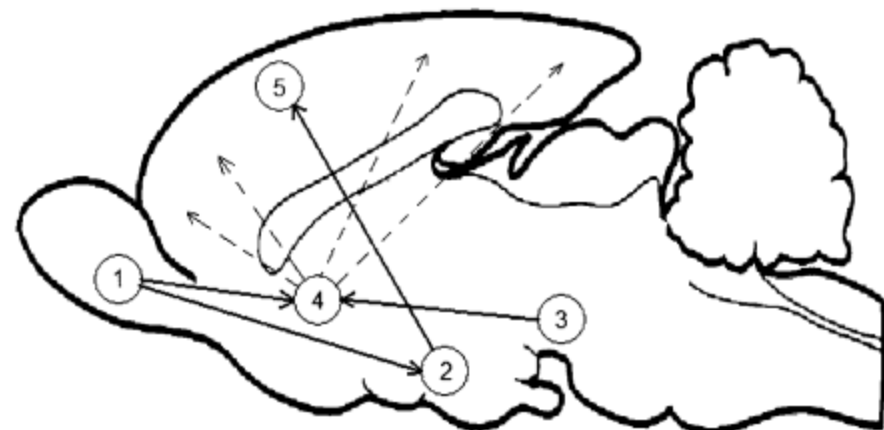


Рис. 3. Срез мозга крысы с отделами, важными для материнского и детского поведения. Обозначены: 1 — обонятельная луковица; 2 — медиальная преоптическая область переднего гипоталамуса; 3 — вентральная покрышка среднего мозга; 4 — прилежащее ядро прозрачной перегородки; 5 — двигательная кора больших полушарий.

Центры родительского поведения переднего гипоталамуса, как правило, более активны у самок. Хотя, судя по всему, мозг самцов содержит все соответствующие поведенческие программы (врожденные рефлекторные дуги). Это можно доказать путем электростимуляции медиальной преоптической области. В таком случае компоненты родительского поведения проявляются у самцов даже тех видов, которые никогда прямо не участвуют в выращивании потомства (например, петух демонстрирует реакцию насиживания яиц). Активация центров родительского поведения в естественных условиях происходит при наличии внешних раздражителей, которые являются сенсорными признаками детеныша, и/или определенного гормонального фона.

Действительно, медиальная преоптическая область подвержена серьезному эндокринному контролю, реализующемуся через эстрогены, окситоцин и пролактин. Введение больших доз каждого из названных гормонов вызывает материнское поведение даже у нерожавших белых крыс (при предъявлении чужих крысят). В норме эффекты разных гормонов сосуществуют и дополняют действие врожденно значимых сенсорных сигналов (признаков детеныша). Напомним, что эстрогены —

женские половые гормоны, содержание которых остается высоким в течение всей беременности, дополнительно повышается в ходе родов, а затем снижается. Выделение окситоцина приурочено к моменту родов (мощная стимуляция сокращений матки); кроме того, он усиливает лактацию, влияя на миоэпителиальные клетки молочной железы.

В наибольшей степени определяет состояние и работу молочных желез пролактин (лютеотропный гормон гипофиза). Он, наряду с эстрогенами, управляет их развитием в пубертатном периоде. Следующий пролактин-зависимый этап — рост и формирование активной (способной к секреции) формы альвеолярного аппарата грудных желез во время беременности. Наконец, именно пролактин является главным стимулятором выделения молозива и молока после родов. Одновременно он оказывает мощное активирующее действие на центры родительского поведения (медиальную преоптическую область). Важно и то, что сигналы о механическом раздражении сосков (во время сосания), переключаясь через гипоталамус, усиливают выделение пролактина гипофизом и вызывают положительные эмоции. Иными словами, для организма млекопитающих характерна петля обратной связи, объединяющая лактацию, материнское поведение и позитивные эмоции (именно она приводит к переживанию определенным процентом женщин оргазма при стимуляции сосков).

Связь гипоталамуса с центрами эмоций осуществляется, в первую очередь, через прилежащее ядро прозрачной перегородки (*nucleus accumbens*). Это ядро относится к подкорковым ядрам (базальным ганглиям) больших полушарий. *N. accumbens* является одним из важнейших центров положительного подкрепления нашего мозга и включается при успешной реализации многих врожденно значимых поведенческих программ — удовлетворении пищевой, родительской, половой и ряда других потребностей. Срабатывание прилежащего ядра на субъективном уровне сопровождается возникновением разнообразно окрашенных положительных эмоций. Одновременно на уровне коры больших полушарий происходит формирование ассоциаций (условно-рефлекторных связей). Они возникают между нейронами, реагирующими на исходно незначимый сенсорный сигнал, и нейронами, запускающими двигательные компоненты того или иного (в нашем случае — родительского) поведения. В целом можно сказать, что активация *n. accumbens* (на рис. 2 и 3 показана пунктирными стрелками) является важнейшим условием обучения, обеспечивает «надстройку» над врожденными рефлекторными дугами приобретенных поведенческих программ.

На нейромедиаторном уровне активность прилежащего ядра определяется такими веществами как дофамин и опиоидные пептиды. Дофамин вырабатывается, в первую очередь, клетками вентральной покрышки среднего мозга, аксоны которых достигают не только *n. accumbens*, но и многих областей коры больших полушарий. Опиоидные пептиды (энкефалины, эндорфины, эндоморфины) секретируются мелкими интернейронами среднего мозга, базальных ганглиев, гипоталамуса. Наркотические препараты, сходные с дофамином (амфетамины, кокаин), а также с опиоидными пептидами (морфин, героин) вызывают эйфорию, «подмения» реальные положительные эмоции. В результате человек может лишиться стремления совершать какую-либо направленную вовне деятельность — кроме нацеленной на повторное введение наркотика. Амфетамины, кокаин, морфин подавляют родительское поведение. Антагонист опиоидных рецепторов налоксон, напротив, усиливает заботу о потомстве. Это свидетельствует о перспективах использования налоксона с целью ослабления проявлений материнской (прежде всего, послеродовой) депрессии.

Как известно, депрессивное состояние после первых родов развивается 10-15% женщин. Оно негативно сказывается на отношениях мать-ребенок и связано, прежде всего, с резким изменением гормонального фона и/или гестационным (родовым) стрессом. В настоящее время послеродовая депрессия и возможности ее направленной коррекции исследуются на особых линиях лабораторных белых крыс, врожденно характеризующихся целым рядом депрессивно-подобных изменений поведения (например, животные линии WAG/Rij).

Проявления «детского» (зависимого от матери) поведения

Большинство животных, использующихся в научных исследованиях (крысы, мыши, хомяки), относятся к незрело рождающимся млекопитающим. При появлении на свет их нервная система является не до конца сформированной, отсутствует зрительная ориентация. Кроме того, детеныши не способны самостоятельно поддерживать температуру тела, эффективно передвигаться, питаться. Эти их функции еще некоторое время находятся в полной зависимости от материнской заботы.

Поведенческие реакции новорожденного крысенка ориентированы на решение проблем незрелого организма: прежде всего, на поддержание контакта с телом самки (источник пищи, тепла) и нахождение ма-

теринского соска по тепловым, обонятельным, тактильным признакам. При этом детеныш не только успешно различает врожденно значимые сигналы, но и запоминает стимулы, способные более эффективно направить его реакции на контакт с матерью (у грызунов они в основном обонятельной природы).

В первые две недели жизни основная часть активности новорожденного связана с питанием, и он практически все время находится в гнезде под телом матери. По мере развития зрения, слуха, способности к самостоятельной терморегуляции поведенческий репертуар детеныша быстро обогащается. В конце 2-й недели жизни (время открывания глаз) крысята начинают все более энергично исследовать окружающую обстановку. На 3-й неделе жизни они впервые пробуют твердую пищу. С 18-го по 30-й дни после рождения самостоятельное кормление, питье, гриминг (уход за телом) и игровые схватки становятся все более частыми, в то время как сосание матери и контакты с нею постепенно ослабевают. На 6-й неделе жизни крысята уже не сосут мать и практически перестают в ней нуждаться; начинается их половое созревание, в игровых контактах появляются элементы агрессии, полового и территориального поведения.

Таким образом, на примере лабораторных крыс мы наблюдаем, как зависимое от матери поведение постепенно замещается другими вариантами зоосоциального взаимодействия. Тем не менее, ориентированность детеныша на мать в раннем постнатальном периоде чрезвычайно важна для его выживания. В психологических экспериментах привязанность к матери оценивают по тому, насколько ее присутствие вызывает у младенца удовольствие, а ее отсутствие причиняет страдание. Для изучения поведения детей в возрасте около года широко используется разработанная М. Эйнсворд «ситуация с незнакомцем». Она заключается в том, что ребенка приводят в новую для него комнату, где много игрушек и где он может играть в присутствии матери. Чуть позже в комнату входит незнакомый человек и некоторое время говорит с матерью. Следующий шаг — короткая разлука ребенка с матерью: она уходит, и ребенок остается наедине с незнакомцем; через несколько минут мать возвращается, а незнакомец уходит. В зависимости от того, как ребенок реагирует на уход и возвращение матери, М. Эйнсворд выделила три категории детей:

— тревожно-избегающие (сдержанные, замкнутые; почти не расстраиваются, когда мама уходит, и игнорируют ее, когда она возвращается);

— тревожно-сопротивляющиеся (не исследуют комнату даже в присутствии матери, впадают в паническое состояние при ее уходе; при воссоединении сначала бегут к матери для того, чтобы она взяла их на руки, а затем начинают отбиваться);

— с надежной привязанностью (охотно исследуют незнакомое пространство в присутствии матери; расстраиваются, когда она уходит, и с энтузиазмом приветствуют ее возвращение); доля детей этого типа снижается с 65% до 37% при коллективном воспитании (ясли и т.п.).

Вернемся к стимулам, запускающим зависимое от матери (родителей) поведение новорожденного. Часть из них является относительно простыми генетически предопределенными сенсорными сигналами. Примером может быть клевание птенцом чайки контрастного красного пятна на клюве родителя (выпрашивание корма). При этом цвет клюва и всей головы значения не имеют. Однако кроме реагирования на врожденно значимые раздражители нервная система детеныша, как правило, дополнительно настраивается на индивидуальные сенсорные характеристики матери (ее голос, внешний вид, запах). Зачастую это протекает в форме особого вида обучения — импринтинга («запечатления»).

Импринтинг в наиболее общем виде можно определить как формирование в определенные периоды онтогенеза устойчивой индивидуальной избирательности по отношению к внешним раздражителям. Три наиболее распространенных и изученных типа импринтинга — запечатление родителя детенышем, запечатление детеныша родителем и импринтинг будущего полового партнера. Первый из них подробно описан и изучен К. Лоренцом, показавшим, что птенцы выводковых птиц (гусиные, куриные), реализуя врожденное детское поведение, следуют за первым движущимся объектом, который они наблюдали в течение некоторого времени после рождения. То же относится и к ряду млекопитающих. Если такой объект окажется не матерью, а, например, человеком либо неживым, но перемещаемым экспериментатором предметом (что и проделывалось в ходе опытов), то птенцы также движутся за ним и адресуют ему свое детское поведение. Критический период для запечатления родителя — первые часы (максимум — дни) жизни детеныша.

Приведем примеры импринтинга детеныша матерью. Так, коза в течение примерно часа после родов формирует особую чувствительность к запаху козленка. В дальнейшем именно он будет восприниматься ею как собственный детеныш, а остальные козлята будут отвергаться. У самок

колоннальных птиц или, например, тюленей может происходить запечатление голоса детеныша.

В целом импринтинг связан, в первую очередь, с установлением жизненно важных внутрисемейных и внутривидовых контактов. При этом соответствующие поведенческие реакции, по сути своей, являются врожденными. Однако в отличие от обычных безусловных рефлексов в данном случае стимул, запускающий детское поведение, исходно не предопределен. В ходе запечатления происходит запоминание характеристик этого стимула. В результате устанавливается связь между сенсорными нейронами и центром соответствующей врожденно запрограммированной реакции. В отличие от условного рефлекса эта связь:

- образуется только в строго определенный (как правило, весьма кратковременный) период жизни животного;

- образуется без какого-либо дополнительного положительного подкрепления (детенышу достаточно просто видеть родителя, слышать его, обонять его запах);

- в дальнейшем оказывается очень стабильной, практически не подлежит угашению и, по-видимому, может сохраняться в течение всей жизни особи.

В чем биологический смысл импринтинга и почему эволюции понадобилось создавать что-то промежуточное между условными и безусловными рефлексами? Дело, судя по всему, в том, что обучение, происходящее по типу импринтинга, обслуживает самые ключевые моменты зоосоциального поведения. Они настолько жизненно важны, что формировать их на базе условных рефлексов, способных при определенных условиях угасать, блокироваться, может быть нецелесообразно (мать должна остаться значимой для детеныша даже после того, как его накажет). С другой стороны, реализовать такое поведение на основе безусловных рефлексов, по-видимому, тоже не всегда возможно, поскольку объект, на который направлено поведение, может иметь нестабильные свойства (индивидуальный запах, уникальная форма полос у зебр) или очень «тонкие» сенсорные особенности (например, мелкие различия в окраске оперения у самок уток разных видов). В итоге импринтинг оказывается очень полезен, если «чувствительности» генетически заданных безусловных рефлексов не хватает, а относительная нестабильность условных рефлексов может поставить жизнь особи и/или воспроизводство вида под угрозу.

Не исключено, что импринтинг присутствует (в качестве компонента, хотя бы частично определяющего обучение) в большинстве ситуаций,

когда та или иная безусловно-рефлекторная система срабатывает впервые. В таком случае становится более понятным значение ранних детских впечатлений, которые могут на долгие годы (и даже на всю жизнь) запрограммировать наши вкусовые и обонятельные предпочтения, особенности оборонительного поведения (страх высоты, боязнь собак) и т.п. Поиск таких впечатлений, их анализ, «поднятие» из сферы бессознательного лежит в основе многих психотерапевтических методик.

В экспериментах на лабораторных животных для оценки выраженности зависимого от матери поведения используют регистрацию ультразвуковой вокализации («криков») детенышей при их изоляции от матери и сибсов (братьев и сестер). Как уже отмечалось, такие крики являются сигналами, несущим информацию об эмоциональном состоянии (тревожности, дискомфорте) новорожденного. Хорошо изучены изменения ультразвуковой вокализации, развивающиеся в ответ на предъявление различных «материнских» и «не материнских» стимулов. В числе других методических подходов, направленных на оценку детской привязанности, существенное место занимает использование латексных устройств, имитирующих сосок матери. Показано, что при близкой к условиям гнезда температуре окружающей среды новорожденные крысы реже реагируют на такие устройства, чем в менее комфортной ситуации. Следует отметить работы, посвященные анализу запоминания новорожденным обонятельного стимула («запах матери») в процессе контакта с суррогатным соском. Оценка детской привязанности производится также по времени нахождения новорожденного рядом с матерью, интенсивности попыток взобраться на нее, переместиться к ее брюшной стороне. Снижение выраженности данных показателей (например после повреждающих воздействий на самку во время беременности, при моделировании наркотической зависимости матери и т.п.) рассматривается разными авторами в качестве проявлений «детской холодности», «тревожно-избегающей привязанности» и даже аутизма.

Физиологические механизмы детского поведения

Поскольку особое значение в управлении реакциями детеныша имеют запаховые характеристики самки, начнем с работ, посвященные обонятельному импринтингу. Показано, что у однодневных крысят предпочтение запаха матери отсутствует, в отличие от двухдневных. Следовательно, ключевым для запечатления периодом является второй день жиз-

ни; однако полностью процесс завершается только к десятому дню.

Для новорожденных крысят особенно важен запах кишечных газов, выделяемых матерью. Со своей стороны они индуцируют у матери эмиссию запаха, поскольку в ходе сосания увеличивают в ее крови уровень пролактина, что ведет к возрастанию приема самкой пищи. Кишечные газы синтезируются микроорганизмами, и их состав изменяется в зависимости от питания матери. Это, в свою очередь, требует, чтобы крысята формировали реакцию на ее индивидуальные обонятельные характеристики уже после рождения. Запечатление происходит, когда запах самки сочетается с осуществляемой ею же тактильной стимуляцией. На клеточном уровне импринтинг связан с пожизненными изменениями в гломерулярном слое обонятельной луковицы.

Нейроанатомические и нейромедиаторные основы детского поведения изучены существенно слабее, чем материнского. Тем не менее, показано участие в развитии зависимых от самки реакций дофамина, норадреналина, опиоидных пептидов; доказана значимость супраоптических ядер переднего гипоталамуса, прилежащего ядра прозрачной перегородки (*n. accumbens*), области вентральной покрышки среднего мозга (рис. 3). Из эндокринных факторов, по-видимому, наиболее важен вазопрессин, который, помимо известного влияния на обратное всасывание воды в почках, способен регулировать ряд аспектов внутривидового взаимодействия (например, взаимную привязанность половых партнеров и привязанность детеныша к матери).

По-видимому, именно опиоидные пептиды (энкефалины, эндорфины и эндоморфины) являются важнейшими нейрхимическими факторами, вовлеченными в регуляцию зависимого от матери поведения новорожденных. Уже достаточно давно показано, что налоксон, вводимый детенышам крыс, снижает подкрепляющие свойства контактов с матерью и одновременно усиливает взаимодействие в сибсами. Низкие дозы морфина, напротив, увеличивают время, проводимое детенышем рядом с матерью, и сокращают период нахождения около «незнакомой» самки. Нокаут (удаление из генома) фрагмента ДНК, кодирующего основной тип опиоидных рецепторов, привело к резкому ослаблению ультразвуковой вокализации у изолированных от матери новорожденных мышат.

Следует упомянуть также об особой группе опиоидных пептидов, имеющих не эндогенное, а пищевое происхождение — так называемых бета-казоморфинах. Эти соединения по первичной структуре сходны с эндоморфинами и являются фрагментами бета-казеинов молока копыт-

ных, человека, ряда грызунов. Наиболее изучен бета-казоморфин-7 коровьего молока (Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro). Для сравнения приведем первичную структуру эндоморфина-1 (Tyr-Pro-Phe-Phe-...) и энкефалинов (Tyr-Gly-Gly-Phe-...). Легко заметить, что всем им присущ N-концевой тирозин и находящийся в третьем либо четвертом положении фенилаланин. Именно эти аминокислоты обеспечивают присоединение молекул опиоидных пептидов к соответствующим рецепторам на нервных и некоторых других клетках организма (например, на гладких мышечных волокнах стенок кишечника).

Благодаря присутствию в молекулах бета-казоморфинов большого числа остатков пролина, они оказываются весьма устойчивы к ферментативной деградации. В результате при переваривании бета-казеинов в кишечнике бета-казоморфины успешно «вырезаются» из молекулы белка, оказываются способны проникать в кровь и далее в мозговые структуры (прежде всего, гипоталамус). Расчеты показывают, что новорожденный ребенок, потребляя в сутки около 2 г казеинов (500–700 мл материнского молока), тем самым вводит в свой организм не менее 20–25 мг потенциальных опиоидных пептидов.

Игнорировать данный факт, считая, что наличие бета-казоморфинов в составе молока — лишь игра случая, и это только набор пищевых незаменимых аминокислот, было бы достаточно странно. В настоящее время последствия длительного (хронического) введения бета-казоморфинов детенышам белых крыс изучены весьма детально. В результате обнаружена способность бета-казоморфинов оказывать благотворное влияние на созревание нервной системы новорожденных. Через несколько месяцев уже у взрослых животных на поведенческом уровне это проявляется в форме повышения исследовательской активности и снижения тревожности.

В экспериментах с однократным введением бета-казоморфинов детенышам крыс показано, что их наиболее специфическим эффектом является активация зависимого от матери поведения. Пептиды этой группы усиливают стремление новорожденного находиться в контакте с анестезированной (спящей) матерью вне зависимости от уровня пищевой потребности. Важно, что по сравнению с крысой опиоидные рецепторы мозга младенца в момент рождения находятся в гораздо более зрелом состоянии. Следовательно, в раннем постнатальном периоде человека бета-казоморфины имеют заметно больше возможностей для проявления своей физиологической активности.

В целом, по-видимому, фрагменты бета-казеинов, как опиоиды эндогенного происхождения, необходимы для «поддержки» деятельности тех систем мозга, которые отвечают за процесс взаимодействия новорожденного с внешней средой. Интересно, что бета-казоморфины более присущи молоку тех млекопитающих, которые рожают детенышей с открытыми глазами, развитым слухом, относительно зрелыми двигательными системами (среди грызунов — морские свинки). В этом случае польза от смягчения стрессогенного влияния окружающей среды и настройки нервной системы на менее тревожный, а также более ориентированный на мать «режим функционирования» очевидна.

Важно подчеркнуть, что исследования бета-казоморфинов направлены на описание и анализ положения, в котором оказывается нервная система каждого новорожденного, питающегося молоком с опиоидсодержащими казеинами, либо, напротив, не получающая такого молока (хотя онтогенез и процессы созревания мозга могут быть рассчитаны на поступление внешней «опиоидной поддержки»). Последняя ситуация нередко возникает при использовании заменителей материнского молока. Заключение ряда авторов о желательности и даже необходимости добавления бета-казоморфинов в пищу не получающих их по той или иной причине новорожденных представляется весьма убедительным.

Вместе с тем, как и в случае большинства клинических приложений, такой подход, по-видимому, целесообразен не во всех ситуациях. Причина состоит в том, что для опиоидов показана способность тормозить ряд функций нервной системы. Следовательно, использовать бета-казоморфины более логично в случае детей с преобладанием в нервной системе процессов возбуждения (гиперактивность, плохой сон, повышенное внутричерепное давление). Напротив, аутистически-подобные симптомы бета-казоморфинами могут быть только усилены.

Действительно, одна из гипотез развития аутизма предполагает, что данная патология может быть результатом чрезмерной активности эндогенной опиоидной системы мозга. Эта гипотеза основана на трех группах фактов: 1) подобие между аутистическими симптомами и ненормальным поведением, вызываемым у молодых животных инъекциями больших доз опиоидов (в т.ч. увеличение социальной отчужденности и уменьшение вокализаций); 2) прямые биохимические свидетельства нарушений работы эндогенной опиоидной системы при аутизме; 3) терапевтические эффекты блокады опиоидных рецепторов налоксоном при аутизме.

Вместе с тем, далеко не все исследователи поддерживают представление об опиоидной природе гипотезу аутизма, и оно «конкурирует» с большим числом аналогичных (зачастую более популярных) гипотез о роли дофамина, серотонина, загрязнений окружающей среды и даже вирусных инфекций в генезе той же патологии.

Завершая этот небольшой раздел, следует подчеркнуть еще один важнейший момент. Несмотря на то, что родительское поведение взрослых и зависимые от матери реакции новорожденных связаны с разными рефлекторными механизмами (как врожденными, так и возникшими в результате обучения), они представляют собой единый, целостный комплекс. Этот комплекс обеспечивает успешное воспроизводство и эволюцию всех высокоразвитых животных, обитающих на нашей планете.

От особенностей материнского поведения, интенсивности и качества контактов матери с детенышами в значительной мере зависит созревание их нервной системы и, в частности, становление специфики реагирования мозга на гормоны стресса (прежде всего, глюкокортикоиды). В случае лабораторных крыс ослабление реакции вылизывания новорожденных и, тем более, изоляция детенышей от матери, приводят к устойчивому, по-видимому, пожизненному увеличению плотности (количества) глюкокортикоидных рецепторов во многих мозговых структурах. В результате уже во взрослом состоянии такие животные оказываются более тревожны и подвержены депрессивным реакциям, у них повышена вероятность многих заболеваний. Чрезвычайно важно и то, что у самок с избыточной плотностью глюкокортикоидных рецепторов проявления материнского поведения ослаблены, и их детеныши, в свою очередь, оказываются избыточно тревожными, депрессивными и т.д.

Описанная цепь событий явно выходит за границы нормальных физиологических реакций. Прервать ее весьма и весьма сложно; судя по всему, она имеет место и у человека. От уровня материнской заботы в значительной степени зависит, будет ли у новорожденного сформировано детское поведение по типу «надежной привязанности» или одному из «тревожных» типов.

Известнейший психолог и философ 20-го века Эрик Фромм писал: «Характер ребенка — это слепок с характера родителей, он развивается в ответ на их характер». Следует добавить: отставленное во времени, программирующее влияние родителей и особенно матери распространяется не только на психологическую и поведенческую сферы, но так-

же на другие системы организма потомства — эндокринную, иммунную, сердечно-сосудистую, репродуктивную. Это оказывается особенно актуально в ситуациях нарушения родительской (материнской) заботы.

Вместе с тем, поведение матери в значительной степени формируется в ответ на реакции ребенка (что особенно актуально при первых родах). Следовательно, мы должны уметь выделять и корректировать нарушения не только родительской мотивации (прежде всего, материнскую депрессию), но детской привязанности. Моделирование таких нарушений на экспериментальных животных, поиск их физиологических механизмов, выяснение роли различных гормонов и нейромедиаторов еще долгое время будут оставаться актуальными. Очевидно, что в этой области необходимо тесное взаимодействие медиков, физиологов, педагогов, психологов; только в этом случае возможен адекватный и разносторонний анализ комплекса имеющихся проблем, привлечение внимания общественности и государства к необходимости их решения.

Материнская (послеродовая) депрессия: нейробиологические основы и возможности направленной фармакологической коррекции

1. Распространенность и симптомы

Материнскую или послеродовую депрессию (postpartum depression, PPD) выделяют из группы депрессивных нарушений психики как отдельное заболевание в основном по критерию времени — патология развивается в период до одного года после рождения ребенка. По данным, полученным в разных исследованиях, подобное состояние регистрируется у 10–15% женщин (LaCoursiere et al., 2010; Horowitz et al., 2011; Miyake et al., 2011), иногда указываются и более широкие границы встречаемости. Во многих случаях PPD является продолжением расстройств, исходно имевшихся у женщины, а также возникших во время беременности (Wisner et al., 2009), однако далее мы будем рассматривать особенности материнской депрессии, возникающей именно после родов.

Высокая частота PPD в популяции противоречит расхожему мнению о деторождении как панацее от расстройств настроения и нарушений психики. Кроме того, депрессивно-подобные симптомы в окolorодовой период нередко воспринимаются молодой матерью и ее окружением как не значимое явление, которое впоследствии пройдет само собой. С этими и некоторыми другими причинами связана слабая степень изученности материнской депрессии, особенно в странах с более низким уровнем жизни. Люди часто не отдают себе отчет о необходимости врачебной помощи в подобной ситуации.

Молодая мать, затрачивающая огромные силы на уход за ребенком, нередко практически не заботится о собственном психическом состоянии. При развитии депрессии это чревато нарушениями питания, невниманием к медицинским предписаниям по уходу за собой и новорож-

денным. Показано, что женщины, страдающие послеродовой депрессией, часто неадекватно оценивают эмоциональные реакции собственного ребенка, особенно негативные (Stein et al., 2010).

Кроме этого, к основным симптомам PPD относят:

- постоянную усталость, нарушения сна и аппетита;
- состояние глубокой печали и опустошенности, «эмоциональной тупости»;
- частый плач;
- отстранение от семьи, друзей, ранее приятных занятий;
- сильную озабоченность и беспокойство о ребенке, страх навредить ему, либо, наоборот, отсутствие интереса к новорожденному;
- мысли о самоубийстве (Stevens, 2010).

Подобное состояние нередко сопровождается ростом потребления табака, алкоголя и наркотиков, а также крайне отрицательно сказывается на атмосфере в семье (Fishnell, 2010).

2. Воздействие на мать и ребенка

Помимо нарушения психического здоровья женщины послеродовая депрессия может привести и к некоторым физическим расстройствам, например к частым головным болям, сбоям менструального цикла. Заболеванию могут сопутствовать и другие соматические проявления — головокружение, тошнота, озноб и т.п. Вместе с нарушением настроения и общего морального благополучия эти симптомы оказывают значительное влияние на качество жизни женщины и повышают риск появления более серьезных проблем со здоровьем в дальнейшем.

Чрезвычайно важным следствием материнской депрессии является то, что нарушение взаимодействия между матерью и ребенком может привести к отставленным отклонениям в его физическом, умственном и эмоциональном развитии. Обнаружено, что материнская депрессия является фактором риска в отношении психопатологий потомства, в частности, депрессивности, расстройств внимания, повышенной возбудимости (Ayissi et al., 2007; Clavarino et al., 2010; Tompson et al., 2010). Авторы исследований, проведенных на экспериментальных животных, связывают подобный эффект с нарушением развития гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси путем тканеспецифичного влияния на экспрессию генов (Weaver et al., 2006; Kurata et al., 2009).

Имеются данные по связи PPD со снижением количества баллов по шкале Апгара и нарушением сна у детей в возрасте 12 месяцев (Pinheiro et al., 2011), а также с более низкими значениями IQ в возрасте 14–15 лет (Fishnell, 2010). Однако результатов долгосрочных исследований диады «мать в депрессивном состоянии ↔ ребенок» не так много, и итоги их разнятся. Например, Grote с соавт. (Grote et al., 2010), изучая связь депрессии у матери и развития ребенка до двух лет по данным европейских клиник, не выявили достоверного влияния PPD на массу тела и прочие антропометрические показатели. Авторы предполагают, что корреляция этих признаков в работах других авторов связана с проведением исследований в странах с низким уровнем жизни, когда наличие у матери депрессии является компонентом более широкого комплекса неблагоприятных воздействий. Однако в любом случае очевидно, что грамотная терапия заболевания матери будет оказывать благоприятное влияние на развитие ребенка.

3. Факторы риска

Кроме наличия эпизодов депрессии или иных психиатрических расстройств в анамнезе, исследования выявили группы риска с более высокой встречаемостью PPD. К ним относятся роженицы подросткового возраста, матери-одиночки, безработные женщины, случаи незапланированной беременности или тяжелого ее протекания, нарушения питания (Lanzi et al., 2009; Micali et al., 2011). Повышенный уровень стресса во время беременности, жестокость в семье также негативно сказывается на психологическом состоянии молодой матери.

Кроме того, свою роль играет количество детей в семье, уровень социальной поддержки и взаимоотношения с друзьями и родственниками, особенно характер отношений с отцом ребенка (Akincigil et al., 2010); значимое влияние оказывает наличие никотиновой или иной зависимости (Ryan et al., 2005). Даже в развитых странах чаще послеродовая депрессия диагностируется у иммигрировавших женщин (Канада) (Miszkurka et al., 2010). Обнаруживается связь выраженности PPD с условиями работы матери — обеспеченностью декретным отпуском, возможностью варьировать график занятости в зависимости от режима ухода за ребенком и т.д. (Cooklin et al., 2011). К факторам, провоцирующим PPD, можно отнести физическое состояние женщины после родов — наличие швов, усталость, трудности с туалетом, принятием пищи, отсутствие комфорта в па-

лате. Молодые матери, которые боятся потерять тонкость талии, переживают за состояние фигуры, болезненно воспринимают появление обвисшего живота, волнуются, что им не удастся восстановить прежние формы. Показано, что на формирование послеродовой депрессии может влиять наличие лишнего веса во время беременности (LaCoursiere et al., 2010). Кроме того, происходит смена социальной роли, прежние интересы и занятия отходят на второй план, уступая место роли хранительницы домашнего очага и реализации родительской мотивации. Часто в послеродовой период женщина находится в состоянии своего рода социальной и информационной изоляции, поскольку основную массу усилий и времени нужно посвятить новорожденному. Очевидно, что непосредственное участие и поддержка со стороны близких могут облегчить ее состояние и предотвратить либо ослабить развитие PPD.

В некоторых исследованиях авторы прослеживают связь риска развития послеродовой депрессии с диетой женщины, например, с поступлением в организм достаточного количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот или морепродуктов (Levant, 2011; Miyake et al., 2011). Скорее всего, эти факторы следует рассматривать как часть более широкого комплекса условий. Известно, что разнообразный полноценный рацион благоприятно сказывается на течении беременности в целом и, следовательно, у женщины не появляется дополнительных поводов для беспокойства.

4. Нейробиология материнской мотивации в норме

Очевидно, что для эффективного поиска способов лечения послеродовой депрессии и нарушений родительского поведения необходимо иметь представление о специфических механизмах формирования материнской мотивации.

Основываясь на лабораторных исследованиях, проведенных в последние десятилетия, можно заключить, что за разные составляющие родительского поведения ответственны разные области ЦНС. Вместе с тем, все они взаимосвязаны и образуют целостную систему, обеспечивающую гибкий контроль и регуляцию поведения кормящих матерей (см. рис. 1).

За инициацию и поддержание материнского поведения у крыс ответственны, в первую очередь, медиальная преоптическая область гипоталамуса (МПО) и прилегающее ядро прозрачной перегородки (nucleus accumbens, относится к базальным ганглиям больших полушарий). В обзоре Numan (2007) указывается, что МПО вместе с расположенным ря-

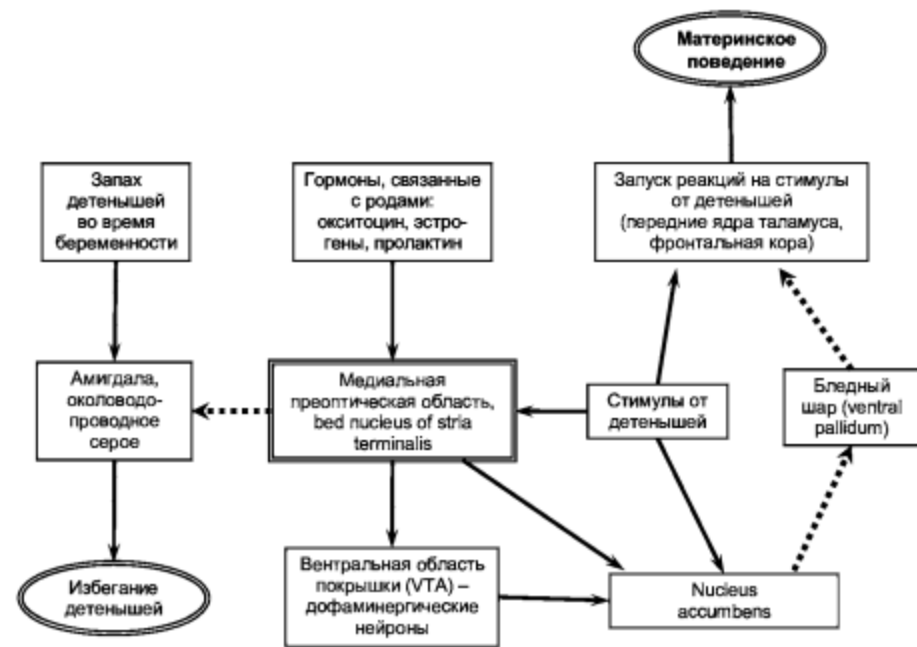


Рис. 1. Комплекс структур, обеспечивающих запуск материнского поведения и ответ самок на стимулы от детенышей (по Numan, 2007). Сплошными стрелками показаны активирующие влияния, пунктирными — тормозные. Описание см. в тексте (раздел 4).

дом с ней bed nucleus of stria terminalis (BNST) облегчает реакцию самок на стимулы, исходящие от новорожденных. Происходит это на фоне выделяющихся в ходе беременности, сразу после родов и при кормлении гормонов (пролактина, эстрадиола, окситоцина). Важную роль МПО и BNST подтверждают данные о том, что их разрушение приводит к полному или частичному торможению материнских реакций (Numan et al., 1977; Lee et al., 2000; Numan, Insel, 2003; Li et al., 2004; Pereira et al., 2009).

По-видимому, описанные области мозга не только специфически активируют материнское поведение, но и подавляют опосредованные миндалинной и обонятельным серым веществом конкурирующие мотивационные состояния, вызывающие избегание детенышей во время беременности (негативная реакция на запах новорожденных) (Brunton et al., 2008).

Numan (2007) показано, что МПО посылает глутаматергические эфференты к такой структуре, как вентральная тегментальная область (VTA). Дофаминергические проекции VTA идут, в свою очередь, к при-

лежащему ядру (NAcc) (см. рис. 1). Прилежащее ядро проецируется в вентральный паллидум (VP), связанный с передними ядрами таламуса. Таламус совместно с фронтальной корой обеспечивает связь между материнской мотивацией и движением, запуская непосредственную реализацию поведенческих программ (Numan, 2007).

5. Нейробиология PPD: гормональная абстиненция

Некоторые исследования (Stoffel, Craft, 2004; Brunton et al., 2008) позволяют предположить, что наблюдаемые при послеродовой депрессии изменения в функционировании медиаторных систем мозга отчасти являются следствием резкого снижения концентрации женских половых гормонов в крови сразу после родов. Для проверки этой гипотезы самкам крыс хронически инъецировали прогестерон и эстрадиол, что имитировало гормональный фон при беременности (Stoffel, Craft, 2004). После отмены препаратов был обнаружен рост депрессивных проявлений в экспериментальной группе по сравнению с контролем, в то время как показатели тревожности и общей двигательной активности крыс не различались. В другом исследовании (Stolzenberg et al., 2009) показано, что после искусственного прерывания беременности на 15-й день материнское поведение у самок крыс возникало через 2–3 суток после предъявления донорских детенышей. В случае же предварительного введения эстрадиола родительские реакции проявлялись немедленно.

Известно, что эстрогены и прогестерон в больших количествах продуцируются во время беременности и оказывают чрезвычайно важные для поддержания беременности и обеспечения своевременных успешных родов периферические влияния. Кроме этого, во время беременности они серьезно воздействуют на мозг, регулируя активность различных нейромедиаторных систем и нервных центров, в том числе МПО (Brunton et al., 2008).

6. Нейробиология PPD: врожденная предрасположенность к депрессии

Для исследования механизмов депрессивно-подобных проявлений используются фармакологические агенты либо линии животных с определенными нарушениями поведения. Второй путь позволяет выявить роль генетической предрасположенности к материнской депрессии и связь

PPD с некоторыми наследственными заболеваниями. Например, обнаружены признаки общей депрессивности у крыс линии WAG/Rij, для которых, кроме того, характерны приступы абсанс-эпилепсии (Sarkisova et al., 2010). Отмечено увеличение времени иммобилизации в ходе «принудительного плаванья» (реакция «отчаяния») и снижение потребления сахарозы (агедония). Поведение крыс WAG/Rij соответствует симптомам дофамин-зависимой депрессии, обусловленной рецепторами D2 типа (Саркисова и др., 2007).

Нами был изучен уровень материнской мотивации у самок этой линии в сравнении с самками Wistar. Оказалось, что для крыс WAG/Rij характерна низкая выраженность родительских реакций: число подходов к новорожденным и число их переносов достоверно снижено по сравнению с Wistar (Dobryakova et al., 2008). Причиной этих и других поведенческих особенностей, присущих животным линии WAG/Rij, по-видимому, является общее нарушение деятельности потребностно-мотивационных центров мозга, связанное со стабильно эпилептиформным статусом нервной системы. Мы склонны рассматривать крыс линии WAG/Rij как генетическую модель послеродовой депрессии, которую можно использовать для отработки методов коррекции PPD.

Другим примером такого подхода являются врожденно предрасположенные к депрессии крысы линии Flinders Sensitive (FSL). Lavi-Avnon et al. (Lavi-Avnon et al., 2008) было показано, что у животных этой линии, в отличие от контроля (крысы Sprague-Dawley), не возрастало количество дофамина в NAcc во время контакта с новорожденными. При этом интенсивность разрушения дофамина до L-DOPAC у них была выше. У крыс Sprague-Dawley нормально вырабатывалась реакция предпочтения места, и из двух одинаковых камер они, в отличие от FSL, выбирали ту, которая ассоциировалась с детенышами. Интересно при этом, что другие подкрепляющие стимулы (например, вода после периода питьевой депривации) вызывали у FSL нормальное формирование предпочтения.

7. Нейробиология PPD: роль стресса

В комплексных исследованиях распространенности послеродовой депрессии многократно показано влияние тяжелых стрессорных ситуаций во время беременности и после родов на риск развития заболевания. Например, более чем на 10% выросла частота депрессии у женщин, подвергшихся воздействию урагана Катрина, прошедшему по Юго-востоку США

в августе 2005 г. (Xiong et al., 2010). Показан повышенный риск материнской депрессии у женщин, так или иначе затронутых событиями 11 сентября 2001 г. в Нью-Йорке (Gershoff et al., 2010). Среди стрессорных факторов, влияющих на развитие PPD, называют гибель любимого человека, развод, потерю работы (Robertson et al., 2004). Саму беременность и роды можно расценивать как состояние физического и психологического стресса для женщины, особенно в случае каких-либо осложнений.

На уровне нервной системы стресс сопровождается повышением активности норадренергической системы. Ее эффекты способны конкурировать с действием дофамина, ослабляя материнское поведение. Данные литературы свидетельствуют о наличии норадренергических входов, регулирующих выброс дофамина; доказано, что введение норадреналина в VTA снижает активность дофаминергических нейронов (Numan, Insel, 2003).

Вместе с тем, кратковременный (ситуативный) стресс способен усиливать материнское поведение и, в особенности, материнскую агрессию. В исследованиях, проводимых в нашей лаборатории, родительские реакции крыс оцениваются в разных условиях — при красной (более комфортной) и яркой (более стрессогенной) освещенности арены экспериментальной установки. Наблюдения показывают, что материнское поведение самок при ярком свете активизируется (Добрякова и др., 2005). В данном случае, очевидно, проявляет себя сформулированный еще А.А. Ухтомским принцип доминанты (Ухтомский, 2002). В ситуации, когда поведение преимущественно подчинено материнской мотивации, любой дополнительный не вредящий сенсорный стимул (например, яркий свет) способен в еще большей степени усиливать ее манифестации.

8. Нейробиология PPD: фармакологические исследования

Выше были описаны мозговые структуры, участвующие в формировании как материнского поведения, так и состояния послеродовой депрессии. Функционирование соответствующих им медиаторных систем (в первую очередь, дофаминергической) изменяется не только при развитии PPD, но и при приеме нейролептиков — антагонистов рецепторов дофамина.

Показано, что повреждение VTA или введение антагонистов дофамина в NAcc приводят к возникновению нарушений материнской мотивации (Hansen, 1994; Stein et al., 2010). В результате антипсихотические препараты прерывают переход от родительской мотивации к соответствующему поведению (Li et al., 2004).

Нами обнаружено негативное действие селективных блокаторов D1 (SCH23390) и D2 (клетоприда) рецепторов на материнское поведение крыс — самки меньше и медленнее подходили к детенышам и переносили их (Танаева и др., 2012). Сходные результаты получены при использовании D2-антагониста раклоприда, который значимо снижал количество переносов крысят, но не длительность их кормления самкой (Hansen, 1994). Giordano с соавт. (Giordano et al., 1990) показали, что неселективный антагонист дофамина галоперидол при введении кормящим самкам дозозависимо нарушает переносы детенышей и строительство гнезда, но не влияет на интенсивность вылизывания и длительность кормления. Подобное же влияние галоперидола на переносы детенышей описано Stern и Keer (Stern, Keer, 1999).

В экспериментах на животных атипичные антипсихотические препараты (преимущественно высокоаффинные 5-HT_{2A} и низкоаффинные D2 антагонисты) продемонстрировали негативное воздействие на количество подходов к детенышам (Li et al., 2004). Так, эффекты средних доз клозапина, ризперидона и кутиапина становились значимы через полчаса после применения препаратов; торможение материнского поведения длилось около 4 часов.

Очень существенное влияние на родительские реакции оказывает опиоидная система мозга. Возникновение материнского поведения тесно связано со снижением ее активности в МПО. Инъекции морфина в эту область приводят к нарушению проявления родительской заботы во время лактации. Другим критическим регионом, участвующим в опиоидергической блокаде материнского поведения, является околотоводное серое вещество (ОСВ). Введение морфина в ОСВ приводило к нарушению материнского поведения, причем эффект препарата обращался введением налоксона (Miranda-Paiva et al., 2003). Пептидные агонисты опиоидных рецепторов (бета-эндорфин, бета-казоморфины) также нарушают материнское поведение белых крыс (Добрякова и др., 2011).

Одним из модуляторов опиоидергической регуляции материнской мотивации является холецистокинин. Блокада его рецепторов усиливает вызванные морфином нарушения родительских реакций (Miranda-Pavia et al., 2002). Мы рассматриваем этот нейропептид (и его производные) в качестве фармакологических агентов, потенциально способных корректировать PPD. Аналогичные предположения существуют в настоящее время и в отношении других пептидных препаратов — модуляторов поведения (например, фрагментов и аналогов АКТТ, вазопрессина).

Хроническое введение кормящим самкам фармакологических препаратов, ухудшающих материнские реакции, используется для моделирования состояния послеродовой депрессии. При этом происходит длительное, стабильное нарушение функционирования тех нейромедиаторных систем, на которые оказывается воздействие. На следующем этапе такие модели применяются для поиска возможных способов селективной коррекции PPD. Они позволяют также оценить вероятные нарушения материнско-детских взаимоотношений при регулярном приеме психотропных лекарств и наркотических соединений (Танаева и др., 2012).

9. Пути коррекции PPD

Важной особенностью послеродовой депрессии (с точки зрения терапии) является то, что в значительном числе случаев женщина лактирует. Соответственно, при медикаментозном лечении PPD препарат с молоком передается ребенку. Давно показано (Whalley et al., 1981), что галоперидол, вводимый матери, достигает младенца — при приеме препарата в дозе 5 мг дважды в день его концентрация в крови матери составляла до 40 мкг/л, в молоке — до 23 мкг/л. Таким образом, в данной ситуации актуален поиск селективных фармакологических способов коррекции послеродовой депрессии, оказывающих минимальное влияние на ребенка, а также развитие немедикаментозных вариантов лечения.

При депрессии слабой степени тяжести не вызывает сомнений положительное действие психотерапии; также крайне важна поддержка со стороны семьи и, особенно, супруга. В литературе описан любопытный способ ухода за недоношенными детьми, активно применяющийся в развивающихся странах (Колумбия, Нигерия) — Kangaroo Mother Care (KMC) (Nyqvist et al., 2010). Метод основан на продолжительном тесном контакте младенца и матери — женщина при помощи специальной системы креплений носит ребенка на груди под одеждой. При этом с одной стороны, значительно улучшаются показатели эмоционального и физического развития новорожденного; с другой, активируются родительские реакции.

При любом варианте течения заболевания чрезвычайно важна ранняя диагностика PPD. Для этого чаще всего используется Эдинбургская шкала (Edinburgh Postpartum Depression Scale, EPDS) — тест, занимающий немного времени и удобный для повторных измерений (Cox et al., 1987).

Он включает в себя 10 вопросов, касающихся самочувствия и настроения женщины за последние 7 дней (предлагается выбрать один из четырех вариантов ответа). Суммарный балл рассчитывается, исходя из степени выраженности разных видов настроения и эмоций (радость, грусть, отчаяние, обвинение себя, мысли о суициде и др.). В некоторых случаях (Horowitz et al., 2011) опрос женщин проводится по телефону или почте, что значительно облегчает процесс диагностики как для врача, так и для роженицы. Несколько реже применяется Скрининг-шкала послеродовой депрессии (Postpartum Depression Screening Scale, PDSS) (Beck et al., 2000). Вместе с тем, многие исследователи считают ее более адекватной, чем EPDS, поскольку в 35 пунктов опросника PDSS включены вопросы, оценивающие не просто состояние депрессии, а депрессии в контексте взаимоотношений женщины с ребенком. Прогностическая точность PDSS составляет 94%, для EPDS этот показатель равен 85% (Голубович, 2004).

Современная лекарственная терапия PPD направлена, в первую очередь, на модуляцию активности дофаминергической и серотонинергической систем мозга непосредственно при помощи антидепрессантов. Чаще всего используются препараты, для которых нет клинических данных об отрицательном воздействии на развитие ребенка при продолжении грудного вскармливания (категория В по классификации FDA — Food and Drug Administration, США), например, бупропион (Fishnell, 2010). Препаратов, для которых было бы достоверно показано отсутствие негативного влияния на потомство (категория А), пока нет. Очевидно, что такая специфическая патология, как послеродовая депрессия, требует разработки специальных методов медикаментозной коррекции, учитывающих особенности физиологического состояния пациенток.

10. Другие фармакологические подходы к лечению PPD

На данный момент уже обнаружено несколько групп соединений, перспективных с точки зрения селективной коррекции послеродовой депрессии.

Например, Wieck и его коллеги (Wieck et al., 2003) подтвердили целесообразность лечения PPD при помощи агониста дофаминовых рецепторов апоморфина, который назначался в дозе 0,005 мг/кг через четыре дня после родов. В результате такой терапии, по-видимому, увеличивается концентрация рецепторов дофамина, что позитивно сказывается на здоровье пациентки. Однако для того, чтобы обоснованно предлагать

апоморфин для клинического применения при послеродовой депрессии, необходимо провести дополнительные тщательные исследования его побочного действия на мать и ребенка.

Исходя из возможной роли в развитии РРД послеродовой гормональной абстиненции, некоторые авторы сравнивают природу материнской депрессии с депрессией в период менопаузы, происходящей из-за снижения выработки эстрадиола (Mozes-Kolko et al., 2009). Подкожные инъекции эстрадиола могут помочь справиться с этими состояниями, однако на данный момент еще не проводилось соответствующих гинекологических исследований, тестирования эффекта проникновения эстрадиола в молоко, а также проверки безопасности длительного введения эстрогена.

В наших работах было выявлено положительное влияние на материнскую мотивацию крыс антагониста опиоидных рецепторов налоксона. Показано, что внутривентрикулярное введение препарата в дозе 5 мг/кг достоверно усиливает материнские реакции экспериментальных животных (возрастает число подходов к детенышам, снижаются латентные периоды их переносов). К сходным изменениям приводит неинвазивное интраназальное введение налоксона (1 мг/кг) (Добрякова и др., 2005).

Другими исследователями также обнаружено, что налоксон при системном и центральном введении приводит к усилению всех проявлений материнского поведения в послеродовой период, а во время ранней лактации вызывает увеличение длительности кормления детенышей (Vugnes et al., 2000). Следовательно, целесообразно дальнейшее изучение возможностей применения налоксона в ситуации развития материнской депрессии, анализ перспектив соответствующего расширения сферы его практического использования.

Таким образом, проблему послеродовой депрессии необходимо решать, действуя в двух основных направлениях. Во-первых, следует проводить работы по разъяснению важности ранней диагностики заболевания как среди будущих матерей, так и среди врачей. Причем наиболее эффективной была бы реализация опроса женщин не психиатрами, а специалистами, регулярно посещаемыми при беременности и в послеродовой период (например, гинекологами либо педиатрами). Выявление патологии на ранней стадии позволит более результативно и, возможно, без применения фармакологических препаратов, справиться с ней.

Вторым актуальным направлением работ является поиск новых методов лечения материнской депрессии, в частности, внедрение в практику

принципиально отличающихся от современных антидепрессантов групп препаратов. В этой связи представляется особенно перспективным изучение возможностей опиоидного антагониста налоксона, низких доз эстрогенов и, вероятно, агонистов рецепторов дофамина. Кроме того, в нашем распоряжении по-прежнему мало информации по долгосрочному влиянию РРД матери на развитие ребенка. Для решения этой проблемы необходимо создание и анализ интегрированных баз данных крупных медицинских центров.

Список литературы

- Голубович В.В. 2004. Сравнительный анализ диагностических шкал для выявления послеродовой депрессии // Мед. новости. Т.1. С 89–91.
- Добрякова Ю.В., Ивлева Ю.А., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2005. Влияние опиоидного антагониста налоксона на материнскую мотивацию белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. Т.140. Вып.7. С 14–17.
- Добрякова Ю.В., Танаева К.К., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2011. Роль дофаминовой и опиоидной систем в регуляции материнского поведения // Усп. физиол. н. Т.42. Вып.1. С 3–17.
- Саркисова К.Ю., Куликов М.А., Мидзяновская И.С. 2007. Дофамин-зависимый характер депрессивноподобного поведения у крыс линии WAG/Rij с генетической absence-эпилепсией // Журн. высш. нервн. деят. Т.57. С 91–102.
- Танаева К.К., Добрякова Ю.В., Дубынин В.А., Каменский А.А. 2012. Влияние однократного и повторного введения селективного D2-антагониста клебоприда на материнское поведение белых крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. Т.153. Вып.2. С. 146–150.
- Ухтомский А.А. 2002. Доминанта // СПб: Питер. С. 113–151.
- Akincigil A., Munch S., Niemczyk K.C. 2010. Predictors of maternal depression in the first year postpartum: marital status and mediating role of relationship quality // Soc. Work Health Care. Vol. 49. No. 3. P. 227–244.
- Ayissi L., Hubin-Gayte M. 2007. Irritabilité du nouveau-né et dépression maternelle du post-partum // Psychiatrie. No. 1. P. 55.
- Beck C.T., Gable R.K. 2000. Postpartum Depression Screening Scale: development and psychometric testing // Nurs. Res. Vol. 49. No. 5. P. 272–282.
- Brunton P.J., Russell J.A. 2008. The expectant brain: adapting for motherhood // Nat. Rev. Neurosci. Vol. 9. No. 1. P. 11–25.
- Byrnes E.M., Riger B.A., Bridges R.S. 2000. Opioid receptor antagonism during early lactation results in the increased duration of nursing bouts // Physiol. Behav. Vol. 70. No. 1–2. P. 211–216.
- Clavarino A.M., Mamun A.A., O'Callaghan M. et al. 2010. Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years // J. Atten. Disord. Vol. 13. No. 6. P. 658–667.

- Cooklin A.R., Canterford L., Strazdins L. et al. 2011. Employment conditions and maternal postpartum mental health: results from the longitudinal study of Australian children // *Arch. Womens Ment. Health*. Vol. 14. No. 3. P. 217–225.
- Cox J.L., Holden J.M., Sagovsky R. 1987. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // *British J. Psychiatry*. Vol. 150. P. 782–786.
- Dobryakova Y.V., Dubynin V.A., van Luijelaar G. 2008. Maternal behavior in a genetic animal model of absence epilepsy // *Acta Neurobiol. Exp (Wars)*. Vol. 68. No. 4. P. 502–508.
- Fishnell A. 2010. Depression and anxiety in pregnancy // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* Vol. 17. No. 3. P. 363–369.
- Gershoff E.T., Aber J.L., Ware A. et al. 2010. Exposure to 9/11 among youth and their mothers in New York City: enduring associations with mental health and sociopolitical attitudes // *Child Dev*. Vol. 81. No. 4. P. 1142–1160.
- Giordano A.L., Johnson A.E., Rosenblatt J.S. 1990. Haloperidol-induced disruption of retrieval behavior and reversal with apomorphine in lactating rats // *Physiol. Behav.* Vol. 48. No. 1. P. 211–214.
- Grote V., Vik T., von Kries R. 2010. Maternal postnatal depression and child growth: a European cohort study // *BMC Pediatrics*. Vol. 10. No. 14. P. 1–8.
- Hansen S. 1994. Maternal behavior of female rats with 6-OHDA lesions in the ventral striatum: characterization of the pup retrieval deficit // *Physiol. Behav.* Vol. 55. No. 4. P. 615–620.
- Horowitz J.A., Murphy C.A., Gregory K.E. et al. 2011. A community-based screening initiative to identify mothers at risk for postpartum depression // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* Vol. 40. No. 1. P. 52–61.
- Kurata A., Morinobu S., Fuchikami M. et al. 2009. Maternal postpartum learned helplessness (LH) affects maternal care by dams and responses to the LH test in adolescent offspring // *Horm. Behav.* Vol. 56. No. 1. P. 112–120.
- LaCoursiere D.Y., Barrett-Connor E., O'Hara M.W. et al. 2010. The association between prepregnancy obesity and screening positive for postpartum depression // *British J. Obstet. Gynaecol.* Vol. 117. No. 8. P. 1011–1018.
- Lanzi R.G., Bert S.C., Jacobs B.K. et al. 2009. Depression among a sample of first-time adolescent and adult mothers // *J. Child. Adolesc. Psychiatr. Nurs.* Vol. 22. No. 4. P. 194–202.
- Lavi-Avnon Y., Weller A., Finberg J.P. et al. 2008. The reward system and maternal behavior in an animal model of depression: a microdialysis study // *Psychopharmacol. (Berl)*. Vol. 196. No. 2. P. 281–291.
- Lee A., Clancy S., Fleming A.S. 2000. Mother rats bar-press for pups: effects of lesions of the mpoa and limbic sites on maternal behavior and operant responding for pup-reinforcement // *Behav. Brain. Res.* Vol. 108. No. 2. P. 215–231.
- Levant B. 2011. N-3 (omega-3) Fatty acids in postpartum depression: implications for prevention and treatment // *Depress. Res. Treat.* Vol. 2011. ID 467349. 16 p.
- Li M., Davidson P., Budin R. et al. 2004. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on maternal behavior in postpartum female rats // *Schizophr. Res.* Vol. 70. No. 1. P. 69–80.
- Micali N., Simonoff E., Treasure J. 2011. Pregnancy and post-partum depression and anxiety in a longitudinal general population cohort: the effect of eating disorders and past depression // *J. Affect. Disord.* Vol. 131. No. 1–3. P. 150–157.
- Miranda-Pavia C.M., Nasello A.G., Yim A.J. et al. 2002. Puerperal blockade of cholecystkinin (CCK1) receptors disrupts maternal behaviour in lactating rats // *J. Mol. Neurosci.* Vol. 18. No. 1–2. P. 97–104.
- Miranda-Paiva C.M., Ribeiro-Barbosa E.R., Canteras N.S. et al. 2003. A role for the periaqueductal grey in opioidergic inhibition of maternal behaviour // *Eur. J. Neurosci.* Vol. 18. No. 3. P. 667–674.
- Miszkurka M., Goulet L., Zunzunegui M.V. 2010. Contributions of immigration to depressive symptoms among pregnant women in Canada // *Can. J. Public Health*. Vol. 101. No. 5. P. 358–364.
- Miyake Y., Tanaka K., Sasaki S. 2011. Employment, income, and education and risk of postpartum depression: the Osaka maternal and child health study // *J. Affect. Disord.* Vol. 130. No. 1–2. P. 133–137.
- Mozes-Kolko E.L., Berga S.L., Kalro B. et al. 2009. Transdermal estradiol for postpartum depression: a promising treatment option // *Clin. Obstet. Gynecol.* Vol. 52. No. 3. P. 516–529.
- Numan M. 2007. Motivational systems and the neural circuitry of maternal behavior in the rat // *Dev. Psychobiol.* Vol. 49. No. 1. P. 12–21.
- Numan M., Insel T.R. 2003. *The neurobiology of parental behavior*. New York: Springer. 418 p.
- Numan M., Rosenblatt J.S., Komisaruk B.R. 1977. Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat // *J. Comp. Physiol. Psychol.* Vol. 91. No. 1. P. 146–164.
- Nyqvist K.H., Anderson G.C., Bergman N. et al. 2010. State of the art and recommendations. Kangaroo mother care: application in a high-tech environment // *Breastfeed. Rev.* Vol. 18. No. 3. P. 21–28.
- Pereira M., Morrell J.I. 2009. The changing role of the medial preoptic area in the regulation of maternal behavior across the postpartum period: facilitation followed by inhibition // *Behav. Brain. Res.* Vol. 205. No. 1. P. 238–248.
- Pinheiro K.A., Pinheiro R.T., Silva R.A. et al. Chronicity and severity of maternal postpartum depression and infant sleep disorders: a population-based cohort study in southern Brazil // *Infant. Behav. Dev.* 2011. Vol. 34. No. 2. P. 371–373.
- Robertson E., Grace S., Wallington T. et al. 2004. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature // *General Hospital Psychiatry*. Vol. 26. No. 4. P. 289–295.
- Ryan D., Milis L., Misri N. 2005. Depression during pregnancy // *Can. Fam. Physician*. Vol. 51. P. 1087–1093.

- Sarkisova K.Y., Kuznetsova G.D., Kulikov M.A. et al. 2010. Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms // *Epilepsia*. Vol. 51. No. 1. P. 146–160.
- Stein A., Artech A., Lehtonen A. et al. 2010. Interpretation of infant facial expression in the context of maternal postnatal depression // *Infant Behav. Dev.* Vol. 33. No. 3. P. 273–278.
- Stern J.M., Keer S.E. 1999. Maternal motivation of lactating rats is disrupted by low dosages of haloperidol // *Behav. Brain. Res.* Vol. 99. No. 2. P. 231–239.
- Stevens L.M. 2010. Postpartum depression // *JAMA*. Vol. 304. No. 15. P. 1736.
- Stoffel E.C., Craft R.M. 2004. Ovarian hormone withdrawal-induced „depression“ in female rats // *Physiol. Behav.* Vol. 83. No. 3. P. 505–513.
- Stolzenberg D.S., Zhang K.Y., Luskin K. et al. 2009. A single injection of 17beta-estradiol at the time of pup presentation promotes the onset of maternal behavior in pregnancy-terminated rats // *Horm. Behav.* Vol. 56. No. 1. P. 121–127.
- Tompson M.C., Pierre C.B., Boger K.D. et al. 2010. Maternal depression, maternal expressed emotion, and youth psychopathology // *J. Abnorm. Child. Psychol.* Vol. 38. No. 1. P. 105–117.
- Weaver I.C.G., Meaney M.J., Szyf M. 2006. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. Vol. 103. No. 9. P. 3480–3485.
- Whalley L.J., Blain P.J., Prime J.K. 1981. Haloperidol secreted in breast milk // *Brit. Med. J.* Vol. 282. No. 6278. P. 1746–1747.
- Wieck A., Davies R.A., Hirst A.D. et al. 2003. Menstrual cycle effects on hypothalamic dopamine receptor function in women with a history of puerperal bipolar disorder // *J. Psychopharmacol.* Vol. 17. No. 2. P. 204–209.
- Wisner K.L., Mozes-Kolko E.L., Sit D.K.Y. 2009. Postpartum depression: a disorder in search of a definition // *Arch. Womens Ment. Health*. Vol. 13. P. 37–40.
- Xiong X., Harville E.W., Mattison D.R. et al. 2010. Hurricane Katrina experience and the risk of post-traumatic stress disorder and depression among pregnant women // *Am. J. Disaster Med.* Vol. 5. No. 3. P. 181–187.

Экзорфины: возможное биологическое и клиническое значение

Хотя с опиоидной системой мозга чаще всего ассоциируется анальгезия и формирование наркотической зависимости, она регулирует в ЦНС существенно более обширный круг функций: двигательную активность, тревожность, эмоциональные проявления, материнско-детское взаимодействие, нейроэндокринные и вегетативные процессы. Большинство влияний опиоидной системы развивается через специфические рецепторы мю- и дельта-типов; основным механизмом реализации эффектов является пресинаптическое торможение экзоцитоза других медиаторов — моноаминов, ацетилахолина, аминокислот (Беспалов, Звартау, 2000; Ford et al., 2006; Britt, McGehee, 2008). Эндогенные лиганды опиоидных рецепторов представлены эндоморфинами (мю-селективны), энкефалинами и эндорфинами (связываются с рецепторами мю- и дельта-типов), динорфинами (более высокое сродство к каппа-рецепторам). Несмотря на разную рецепторную специфичность, все перечисленные соединения являются пептидами и содержат на N-конце тирозин, а в 3-м либо 4-м положении — фенилаланин. Это объясняется высокой степенью гомологии генов, кодирующих места связывания мю-, дельта- и каппа-типов. Молекулы таких веществ, как морфин и кодеин, не будучи пептидами, обладают конформацией, повторяющей все основные свойства энкефалинов, эндорфинов и эндоморфинов (Сергеев и др., 1999; Болдырев и др., 2009).

Эндогенные опиоидные пептиды (за исключением относительно недавно описанных эндоморфинов) мало устойчивы к протеолизу, что делает практически невозможным их прямое клиническое применение. Для создания на основе энкефалинов и эндорфинов лекарственных препаратов необходимо придавать их молекулам дополнительную стабильность, например, путем введения в первичную структуру d-аминокислот (как это произошло в случае даларгина).

В 1979 г. появилось первое сообщение о том, что опиоидные пептиды обнаруживаются в гидролизатах пищевых белков (Zioudrou et al., 1979).

В связи с «внешним» (по отношению к организму) происхождением эти пептиды были названы экзорфинами. Как правило, экзорфины обладают устойчивостью к протеолизу, что в ходе пищеварения не только приводит к их вырезанию из белков-предшественников, но также позволяет проникать из полости кишечника в кровь и проходить через гемато-энцефалический барьер. В представленной работе дана краткая характеристика основным группам экзорфинов растительного (фрагменты глютен, Рубиско и конглицинина) и животного (фрагменты казеинов и гемоглобина) происхождения. Имеющаяся в настоящее время информация позволяет утверждать, что присутствие экзорфинов в молекулах белков не случайно и является результатом определенных эволюционных процессов. Иными словами, экзорфинам присущи вполне конкретные биологические и физиологические функции. Данный факт важно учитывать, если мы хотим получить действительно полное представление о том, как питание влияет на организм человека и, в том числе, работу нервной системы. Особенно это справедливо по отношению к раннему постнатальному периоду, когда материнское молоко является единственным значимым источником нутриентов, а большинство барьеров организма еще не до конца сформировано.

Экзорфины растительного происхождения

Первым анализу на опиоидную активность был подвергнут гидролизат глютена пшеницы (глютены, как известно, составляют около трети белков многих злаков). В результате были выделены четыре пептида, названные экзорфинами А4, А5, В4 и В5 (см. таблицу) (Fukudome, Yoshikawa, 1992). Было показано, что они налоксон-зависимо ослабляют вызванные электрической стимуляцией сокращения семявыносящего протока мыши и, следовательно, дельта-селективны (Zioudrou et al., 1979). Под влиянием экзорфинов происходит ингибирование аденилатциклазы, а пероральное введение гидролизата глютена увеличивает время прохождения пищи через кишечник (Schusdziarra et al., 1981). В случае экзорфина А5 выявлена способность ослаблять стресс-вызванную анальгезию и оказывать анксиолитическое действие в дозах 100 и 300 мг/кг при пероральном введении мышам (Takahashi et al., 2000).

Экзорфины А4, А5, В4 и В5 получены пепсиновым перевариванием и не найдены при действии на глютен других гастроинтестинальных ферментов. Вместе с тем, эти пептиды обнаружены в продуктах гидролиза глюте-

на протеазами, выделенными из грибов рода *Aspergillus* и сенной палочки *Bacillus subtilis*. Соответственно, в кишечнике высвобождение экзорфинов может происходить благодаря совместным действиям пепсина и протеаз микроорганизмов (Fukudome, Yoshikawa, 1992; Fukudome et al., 1997).

Еще один опиоидный фрагмент был получен пепсин-трипсин-химотрипсиновым расщеплением глютена и назван экзорфином С. Это соединение также обладает дельта-селективностью (Fukudome et al., 1993). В дальнейшем были синтезированы аналоги экзорфина С, у которых производилась замена аминокислоты в 3-м положении. Показано, что пептид сохраняет опиоидные свойства, если в 3-ю позицию занимает не только ароматический (фенилаланин, триптофан), но и алифатический (аланин, лейцин, изолейцин, валин) остаток. Отметим также относительно высокую устойчивость большинства глютеиновых экзорфинов к протеолизу, что обуславливается присутствием в их молекулах пролина, затрудняющего отщепление тирозина.

Другой группой экзорфинов растительного происхождения являются рубисколины (Yang et al., 2001). Рубиско (D-рибулозо-1,5-бисфосфат карбоксилаза/оксигеназа) — ключевой фермент, обеспечивающий фиксацию углекислого газа в процессе фотосинтеза. В зеленых листьях его содержание достигает 50% от общего количества белка, что позволяет Рубиско в значимых количествах попадать в организм вместе с пищей (салат, шпинат, шавель и др.). Опиоидный участок находится в большой субъединице фермента, степень гомологии которой у разных видов растений очень высока. При протеолизе Рубиско образуются два основных фрагмента с опиоидными свойствами — рубисколин-5 и рубисколин-6. Показано, что они являются преимущественными агонистами дельта-рецепторов и относительно слабыми мю-агонистами (Yang et al., 2001).

Фрагменты Рубиско обладают антиноцицептивным действием, типичным для опиоидов. Рубисколин-5 и рубисколин-6 индуцируют снижение болевой чувствительности при пероральном введении мышам (первый — в дозе 300 мг/кг, второй — в дозе 100 мг/кг). Аналоги, лишенные пролина, такой способностью не обладают. Показано также, что внутрибрюшинное (10 мг/кг) и пероральное (100 мг/кг) введение рубисколина-6 оказывает на мышью анксиолитическое действие (Hirata et al., 2007). Эффекты пептида блокируются предварительным применением дельта-антагониста налтриндола, а также D1-антагониста SCH23390.

Относительно недавно была описана еще одна группа растительных экзорфинов — фрагменты бета-субъединицы главного белка семян сои

конглицинина (Ohinata et al., 2007). Они получили название сойморфины (см. таблицу). Опыты на подвздошной кишке морской свинки показали, что сойморфины относительно мю-селективны. Удлиненный с N-конца Ala-сойморфин-5 обладает меньшей опиоидной активностью, чем сойморфин-5. Обнаружено, что Ala-сойморфин-5 в ходе естественного пищеварения вырезается из белка-предшественника панкреатической эластазы. Далее под действием лейцин-аминопептидазы Ala-сойморфин-5 в значимом количестве превращается в сойморфин-5.

Сойморфины обладают более высокой, чем другие растительные экзорфины, анксиолитической активностью. При внутрибрюшинном введении в дозе 3 мг/кг они увеличивают время, проведенное экспериментальными животными на открытых рукавах крестообразного приподнятого лабиринта. При пероральном введении фрагменты конглицинина действуют аналогичным образом; минимальные эффективные дозы сойморфина-5 и сойморфина-6 в этом случае составили 10 мг/кг (Ohinata et al., 2007).

Каково биологическое значение экзорфинов растительного происхождения? По-видимому, присутствие опиоидных фрагментов в белках семян и листьев является попыткой защититься от травоядных. Действительно, в ходе эволюции растений сформировались защитные лиганды, обладающие сродством к различным типам рецепторов животных и нарушающие многие функции их организма. В случае опиоидной системы такими соединениями, по-видимому, являются не только мю-агонисты морфин и кодеин, но также экзорфины.

Наиболее вероятной гипотеза о защитной роли растительных экзорфинов выглядит в случае рубисколинов (особенно если учесть, что Рубиско по своему происхождению гораздо старше, чем белки семян). Судя по всему, рубисколины возникли на Земле даже раньше, чем опиоидные рецепторы сухопутных позвоночных и их эндогенные лиганды. В начальный период выхода жизни на сушу основной группой травоядных были членистоногие, и формирование растительных экзорфинов происходило, в первую очередь, с учетом физиологии их организма. Интересно, что показана более высокая чувствительность таракана *Periplaneta americana* к введению рубисколинов по сравнению не только с казоморфинами и эндорфинами, но даже с морфином (тестировалось ослабление под действием препаратов защитной реакции, возникающей у насекомых в ответ на повышение температуры окружающей среды) (Грицай и др., 2009).

Растительные экзорфины способны при пероральном применении влиять на поведение млекопитающих (лабораторных крыс и мышей). Однако эти влияния трудно назвать негативными, защитными; они, как правило, носят адаптогенную анксиолитическую направленность. Дело, по-видимому, в том, что в случае млекопитающих опиоидные фрагменты растительных белков «попадают в цель», которой нет у членистоногих и которая рассчитана на совершенно иные воздействия — регуляторные эффекты экзорфинов животного происхождения (прежде всего, казоморфинов).

Таблица. Первичная структура ряда эндогенных опиоидных пептидов, а также экзорфинов растительного и животного происхождения.

Пояснения см. в тексте.

Название	Первичная структура
Эндоморфин-1	Tyr-Pro-Trp-Phe-NH ₂
Эндоморфин-2	Tyr-Pro-Phe-Phe-NH ₂
Мет-энкефалин	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Экзорфин А4	Gly-Tyr-Tyr-Pro
Экзорфин А5	Gly-Tyr-Tyr-Pro-Thr
Экзорфин В4	Tyr-Gly-Gly-Trp
Экзорфин В5	Tyr-Gly-Gly-Trp-Leu
Экзорфин С	Tyr-Pro-Ile-Ser-Leu
Рубисколин-5	Tyr-Pro-Leu-Asp-Leu
Рубисколин-6	Tyr-Pro-Leu-Asp-Leu-Phe
Сойморфин-5	Tyr-Pro-Phe-Val-Val
Ала-сойморфин-5	Ala-Tyr-Pro-Phe-Val-Val
Сойморфин-6	Tyr-Pro-Phe-Val-Val-Asn
Геморфин-4	Tyr-Pro-Trp-Thr
LVV-геморфин-4	Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr
Геморфин-7	Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe
VV-геморфин-7	Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe
LVV-геморфин-7	Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe
Бета-казоморфин-7 (молоко коровы)	Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile
Бета-казоморфин-7 (женское молоко)	Tyr-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile
Бета-казоморфин-7 (морская свинка)	Tyr-Pro-Phe-Arg-Arg-Trp-Tyr

Экзорфины животного происхождения

Начнем этот раздел с описания геморфинов, имеющих высокую степень сходства не только с эндоморфинами, но и с ангиотензином IV. Первый из геморфинов (геморфин-4) был идентифицирован при теоретическом анализе бета-цепи гемоглобинов (Brantl et al., 1986). В дальнейшем он и его удлинённые с С- и N-концов аналоги были обнаружены в плазме крови человека, экстрактах мозга быка, ликворе больных с цереброваскулярным кровоотечением (Glamsta et al., 1992; Karelín et al., 1994). Чаще всего описывается присутствие в различных тканях LVV-геморфина-7 и VV-геморфина-7 (Yatskin et al., 1998). Образование геморфинов в организме происходит, прежде всего, за счет активности макрофагов (Zhao et al., 1997).

Все геморфины обладают высоким сродством к опиоидным рецепторам мю-типа (Liebmann et al., 1989; Szikra et al., 2001). Их физиологическую роль в организме связывают, в первую очередь, с ингибирующим влиянием на воспалительные процессы в зоне повреждения и гематомы. Обнаружено, что геморфин-7 налоксон-зависимым образом ослабляет острые воспалительные ответы, вызываемые электростимуляцией периферических нервов, а также введением вещества Р (Sanderson et al., 1998).

Серьезное внимание привлекает способность геморфинов взаимодействовать с системой ангиотензинов. Показано, что геморфины могут инактивировать ангиотензин-превращающий фермент (Zhao, Piot, 1997). Для LVV-геморфина-7 выявлено связывание с рецепторами ангиотензина IV в ЦНС (Lee et al., 2001). Поведенческие эффекты центрально вводимых LVV-геморфина-7 и ангиотензина IV (Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) сходны и состоят в стимуляции памяти у нормальных животных и крыс, которым предварительно (как амнестический агент) вводился скополамин. Удаление с N-конца молекулы LVV-геморфина-7 трех аминокислот резко снижает аффинность к рецепторам ангиотензина IV (Albiston et al., 2004).

Интересны также последствия центрального введения LVV-геморфина-4 — пептида, исходно названного спинорфином. Он оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие, снимает вызванную ноцицептином аллодинию, ингибирует сокращения гладкой мускулатуры. Эффекты спинорфина во многом обусловлены тем, что пептид частично ингибирует энкефалиназы, аминокептидазы и дипептидил-аминопептидазу III (Honda et al., 2001).

Наиболее изученной группой экзорфинов животного происхождения являются казоморфины. Показано, что в результате переваривания молекул альфа-, бета- и каппа-казеинов могут образовываться десятки фрагментов, проявляющих нейротропную, иммуномодулирующую, антигипертензивную и другие виды активности (Lemieux, Amiot, 1990; Meisel, 1997). Многие из них, благодаря эволюционному родству казеинов с коллагенами, обогащены остатками пролина, что обуславливает высокую устойчивость к ферментативной деградации. Наибольшей опиоидной активностью в ряду фрагментов казеинов обладают бета-казоморфины — участки бета-казеинов, отличающиеся выраженным сродством к рецепторам мю-типа (см. таблицу) (Teschmacher et al., 1997).

В случае бета-казоморфинов наиболее очевидно, что первичная структура экзорфинов не просто случайно совпадает с присущей эндорфинам, но является результатом адаптивного эволюционного процесса. Уже достаточно давно высказана гипотеза о способности бета-казоморфинов регулировать деятельность и созревание различных систем организма новорожденных, питающихся материнским молоком (Umbach et al., 1985; Meisel, 1997). Показано, что в разные фазы лактации в женском молоке количество бета-казоморфинов может варьировать; пик их концентрации приходится на период молозива. Ко второму месяцу лактации содержание бета-казоморфинов в женском молоке стабилизируется и слабо меняется в течение дальнейшего вскармливания (Jarmolowska et al., 2007).

Здесь не приводится детальное описание физиологической активности бета-казоморфинов, поскольку этот вопрос рассмотрен в целом ряде наших работ и недавно опубликованной монографии (Дубынин и др., 2004; Дубынин, Каменский, 2010). Следует, тем не менее, отметить, что бета-казоморфины трудно назвать высоко активными опиоидными соединениями. Так, анальгетически эффективная при внутрибрюшинной инъекции крысам доза бета-казоморфина-7 молока коровы составляет 20 мг/кг, что почти на порядок выше, чем в случае морфина. Вместе с тем, проявляющие анксиолитическое действие дозы гептапептида ниже — 1–5 мг/кг. Такие количества уже вполне сопоставимы с «порциями» бета-казоморфинов, потребляемыми, например, новорожденным ребенком. Съедая в сутки около 2 г казеинов (500–700 мл молока), он тем самым вводит в свой организм не менее 20–25 мг фрагментов с потенциально опиоидными свойствами.

Обнаруженное в целом ряде экспериментов анксиолитическое и антидепрессантное влияние системно вводимого бета-казоморфина-7 ти-

пично для преимущественных мю-агонистов. Кроме того, на фоне применения гептапептида любая экспериментальная ситуация воспринимается животными как менее стрессогенная, что приводит к улучшению обучения с положительным (пищевым) подкреплением (Дубынин и др., 2004; Дубынин, Каменский, 2010).

При исследовании поведения детенышей крыс показано, что различные функциональные блоки ЦНС приобретают чувствительность к влиянию бета-казоморфинов в разное время. Анальгетическое действие бета-казоморфина-7 можно зарегистрировать уже в возрасте 14 дней; анксиолитические эффекты — с 28 дней; ослабление выраженности депрессивных проявлений — с 35 дней (Дубынин и др., 2004). Особый интерес представляет влияние бета-казоморфина-7 на «детское», зависимое от матери поведение. Показано, что пептид вызывает рост стремления новорожденного находиться в контакте с самкой, причем эффект усиливается в ходе второй декады жизни. Следовательно, нервные центры, регулирующие «детское» поведение, обладают ранней и высокой чувствительностью к действию опиоидных пептидов пищевого происхождения (Дубынин, Каменский, 2010).

Последствия потребления новорожденными некоторого избытка бета-казоморфинов моделировались и изучались в сериях с их хроническим внутрибрюшинным введением детенышам крыс. Введение осуществляли в 1–14-й, 10–23-й либо 21–34-й дни жизни (доза 1 мг/кг/сутки). В результате были зарегистрированы эффекты, в целом аналогичные последствиям острого введения: у животных опытных групп наблюдалось снижение тревожности, рост исследовательской активности, ускорение выработки пищедобывательных навыков. Эффекты пептидов не ослабевали в течение длительного периода наблюдений (несколько недель и месяцев после последней инъекции), что может служить доказательством влияния бета-казоморфинов на процессы созревания нервной системы новорожденных. Наиболее вероятные механизмы такого влияния, по-видимому, носят нейротрофический характер. При этом можно допустить прямое действие бета-казоморфинов (как факторов роста) на становление различных нейромедиаторных систем и/или принять, что пептиды изменяют эффекты «истинных» факторов роста нервов, управляющих развитием мозга (Sakaguchi et al., 1998, 1999; Zagon et al., 2000).

Хотя полученные данные указывают на способность бета-казоморфинов регулировать процессы созревания мозга новорожденных, конкретные механизмы такого влияния остаются пока не извест-

ными. Судя по всему, наиболее чувствительным к хроническому действию опиоидов является онтогенез моноаминергических систем мозга (Vathy et al., 1995; Robinson et al., 1997). Ряд фактов позволяет говорить об увеличении при повторных инъекциях бета-казоморфина-7 плотности серотонинергических проекций в коре больших полушарий (Дубынин, Каменский, 2010).

В особых сериях опытов исследовано влияние бета-казоморфинов на выраженность материнского поведения кормящих самок крыс. Показано, что их введение снижает уровень родительской мотивации (эффект, характерный и для других опиоидов). Действие бета-казоморфина-7 было налоксон-зависимым; укороченные с N-конца аналоги обладали значительно менее выраженной активностью. Полученные результаты свидетельствуют в пользу представлений о возможном вкладе опиоидных фрагментов казеинов, образуемых молочной железой лактирующей самки, в развитие нарушений материнского поведения (Renlund et al., 1993). Вместе с тем, бета-казоморфины могут рассматриваться и как факторы, в норме ограничивающие избыточные проявления родительской мотивации (Дубынин, Каменский, 2010).

Возможное клиническое значение бета-казоморфинов и других экзорфинов

В литературе сосуществуют две противоположные точки зрения на физиологическое и клиническое значение бета-казоморфинов. Ряд исследователей считает их патогенетическими факторами, способными привести к серьезным нарушениям в работе организма новорожденных и кормящих матерей. Другими учеными развивается представление о желательности и даже необходимости присутствия бета-казоморфинов в пище. При этом опиоидные фрагменты бета-казеинов рассматриваются в качестве соединений, регулирующих активность ряда органов (например, кишечника) и оказывающих нейромодуляторное действие, на фоне которого завершается созревание мозга детенышей.

Наличие определенных данных по связи бета-казоморфинов с аутизмом, диабетом, рядом сердечно-сосудистых изменений привело EFSA (Европейское Агентство по стандартам пищевых продуктов — European Food Safety Authority) к необходимости специального рассмотрения этого вопроса. Соответствующий отчет, находящийся в свободном доступе на сайте Агенства, завершается заключением об отсутствии четкой на-

точной информации, подтверждающей участие бета-казоморфинов и сходных с ними пептидов в развитии перечисленных патологий (EFSA Scientific Reports, 2009).

Иначе, казалось бы, и быть не может: если эволюция млекопитающих привела к возникновению внутри казеинов опиоидных участков, то вряд ли эти участки заведомо вредны. Тем не менее, не исключено, что бета-казоморфины все-таки способны при определенных условиях быть патогенетическими факторами. К таким условиям относятся гиперактивность и/или гиперчувствительность эндогенной опиоидной системы, нарушения переваривания и всасывания пептидных фрагментов в желудочно-кишечном тракте, снижение активности эндогенных пролин-специфических пептидаз (Михеева и др., 2009; Соколов и др., 2009).

В норме, несмотря на это, гораздо более вероятной представляется позитивная адаптогенная роль бета-казоморфинов. Анализ первичной структуры казеинов показывает, что бета-казоморфины есть в коровьем и женском молоке (Brantl, 1984; Pasi et al., 1993), и их в явном виде нет в молоке крысы, мыши, кролика. Иными словами, бета-казоморфины характерны для молока «выводковых» млекопитающих, рождающих детенышей с открытыми глазами, развитым слухом, относительно зрелыми двигательными системами (среди грызунов — морские свинки) (Hall et al., 1984). В случае таких детенышей адаптивный смысл смягчения стрессогенного влияния окружающей среды, настройки нервной системы на более «экстравертный» уровень функционирования, а также увеличение стремления к контакту с матерью совершенно очевиден.

По нашему мнению, бета-казоморфины — весьма и весьма важный компонент питания новорожденных. Не исключено, что при их отсутствии (дефиците) в условиях искусственного вскармливания могут наблюдаться негативные изменения состояния ребенка (в том числе отставленные, имеющие форму стабильного увеличения тревожности и депрессивных проявлений). Можно также предполагать, что при недостатке торможения в ЦНС (врожденные отклонения, родовые травмы, повышенное внутричерепное давление и т.п.) будет полезен дополнительный прием бета-казоморфинов — даже в случае полноценного питания материнским молоком. С большой вероятностью бета-казоморфины способны обеспечить некоторое снижение тревожности и защиту от психологических последствий стрессов и у взрослых. Источником соответствующих пищевых добавок при этом могут стать, например, гидролизаты природных казеинов.

Еще раз подчеркнем, что важно разграничивать последствия разового и хронического приема бета-казоморфинов. В первом случае наблюдается кратковременное усиление зависимости от матери, анксиолитические и антидепрессантные эффекты; во втором — нейротрофические перестройки, влекущие за собой отставленные адаптогенные изменения поведения. В целом негативное влияние бета-казоморфинов на новорожденных логично рассматривать лишь как фактор, которые может способствовать развитию определенных патологий (в их числе, по-видимому, аутизм), но ни в коей мере единолично не определяет появление заболевания. С другой стороны, онтогенез мозга человека (так же, как, например, копытных) эволюционно предполагает получение с материнским молоком экзогенной опиоидной «поддержки». С учетом этого отрицательные последствия отсутствия (подчеркнем: именно отсутствия) бета-казоморфинов в питании новорожденных постепенно осознаются медиками и физиологами как особая и весьма значимая проблема.

Иная картина наблюдается в случае кормящих матерей, когда действительно можно говорить о серьезной патогенетической роли бета-казоморфинов. Материнский организм может подвергаться их действию во время выкармливания новорожденного. В этом случае бета-казеины, образовавшись в молочной железе, способны здесь же деградировать на составляющие пептиды, которые затем переносятся в кровоток матери и проникают в ее ЦНС (Renlund et al., 1993). Подтверждением служат сообщения о присутствии бета-казоморфинов в ликворе здоровых кормящих женщин, а также (в особенно высокой концентрации) в ликворе женщин, страдающих послеродовой депрессией (Lindstrom et al., 1984; Nyberg et al., 1988). В целом патологическое ослабление материнской мотивации может быть связано с нарушением работы молочных желез (развитием аномальной протеолитической активности), а также с индивидуальной высокой чувствительностью опиоидной системы кормящей женщины к бета-казоморфинам.

Результаты наших исследований на животных указывают, что активизирующим влиянием на родительское поведение (в случае его ослабления под действием как бета-казоморфинов, так и других факторов) обладает антагонист опиоидных рецепторов налоксон. Следовательно, целесообразно изучение возможностей применения налоксона в ситуациях развития материнской депрессии и анализ перспектив соответствующего расширения сферы его практического использования.

Если теперь вернуться к растительным экзорфинам, то важно еще раз подчеркнуть, что представление о них, как факторах, возникших в целях защиты от поедания животными (прежде всего, членистоногими), не лишено правдоподобия. Приняв эту гипотезу, можно ожидать, что употребление соответствующих белков в пищу способно вызвать целый ряд негативных эффектов. Во всяком случае, в диетологии уже давно дискутируется проблема безглютеновых диет, причем не только по поводу целиакии, но и в связи с присутствием в составе молекул глютенов опиоидных фрагментов.

Растительные экзорфины, казалось бы, должны оказать свое защитное действие, нарушив те или иные функции мозга, в первую очередь, в случае детенышей (с их незрелыми системами протеолиза и слабыми барьерами организма). Однако случилось так, что первичная структура растительных экзорфинов в значительной мере совпала с последовательностью бета-казоморфинов — пептидов, уже рекрутированных на роль регуляторных факторов в организме млекопитающих. В итоге оказывается, что фрагменты глютенов, Рубиско, конглицининов «попадают в цель», предназначенную для опиоидных фрагментов бета-казеинов, вызывая, хотя и слабее, снижение тревожности и улучшение обучения с положительным подкреплением, усиление стремления к контакту с матерью. Характерно, что такие изменения обнаружены нами не только после однократного, но и после хронического введения экзорфина С и рубисколина-5 детенышам крыс.

В связи со сказанным можно упомянуть еще одну гипотезу. Австралийские экологи Wadley и Martin (1993) предположили, что экзорфины сыграли важную роль в истории и становлении человеческого общества (Wadley, Martin, 1993). По их мнению, экзорфины растительного (зернового) происхождения, а также бета-казоморфины буквально «ворвались» в жизнь *Homo sapiens* в эпоху неолита, когда происходило становление сельского хозяйства. Около 10 тысяч лет назад люди в разных частях света начали сажать семена зерновых культур и селиться вокруг полей, а также разводить скот для получения молока. Wadley и Martin предполагают, что экзорфины выполняли и продолжают выполнять роль при этом подкрепляющих факторов, которые: (1) поддерживают глютен-казеиновую структуру потребления белков основной частью населения; (2) оказывают на нас постоянное нейротропное действие, знак которого в целом можно оценить как позитивный (снижение тревожности и агрессивности). По нашему мнению, эту гипотезу вряд ли стоит полно-

стью принимать всерьез. Однако доля истины в ней есть. Так или иначе, экзорфины безусловно заслуживают того, чтобы их физиологическая активность продолжала изучаться, особенно в случае новорожденных.

Таким образом, работы с экзорфинами направлены на описание и анализ положения, в котором оказывается нервная система практически каждого ребенка, питающегося молоком с опиоид-содержащими казеинами, либо не получающего такого молока (и тогда, возможно, потребляющего экзорфины с несколько иной первичной структурой из других источников). Последняя ситуация, естественно, возникает при кормлении детей заменителями материнского молока. Не исключено, что было бы полезным добавление необходимой порции «правильных» экзорфинов в рацион не получающих бета-казоморфины новорожденных. В любом случае, само знание о возможных последствиях таких ситуаций полезно и позволяет внести важные штрихи в общую картину процессов, протекающих в нервной системе в раннем постнатальном периоде.

Список литературы

- Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. 2000. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб: Невский диалект. 297 с.
- Болдырев А.А., Ещенко Н.Д., Илюха В.А., Клявьярйнен Е.И. 2009. Нейрохимия. М.: Дрофа. 398 с.
- Грицай О.Б., Дубынин В.А., Беспалова Ж.Д., Пилипенко В.Э. 2009. Влияние ряда экзорфинов и эндорфинов на реакцию избегания таракана *Periplaneta americana*, возникающую в условиях повышенной температуры // Журн. эвол. физиол. и биохим. Т. 45. № 4. С. 391–397.
- Дубынин В.А., Ивлева Ю.А., Каменский А.А. 2004. Нейротропная активность опиоидных пептидов пищевого происхождения бета-казоморфинов // Усп. физиол. наук. Т. 35. № 1. С. 83–101.
- Дубынин В.А., Каменский А.А. 2010. Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения. М.: Т-во науч. изданий КМК. 306 с.
- Михеева И.Г., Кост Н.В., Корнеева Е.В., Курасова О.Б., Соколов О.Ю., Габаева М.В., Верещагина Т.Г. 2009. Влияние вида вскармливания на эндогенную опиоидную систему и психомоторное развитие детей первого года жизни // Вопр. детск. диетол. Т. 7. № 3. С. 5–11.
- Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.А. 1999. Рецепторы физиологически активных веществ. М.-Волгоград. 640 с.
- Соколов О.Ю., Кост Н.В., Андреева О.О., Корнеева Е.В., Курасова О.Б., Дадаев А.К., Золотарев Ю.А., Грачев С.А., Грачев В.В., Михеева И.Г. 2009. Иммуноферментный анализ содержания бычьего бета-казоморфина-7 в моче детей с аутизмом // IV Российский симпозиум «Белки и пептиды». Тез. докл. Казань. С. 221.

- Albiston A., Pederson E., Burns P., Purcell B., Wright J., Harding J., Mendelsohn F., Weisinger R., Chai S. 2004. Attenuation of scopolamine-induced learning deficits by LVV-hemorphin-7 in rats in the passive avoidance and water maze paradigms // *Behav. Brain Res.* Vol. 154. No. 1. P. 239–243.
- Brantl V. 1984. Novel opioid peptides derived from human beta-casein: human beta-casomorphins // *Eur. J. Pharmacol.* Vol. 106. No. 1. P. 213–214.
- Brantl V., Gramsch C., Lottspeich F., Mertz R., Jaeger K.H., Herz A. 1986. Novel opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins // *Eur. J. Pharmacol.* Vol. 125. No. 2. P. 309–310.
- Britt J.P., McGehee D.S. 2008. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* Vol. 28. No. 7. P. 1672–1681.
- Ford C.P., Mark G.P., Williams J.T. 2006. Properties and opioid inhibition of mesolimbic dopamine neurons vary according to target location // *J. Neurosci.* Vol. 26. No. 10. P. 2788–2797.
- Fukudome S., Jinsmaa Y., Matsukawa T., Sasaki R., Yoshikawa M. 1997. Release of opioid peptides, gluten exorphins by the action of pancreatic elastase // *FEBS Lett.* Vol. 412. No. 3. P. 475–479.
- Fukudome S., Yoshikawa M. 1993. A novel opioid peptide derived from wheat gluten // *FEBS Lett.* Vol. 316. No. 1. P. 17–19.
- Fukudome S., Yoshikawa M. 1992. Opioid peptides derived from wheat gluten: their isolation and characterization // *FEBS Lett.* Vol. 296. No. 1. P. 107–111.
- Glansta E.L., Meyerson B., Silberring J., Terenius L., Nyberg F. 1992. Isolation of a hemoglobin-derived opioid peptide from cerebrospinal fluid of patients with cerebrovascular bleedings // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 184. No. 2. P. 1060–1066.
- Hirata H., Sonoda S., Agui S., Yoshida M., Ohinata K., Yoshikawa M. 2007. Rubiscolin-6, a delta opioid peptide derived from spinach Rubisco, has anxiolytic effect via activating sigma(1) and dopamine D(1) receptors // *Peptides.* Vol. 28. No. 10. P. 1998–2003.
- Hall L., Laird J.E., Craig R.K. 1984. Nucleotide sequence determination of guinea-pig casein B mRNA reveals homology with bovine and rat alpha s1 caseins and conservation of the non-coding regions of the mRNA // *Biochem. J.* Vol. 222. No. 3. P. 561–570.
- Honda M., Okutsu H., Matsuura T., Miyagi T., Yamamoto Y., Hazato T., Ono H. 2001. Spinorphin, an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes, potentiates leu-enkephalin-induced anti-allodynic and antinociceptive effects in mice // *Jpn. J. Pharmacol.* Vol. 87. No. 4. P. 261–267.
- Jarmolowska B., Sidor K., Iwan M., Bielikowicz K., Kaczmarek M., Kostyra E., Kostyra H. 2007. Changes of beta-casomorphin content in human milk during lactation // *Peptides.* Vol. 28. No. 10. P. 1982–1986.
- Karelin A.A., Philippova M.M., Karelina E.V., Ivanov V.T. 1994. Isolation of endogenous hemorphin-related hemoglobin fragments from bovine brain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 202. No. 1. P. 410–415.
- Lee J., Chai S.Y., Mendelsohn F.A., Morris M.J., Allen A.M. 2001. Potentiation of cholinergic transmission in the rat hippocampus by angiotensin IV and LVV-hemorphin-7 // *Neuropharmacology.* Vol. 40. No. 4. P. 618–623.
- Lemieux L., Amiot J. 1990. High-performance liquid chromatography of casein hydrolysates phosphorylated and dephosphorylated. I. Peptide mapping. // *J. Chromatogr.* Vol. 2. No. 2. P. 299–321.
- Liebmann C., Schrader U., Brantl V. 1989. Opioid receptor affinities of the blood-derived tetrapeptides hemorphin and cytochrophin // *Eur. J. Pharmacol.* Vol. 166. No. 3. P. 523–526.
- Lindstrom L.H., Nyberg F., Terenius L., Bauer K., Besev G., Gunne L.M., Lyrenas S., Willdeck-Lund G., Lindberg B. 1984. CSF and plasma beta-casomorphin-like opioid peptides in postpartum psychosis // *Am. J. Psychiatry.* Vol. 141. No. 9. P. 1059–1066.
- Meisel H. 1997. Biochemical properties of regulatory peptides derived from milk proteins // *Biopolymers.* Vol. 43. No. 2. P. 119–128.
- Nyberg F., Lindstrom L.H., Terenius L. 1988. Reduced beta-casein levels in milk samples from patients with postpartum psychosis // *Psychiatry.* Vol. 23. No. 2. P. 115–122.
- Ohinata K., Agui S., Yoshikawa M. 2007. Soymorphins, novel mu opioid peptides derived from soy beta-conglycinin beta-subunit, have anxiolytic activities // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* Vol. 71. No. 10. P. 2618–2621.
- Pasi A., Mahler H., Linsel N., Bernasconi C., Messiha F.S. 1993. beta-Casomorphin-immunoreactivity in the brain stem of the human infant // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* Vol. 80. No. 3. P. 305–322.
- Renlund S., Erlandsson I., Hellman U., Silberring J., Wernstedt C., Lindstrom L., Nyberg F. 1993. Micropurification and amino acid sequence of beta-casomorphin-8 in milk from a woman with postpartum psychosis // *Peptides.* Vol. 14. No. 6. P. 1125–1132.
- Review of potential health impact of beta-casomorphins and related peptides. 2009. // *EFSA Scientific Reports.* Vol. 231. P. 1–107.
- Robinson S.E., Maher J.R., Wallace M.J., Kunko P.M. 1997. Perinatal methadone exposure affects dopamine, norepinephrine, and serotonin in the weanling rat // *Neurotoxicol. Teratol.* Vol. 19. No. 4. P. 295–303.
- Sakaguchi M., Fujimori T., Satoh T., Satoh M., Takeuchi M., Matsumura E. 1999. Effects of opioids on neuronal survival in culture of embryonic chick dorsal root ganglion neurons // *Neurosci. Lett.* Vol. 262. No. 1. P. 17–20.
- Sakaguchi M., Murayama K., Yabe K., Satoh M., Takeuchi M., Matsumura E. 1998. Beta-casomorphin-5 stimulates neurite outgrowth in a mouse neuroblastoma cell line (Neuro-2a) // *Neurosci. Lett.* Vol. 251. No. 2. P. 97–100.
- Sanderson K., Nyberg F., Khalil Z. 1998. Modulation of peripheral inflammation by locally administered hemorphin-7 // *Inflamm. Res.* Vol. 47. No. 2. P. 49–55.
- Schusdzarra V., Henrichs I., Holland A., Klier M., Pfeiffer E.F. 1981. Evidence for an effect of exorphins on plasma insulin and glucagon levels in dogs // *Diabetes.* Vol. 30. No. 4. P. 362–364.

- Szikra J., Benyhe S., Orosz G., Darula Z., Piot J.M., Fruitier I., Monory K., Hanoune J., Borsodi A. 2001. Radioligand binding properties of VV-hemorphin 7, an atypical opioid peptide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 281. No. 3. P. 670–677.
- Takahashi M., Fukunaga H., Kaneto H., Fukudome S., Yoshikawa M. 2000. Behavioral and pharmacological studies on gluten exorphin A5, a newly isolated bioactive food protein fragment, in mice // *Jpn. J. Pharmacol.* Vol. 84. No. 3. P. 259–265.
- Teschemacher H., Koch G., Brantl V. 1997. Milk protein-derived opioid receptor ligands // *Biopolymers.* Vol. 43. No. 2. P. 99–117.
- Umbach M., Teschemacher H., Praetorius K., Hirschhauser R., Bostedt H. 1985. Demonstration of a beta-casomorphin immunoreactive material in the plasma of newborn calves after milk intake // *Regul. Pept.* Vol. 7. No. 2. P. 223–230.
- Vathy I., Rimanoczy A., Eaton R.C., Katay L. 1995. Sex dimorphic alterations in postnatal brain catecholamines after gestational morphine // *Brain Res. Bull.* Vol. 36. No. 2. P. 185–193.
- Wadley G., Martin A. 1993. The origins of agriculture: a biological perspective and new hypothesis // *Austral. Biologist.* Vol. 6. No. 1. P. 96–105.
- Yang S., Yunden J., Sonoda S., Doyama N., Lipkowski A.W., Kawamura Y., Yoshikawa M. 2001. Rubiscolin, a delta selective opioid peptide derived from plant Rubisco // *FEBS Lett.* Vol. 509. No. 2. P. 213–217.
- Yatskin O.N., Philippova M.M., Blishchenko E.Yu., Karelin A.A., Ivanov V.T. 1998. LVV- and VV-hemorphins: comparative levels in rat tissues // *FEBS Lett.* Vol. 428. No. 3. P. 286–290.
- Zagon I.S., Verderame M.F., Allen S.S., McLaughlin P.J. 2000. Cloning, sequencing, chromosomal location, and function of cDNAs encoding an opioid growth factor receptor (OGFr) in humans // *Brain Res.* Vol. 856. No. 1–2. P. 75–83.
- Zhao Q., Piot J.M. 1997. Investigation of inhibition angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and opioid activity of two hemorphins, LVV-hemorphin-5 and VV-hemorphin-5, isolated from a defined peptic hydrolysate of bovine hemoglobin // *Neuropeptides.* Vol. 31. No. 2. p. 147–153.
- Zhao Q., Garreau I., Sannier F., Piot J.M. 1997. Opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins // *Biopolymers.* Vol. 43. No. 2. P. 75–98.
- Zioudrou C., Streaty R.A., Klee W.A. 1979. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins // *J. Biol. Chem.* Vol. 254. No. 7. P. 2446–2449.

Разнообразие врожденных форм поведения. Система потребностей мотиваций, эмоций

Врожденные формы поведения (в том числе безусловные рефлексы и инстинкты) выработались в процессе эволюции как результат приспособления к определенным, относительно постоянным условиям среды. Они наделяют особь комплексом поведенческих программ, готовых к употреблению при первой необходимости. Их роль в поведении доминирует в случае животных с коротким временем жизни (в первую очередь, беспозвоночные). Например, самка дорожных помпиллов (одного из видов одиночных ос) появляется из куколки весной и живет только несколько недель. За это время она должна успеть встретиться с самцом, поймать добычу (паука), выкопать норку, затащить паука в норку, отложить яйцо, запечатать норку — и так несколько раз. Соответственно, оса выходит из куколки уже «взрослой», и сразу же готова к выполнению своей деятельности. Это не значит, что помпила не способна к обучению. Например, она может и должна запоминать место расположения своей норки, что требует формирования соответствующего условного рефлекса.

У высокоорганизованных позвоночных животных ситуация существенно иная. Например, волчонок рождается слепым и совершенно беспомощным. Конечно, при рождении у него присутствует ряд безусловных рефлексов, но их явно недостаточно для полноценной жизни. По мере роста происходит процесс интенсивного обучения, в результате чего волчонок становится готов к самостоятельному существованию.

Изучением жизни и поведения особи в естественной для нее среде занимается наука этология. Пожалуй, наиболее сложной задачей, решаемой ею, является взаимодействие врожденных и приобретенных компонентов поведения. Действительно, по ходу жизни на инстинктивную деятельность животного накладываются дополнительно образовавшиеся условные рефлексы, и поскольку у разных особей они отличаются, то и конечные проявления инстинктов, преследуя общую цель, также мо-

гут несколько отличаться у разных представителей одного вида. Например птицы, обитающие в разных местностях, могут использовать при постройке гнезда разные материалы. Ведущая роль в создании этологии как самостоятельной науки принадлежит австрийскому ученому К. Лоренцу и голландскому ученому Н. Тинбергену.

Физиология ВНД, со своей стороны, изучает поведение животных в строго контролируемых лабораторных условиях. Конечно, это поведение проще, чем в реальной жизненной среде. Но именно такое упрощение (например, до уровня исследования «поведения» слюнной железы) позволяет анализировать механизмы деятельности мозга, которые в противном случае могли оказаться замаскированы вариативностью индивидуальных реакций.

Разнообразие программ поведения предполагает и разнообразие способов их подразделения на типы. В качестве примера мы приведем классификацию, которая была предложена академиком П.В. Симоновым и достаточно полно учитывает все основные варианты врожденных реакций.

Симонов предложил выделить три группы врожденных форм поведения — витальные, зоосоциальные и саморазвития, различающиеся по особенностям взаимодействия с окружающей средой и другими особями своего вида. *Витальные* рефлексы можно определить как направленные на сохранение самой жизни индивидуума. Соответственно, они отвечают двум условиям: во-первых, невыполнение того или иного рефлекса из этой группы ведет к гибели особи (в некоторых случаях — быстрой; в некоторых — отставленной на значительное время); во-вторых, реализация витального рефлекса не требует участия другой особи того же вида. К *зоосоциальным* (иначе, ролевым) рефлексам отнесены те варианты врожденного поведения, которые возникают при взаимодействии с другими особями своего вида. Сложнее всего определяются рефлексы *саморазвития*. Симонов предлагает отнести в эту группу реакции, не связанные с адаптацией к наличной ситуации, а как бы «обращенные к будущему». Если наблюдать за реализацией такого рефлекса, тот он нередко выглядит как бессмысленный поведенческий акт. Однако это не так, и у протекающей реакции имеется биологическое значение, которое становится очевидным спустя некоторое время (через несколько секунд, часов, суток, недель — в зависимости от типа рефлекса).

Наиболее изученным вариантом витальных врожденных реакций являются *пищевые* и *питьевые* безусловные рефлексы. В качестве стимулов, запускающих их (иначе — в качестве подкрепления) выступают, прежде всего, пища и вода. При этом можно зарегистрировать большое количество рефлекторных реакций, возникающих на разных уровнях ЦНС. Уровень сложности этих рефлексов также очень сильно различается, и на одном полюсе находятся простейшие вегетативные и двигательные реакции, такие как слюноотделение, жевание, глотание; на другом — сложные двигательные рефлекторные комплексы, связанные с преследованием и выслеживанием добычи, ожиданием в засаде, реакцией «смертельного укуса» у кошачьих, запасанием пищи и т.п. Особенно интересные и сложные формы врожденно пищевого поведения проявляют пауки, плетущие геометрически правильные ловчие сети из нескольких типов паутины. Пример пауков особенно показателен еще и потому, что демонстрирует, насколько высокоорганизованные врожденные двигательные навыки может содержать в себе даже относительно небольшая и казалось бы несложная нервная система.

Нередко можно наблюдать, что в качестве раздражителей, запускающих пищевое и питьевое поведение, врожденно запрограммированы не только вкусовые сигналы, но и стимулы, поступающие от других сенсорных систем: тактильные (прикосновение к губам вызывает сосательный рефлекс), зрительные (цыпленок клюет мелкие предметы), слуховые (реакция хищника на шорох). Особую важность имеет осуществляемая нейронами гипоталамуса оценка состояния внутренней среды организма и, в первую очередь, содержания глюкозы и солей в плазме крови. Снижение концентрации глюкозы и повышение содержания NaCl выступают как факторы запуска пищевого и питьевого поведения, вызывая развитие пищевой и питьевой мотиваций и субъективно осознаются нами как чувство голода и жажды.

Вторая группа витальных безусловных реакций — это различные типы *оборонительного* поведения. Это поведение направлено, прежде всего, на прекращение болевых ощущений. В свою очередь, боль — это особая сенсорная модальность, сопровождающая действие различных агентов, повреждающих ткани организма. Она характеризуется особенно высоким уровнем значимости, и появление боли часто является сигналом к остановке текущей деятельности особи. Существует два варианта оборонительного поведения: пассивно-оборонительные и активно-оборонительные рефлексы. Первые направлены на избегание источни-

ка боли путем ухода из сферы его действия (реакции бегства, затаивания; реакции страха); вторые позволяют избавиться от источника боли путем нападения на него и активного устранения представляющего опасность воздействия (реакции агрессии). Простейшим примером пассивно-оборонительных реакций является рефлекс отдергивания конечности при ожоге; активно-оборонительной реакции — попытка укусить причиняющий боль объект.

Пассивно- и активно-оборонительные рефлексы связаны с разными центрами головного мозга (точнее — заднего гипоталамуса). Следовательно, в зависимости от условий у одной и той же особи могут возникать как реакции страха, так и реакции агрессии. Первые более характерны, например, для травоядных млекопитающих; вторые относительно легко возникают у хищников. Вместе с тем, даже безобидное и слабое существо, будучи лишено возможности бегства, способно оказывать серьезное сопротивление своему противнику. И наоборот, самые сильные и опасные хищники часто предпочитают не ввязываться без особой причины в драки и конфликты, выбирая пассивно-оборонительный вариант поведения.

Оборонительные реакции могут запускаться не только болью. Они достаточно хорошо проявляются при любых сильных и внезапных сенсорных воздействиях (реакции вздрагивания, зажмуривания и т.п.), а также при более специфических стимулах, таких как появление в темноте двух светящихся точек-«глаз» или движение над головой силуэта хищной птицы (в обоих случаях можно наблюдать затаивание новорожденных птенцов). Наконец, оборонительные реакции могут быть включены в более сложные безусловно-рефлекторные комплексы. В этом случае они нередко выступают в качестве стадии инстинктивных программ, связанных с половым, территориальным и другими видами врожденного поведения.

Чрезвычайно важной группой витальных программ являются *гомеостатические* реакции нервной системы. Понятие гомеостаза подразумевает поддержание постоянства внутренней среды организма — то есть сохранение широкого круга его физико-химических параметров на стабильном уровне. Имеются ввиду самые разные вегетативные и нейроэндокринные механизмы, в качестве примера которых можно привести систему контроля постоянной температуры тела. Этот контроль осуществляется за счет способности ряда нейронов гипоталамуса оценивать температуру крови. При ее понижении запускается рефлекс сужения сосудов кожи (экономия тепла) и включаются мелкие произвольные мышечные сокращения (дрожь). Если температура крови оказыва-

ется выше нормы и организму грозит перегрев, то начинается потоотделение, происходит расширение периферических сосудов и теплоотдача резко увеличивается. От качества реализации гомеостатических рефлексов зависит в конечном итоге наше здоровье, и их нарушение ведет к так называемым психосоматическим расстройствам.

К гомеостатическим рефлексам примыкают и такие жизненно важные реакции как регуляция дыхания, а также поддержание суточных (циркадианных) ритмов. В последнем случае речь идет о целой системе «сон—бодрствование».

К витальным рефлексам можно отнести также так называемый груминг и рефлекс экономии сил. Первый из них заключается в различных реакциях по уходу за собственным организмом (вылизывание, вычесывание, у птиц — смазка перье и т.п.). Груминг наиболее часто можно наблюдать в ситуациях, когда у индивидуума отсутствуют более насущные потребности, однако без его периодической реализации многие системы организмов быстро бы «вышли из строя». Рефлекс экономии сил можно определить следующим образом: из возможных путей достижения цели животное, как правило, выбирает наиболее легкий — то есть требующий наименьшей затраты энергии. Биологический смысл этого рефлекса очевиден, поскольку позволяет снизить потребление пищи, а значит особь меньше подвергается опасностям, связанным с ее поисками. Следовательно, такое обыденное явление как лень, имеет под собой весьма серьезную физиологическую основу. Можно проследить этот рефлекс и в эксперименте: если предоставить обезьяне возможность получать пищу, поворачивая тяжелый либо (по ее выбору) легкий рычаг, то животное будет явно предпочитать последний.

Переходим к зоосоциальным программам. Наибольшее значение среди них имеет, конечно, *половое* поведение, наблюдаемое на всех уровнях эволюции. Для его адекватной реализации необходимы, по меньшей мере, два фактора: соответствующий гормональный фон и определенные генетически заданные запускающие внешние стимулы. Гормональный фон создается активностью, в первую очередь, половых желез. При этом ключевое значение имеет содержание в крови андрогенов. Именно они, хотя и рассматриваются обычно как мужские половые гормоны, регулируют общую интенсивность полового поведения как у самцов, так и у самок.

Как известно, для подавляющего большинства позвоночных, обитающих на нашей планете, характерно сезонное размножение. Это связано,

в первую очередь, с климатическими ритмами — то есть с изменениями температуры окружающей среды, доступностью пищи и т.п. У таких животных «всплеск» половых гормонов (и, следовательно, половой активности) наблюдается только один-два раза в год. В остальное время они (по крайней мере, в случае самок) утрачивают способность к размножению.

Однако, некоторые виды млекопитающих (среди них — человек, крысы, некоторые обезьяны) приобрели в ходе эволюции способность к круглогодичному размножению. Предполагается, что это связано со стабильным образом жизни, при котором «общественный статус» самки, способной к спариванию, а также беременной либо кормящей, существенно выше, чем небеременной самки. Конечно, и в этом случае сохраняются колебания уровня половых гормонов, однако, они гораздо более сглажены, по сравнению с сезонным вариантом размножения.

Сенсорные стимулы, запускающие половое поведение, могут быть очень разнообразны. Как правило, вначале самец и самка должны опознать друг друга на значительном расстоянии, или самец должен найти самку и т.п. «Подсказками» в этом случае могут служить, например, видоспецифичные запахи, характерные для млекопитающих, ночных бабочек, жуков. В случае многих птиц и рыб указателями половой принадлежности и факторами привлечения особей противоположного пола являются особенности внешнего вида (отсюда — яркая окраска, особенно в сезон размножения). Вновь у птиц, а также у кузнечиков, цикад, бесхвостых земноводных и других «певцов» аналогичную функцию выполняют звуковые сигналы. Еще раз подчеркнем, что во всех этих случаях сенсорный анализ (нередко — требующий опознавания весьма сложных зрительных и слуховых образов) является составной частью врожденных поведенческих программ. Он протекает без обучения на жестко детерминированных сетях нейронов, имеющих генетически predetermined структуру и функцию.

Когда самец и самка встретились, на первое место выходят тактильные стимулы, цель которых — ослабить возможные проявления страха или агрессии и подготовить переход к собственно половому поведению. Это задача весьма важна, поскольку во многих случаях самец существенно уступает в размерах самке, и она в первый момент может рассматривать его не только как потенциальный источник опасности, но и как возможную добычу. Самым, пожалуй, известным примером из этой области являются брачные отношения пауков, в результате которых значительная часть самцов погибает не только до, но и после спаривания.

Разница в размерах между самцами и самками вполне закономерна с эволюционной точки зрения. Действительно, по сравнению со сперматозоидами, женские половые клетки, содержащие их яйца и т.п. должны быть существенно больше, поскольку несут запас питательных веществ для развития зародыша. Следовательно, производящий яйца организм самки должен быть крупнее производящего сперматозоиды организма самца. Кроме того, мать нередко переносит яйца, заботится о питании детенышей и т.д., что также подразумевает более крупные по сравнению с самцом размеры. И только тогда, когда самцы начинают принимать участие в выращивании потомства, защищают территорию гнезда, добывают пищу для самки и детенышей — мы видим увеличение размеров их тела. Причем и это изменение является результатом особым образом организованного полового поведения. В чем оно заключается?

Как и в случае пищевых реакций, половое поведение демонстрирует очень широкий спектр разнообразных форм — от немедленного спаривания до сложных ритуализированных взаимодействий (турниры и ухаживания). Этологический анализ показал, что первый тип полового поведения обычно наблюдается в ситуациях, когда самка в дальнейшем способна вырастить (и вырастить) потомство без помощи самца — то есть когда условия обитания относительно безопасны, а пища присутствует в избытке.

Если же самец будет в дальнейшем выполнять свою часть родительских функций — поведение самки оказывается направленным на выбор наиболее подходящего кандидата. Используемые при этом критерии выбора весьма разнообразны и, так же, как рассмотренные выше сенсорные сигналы «узнавания», являются компонентами врожденных поведенческих программ. В случае турнирного поведения ключевой признак наиболее «подходящего» самца — это победа над соперниками в некотором, обычно ритуализированном, сражении. Ритуализация в данном случае означает, что в ходе эволюции полового поведения в большинстве случаев были найдены формы бескровной (а часто — и бесконтактной) оценки сил соперников. Конкретные примеры можно найти в небольшой, но очень интересной книге К. Лоренца «Агрессия». В ней, в частности, описываются принимаемые побежденным самцом позы покорности, которые немедленно останавливают направленную на него атаку. Биологический смысл турниров очевиден — в этом случае отцами детенышей преимущественно становятся наиболее крупные и сильные самцы, что улучшает генотип популяции в целом. Именно этот процесс привел к тому, что у большинства млекопитающих самцы оказались крупнее

самок, и это позволяет им эффективно выполнять защитную функцию по отношению как к детенышам, так и к самим самкам.

Поведение ухаживания заключается в демонстрации самцом некоторых ключевых стимулов (песня; яркая окраска и размер различных частей тела; построенное гнездо) либо в ритуальных двигательных реакциях («танцы»; движения, подобные движениям детенышей; игровое поведение; кормление самки). Соответственно, наибольшим успехом будет пользоваться самец, получивший самый высокий «балл», причем оценка производится самками на основании некоторых врожденно заложенных критериев. В результате можно наблюдать не только адаптивно целесообразные, но и адаптивно бессмысленные результаты полового отбора. Примером является развитие ярко окрашенного и чрезвычайно длинного хвоста у самцов павлинов, приносящего своим обладателям массу неудобств, однако совершенно «неотразимого» для их скромно окрашенных подруг.

Охарактеризуем теперь другие типы зоосоциальных врожденных программ. Кроме полового поведения, к ним относятся также различные варианты *детско-родительского* взаимодействия. Со стороны родителей (прежде всего, матери) эта группа врожденных реакций включает в себя строительство убежища-гнезда, кормление, чистку, перетаскивание детенышей, их защиту, позже — игру и наказания. При этом запускающее действие оказывает внешний вид и запах детеныша, издаваемые им звуки, а также сложные изменения гормонального статуса самки, в том числе связанные с деятельностью молочных желез. Так, например, врожденная рефлекторная дуга, обеспечивающая кормление, сформирована у млекопитающих таким образом, что сам факт механического воздействия детеныша на соски воспринимается мозгом самки (передние зоны гипоталамуса) как подкрепление и вызывает положительные эмоции.

Со стороны детеныша мы также можем наблюдать значительное количество врожденных поведенческих реакций, запускаемых различными вариантами взаимодействия с самкой. Это сосание матери, стремление к физическому контакту с ней, реакции замиранья при переноске, видоспецифичные «призывные крики» оставшегося в одиночестве детеныша, реакции следования и т.п. Параллельно можно наблюдать протекание различных форм обучения (о них будет рассказано ниже), позволяющих особи в дальнейшем нормально реализовать различные более «тонкие» варианты зоосоциального поведения. Животные, выросшие в

изоляции, характеризуются нарушениями такого поведения и не могут нормально взаимодействовать с особями своего вида. Для растущих без родителей детенышей обезьян характерна так называемая поза самоконтакта, когда детеныш обхватывает руками тело и голову, стремясь хоть как-то компенсировать свое одиночество. Этот пример показывает, что стремление к контакту, общению, ласке имеет у приматов генетическую основу.

Понятно, однако, что зоосоциальное поведение не ограничивается рамками семьи. Следующим его вариантом является так называемое *территориальное* поведение, характерное для взаимодействия особей в популяции и заключающееся в разделе области обитания на отдельные охотничьи и/или гнездовые участки. Исходной причиной появления такого поведения в ходе эволюции является несоответствие между ресурсами территории, где живет популяция (недостаток пищи, мест для строительства гнезд и т.п.) и количества особей в ней. Иными словами территориальные программы — это поведенческий механизм защиты от перенаселения, то есть ситуации, когда резко возрастает риск голодной смерти, эпидемий и прочих вредных для популяции событий.

Существует большое разнообразие форм территориального поведения — в зависимости от того, на какой срок, с какими целями и какими способами происходит раздел «сфер влияния», каким образом он в дальнейшем сохраняется и т.д. В простейшем случае участок занимает первая оказавшаяся на нем особь. Размер участка является генетически заданной характеристикой (например, определяется потребностью в получении необходимого количества пищи). В дальнейшем можно наблюдать различные поведенческие реакции, связанные с охраной территории: прямое нападение на «агрессора», мечение границ с помощью видоспецифичных запахов, голосовые реакции (одна из функций песни у птиц). Однако, компонентом территориального поведения являются и рефлексы «чужака», попавшего на уже занятый участок. Чаще всего они протекают в виде пассивно-оборонительных реакций и поз подчинения, за которыми следует бегство. Если же речь идет о переделе территории или о борьбе за освободившийся участок, то здесь возможны различные варианты внутривидовой агрессии — от турниров до драк разной степени тяжести. Интересно также, что нередко разделение территории происходит независимо для самцов и самок; их участки оказываются взаимопересекающимися, но проявления территориального поведения провоцируется лишь при встрече с особью своего пола. Анализ территориаль-

ного поведения животных позволяет понять корни человеческого стремления разделить мир на «свое» и «чужое».

Еще более сложный и многообразный характер имеют врожденные рефлексы, связанные с поведением животного *в стае* (сообществе). Имеются ввиду иерархически организованные стаи с четким выделением вожака, нескольких уровней подчиненных и т.п. Такие стаи следует отличать от так называемых однородных стай (без вожака) и семейных стай (как правило, временных и весьма небольших). В иерархических сообществах вожаком может быть и самец (обезьяны), и самка (гиены, слоны). Его взаимодействие с «нижестоящими» может иметь характер как поз доминирования и покорности (в случае обезьян последние нередко являются ритуализированными компонентами копулятивного поведения), так и внутривидовой агрессии разного уровня напряженности (при появлении потенциальных претендентов на роль лидера). Подобные же контакты можно наблюдать и на остальных ступенках стайной иерархии, которая часто независима для самцов и самок. Стремление к доминированию «в своем кругу» является одной из мощнейших врожденных потребностей человека.

Наконец, третий тип врожденных форм поведения — программы саморазвития, которые характеризуются как «направленные в будущее». Понять это определение легче всего на примере *исследовательского* поведения, в ходе которого подкреплением является новая информация. При этом в момент получения мозгом такой информации еще не ясно, как она будет использована (запустит пищевое, половое или какое-либо другое поведение) и будет ли использована вообще. Однако сбор информации в ситуации, когда в окружающем мире произошли некоторые изменения, обязательно происходит и основан на целом ряде врожденных механизмов.

В наиболее простом виде исследовательское поведение проявляется как ориентировочный рефлекс (по терминологии Павлова — рефлекс «что такое?»). В этом случае можно наблюдать очень характерный комплекс движений, возникающий при появлении в среде нового раздражителя: поворот глаз, головы, ушей, всего тела в сторону источника сигнала. Биологический смысл происходящего состоит в том, чтобы привести органы чувств в положение, обеспечивающее максимально эффективное восприятие новой информации. Ориентировочный рефлекс в наиболее четком виде запускается неожиданными зрительными и слуховыми сигналами. Однако мы легко можем наблюдать его у человека и животных и

при действии любых новых стимулов (тактильных, обонятельных и др.). Центры запуска ориентировочного рефлекса локализованы в четверохолмии среднего мозга.

Более сложная форма исследовательского поведения — это активные поисково-исследовательские рефлексы. Крыса, собака, кошка, человек, попав в новое помещение, активно его изучают с целью обнаружения пищи, опасности и т.п. Это изучение сопровождается обходом территории, подходами к потенциально интересным объектам, их рассматриванием, обнюхиванием, пробованием «на зуб».

Самым сложным вариантом исследовательского поведения являются манипуляции с предметами, характерные для приматов. В этом случае можно наблюдать тонкие движения пальцев, с помощью которых обезьяна или человек ощупывают предмет, пытаются его разломать, раскрутить и т.п. При этом мы получаем большое количество дополнительной информации, касающейся возможного использования данного предмета в различных видах деятельности. К сходным манипуляциям способны также еноты-полоскуны.

К рефлексам саморазвития относят также так называемый рефлекс *свободы*. Суть его состоит в преодолении ограничения свободы перемещения в пространстве. Именно по этой причине животные стремятся оборвать привязь, разрушить стенки своей клетки, выбраться из ямы и т.п. Биологический смысл происходящего очевиден, поскольку особь, лишенная (или почти лишенная) способности передвигаться очень скоро погибнет от жажды и голода либо окажется жертвой хищников. Сам термин «рефлекс свободы» введен Павловым, который наблюдал его в резко усиленной форме у некоторых собак. Это делало таких животных непригодными для обучения по стандартным методам выработки условных рефлексов (напомним, что последние включают закрепление собаки с помощью ремней). В очень ярком виде рефлекс свободы проявлялся и в экспериментах Торндайка («проблемные ящики», «метод проб и ошибок»), а также в опытах отечественного исследователя Протопопова, когда в ящик помещалось не животное, а пища.

Подражательное поведение также является одной из форм проявления рефлексов саморазвития. Когда животное повторяет чью-либо реакцию, смысл его деятельности часто не ясен (поскольку какое-либо пищевое, болевое и т.п. подкрепление отсутствует). Однако, сам принцип подражания, как способ не-генетической передачи информации от особи к особи, доказал свою целесообразность и потому закрепился в ходе эво-

людии. В простейшем случае подражание идет по схеме «делай как сосед». Такого рода реакции особенно характерны для однородных стай, когда поворот одной рыбы, скажем, направо вызовет поворот ее соседей, затем соседей соседей и т.д. Биологический смысл происходящего достаточно понятен: сосед может располагать полезной информацией, которой нет у особи.

Огромное значение имеет подражание по схеме «делай как родитель». Стремление детеныша имитировать поведение матери и отца является той врожденной основой, на базе которой формируется огромное количество подражательных условных рефлексов. Третий основной вариант — «делай как вожак» характерен для иерархических стай. Выработав у обезьяны-вожака условный рефлекс нажатия на рычаг (для получения, например, банана), можно затем обнаружить ту же реакцию у других членов стаи. Стремление человека подражать «вожаку его стаи» протекает в чрезвычайно разнообразных формах — от политических и религиозных течений с фанатической окраской до следования самым невероятным тенденциям моды.

Последнее, о чем хотелось бы упомянуть — это так называемое *игровое* поведение. Действительно, наблюдая за котенком, преследующим бантик, или за носящимся по луку щенком, мы можем в первый момент оценивать их поведение как бессмысленное. Однако, легко понять, что эти и другие подобные реакции — по сути тренировка двигательных навыков, которые понадобятся особи во взрослой жизни. Так что и в данном случае «направленность в будущее», как наиболее характерная черта рефлексов саморазвития, прослеживается достаточно четко. В случае человека к игровым типам поведения можно отнести различные формы непрофессионального спорта, а также все разнообразие детских подвижных игр. Вместе с тем, часть игр, в которые играют дети, базируются на подражательном и исследовательском поведении. Особо отметим компьютерные игры, эмоционально-мотивационная составляющая которых часто связана с активно-оборонительными реакциями.

Заканчивая краткий обзор врожденных форм поведения, еще раз подчеркнем, что они являются той основой, на которой «растет» все многообразие поведения животных. Проследив даже самые сложные приобретенные реакции, мы можем обнаружить их врожденный фундамент, который в свое время явился неким «источником энергии», позволившей реализовать процессы обучения.

В случае беспозвоночных мы видим сложнейшие, отточенные миллионами лет эволюции комплексы врожденных рефлексов — инстинкты, которые в ходе индивидуального (как правило, очень непродолжительного) существования особи лишь немного дополняются приобретенными реакциями. В случае высоко развитых позвоночных картина существенно иная, и их инстинктивные реакции по ходу индивидуального онтогенеза оказываются очень мощно перекрыты условнорефлекторными «наслоениями». При этом резко возрастает уровень адаптивности поведения каждой конкретной особи, что позволяет ей существовать и размножаться длительное время.

Эмоции определяются психологами как субъективные реакции человека на внутренние и внешние раздражения, проявляющиеся в виде удовольствия или неудовольствия, страха, гнева, тоски, радости, надежды и т.д. Все эти чувства сопровождаются эмоциональными реакциями, такими как улыбка, смех, плач, особенности речи, импульсивные движения или полная неподвижность. Каждой эмоции соответствует специфическая мимика, особое выражение глаз, поза, характерные жесты. Проявления таких реакций можно наблюдать и в животном мире (см., например, работу Дарвина «Выражение эмоций у животных и человека»). С другой стороны, как все феномены психической деятельности, эмоции по сути являются следствием активности определенных центров головного мозга.

Нормальная жизнедеятельность человека как индивидуума и как вида возможна лишь при выполнении достаточно большого количества условий. Так, в организм должен поступать целый ряд веществ (пища, вода, кислород), а из организма должны выводиться отходы обмена; для сохранения вида необходимо успешно реализовать процессы размножения; для сохранения жизни нужно избегать опасных ситуаций и т.д. Перечисленные условия очерчивают имеющийся у человека набор биологически важных потребностей. *Потребность* в таком случае можно определить как особое состояние, возникающее при отсутствии (нехватке) факторов, необходимых для нормального существования организма. Потребность может также рассматриваться как зависимость организма от некоторых условий внешней и внутренней среды.

При ближайшем рассмотрении перечень биологически важных (то есть обеспечивающих выживание, размножение и т.п.) потребностей практически совпадает с перечнем безусловных рефлексов. Действительно, эти понятия (потребности и безусловные рефлексы) очень близ-

ки. Фактически, каждой потребности соответствует необходимый для ее удовлетворения комплекс врожденных поведенческих реакций. Следовательно можно вполне обоснованно говорить о витальных потребностях, зоосоциальных потребностях и т.д.

Анатомические центры потребностей и безусловных рефлексов также совпадают. Наиболее сложно функционирующие из них расположены в гипоталамусе. Здесь находятся нейроны, получающие информацию как из внешнего мира (зрительные, болевые, тактильные и прочие сигналы), так и из внутренней среды организма (концентрация в крови глюкозы, солей, гормонов и т.п.). Используя эту информацию, гипоталамус управляет деятельностью эндокринных желез и вегетативной нервной системы, являясь, по сути, основным центром поддержания гомеостаза. С этой же задачей в значительной мере связано и функционирование центров различных потребностей. Расположение основных из них в настоящее время определено. При этом оказалось, что во многих случаях такие центры разделены на подцентры, связанные с включением и выключением соответствующих потребностей.

Наиболее характерным примером могут служить зоны, связанные с пищевым безусловнорефлекторным поведением — центры голода и насыщения. Они расположены в средней части гипоталамуса — сером бугре. При этом центры голода локализованы более латерально, центры насыщения — более вентромедиально. При электрической стимуляции центра голода даже очень сытое животное начинает есть; раздражение центра насыщения, напротив, приводит к отказу от пищи. В клинике описаны нарушениями деятельности центров голода и насыщения, вызванные микроинсультами (разрывы мелких кровеносных сосудов, в результате которых кровь повреждает окружающие нервные клетки). Соответственно, повреждение центра голода приводит к потере пищевой потребности и истощению (дистрофии); повреждение центра насыщения — к постоянному резкому чувству голода и, как следствие, булимии и патологическому ожирению.

Большую часть времени центр голода тормозится центром насыщения. Но при понижении уровня глюкозы и инсулина в крови (что происходит через несколько часов после приема пищи) его нейроны активируются. В результате на субъективном уровне возникает чувство голода; на поведенческом — может развиться пищевая мотивация и включиться поведение, направленное на поиск пищи. После еды концентрация глю-

козы и инсулина в крови увеличивается, и теперь уже активируются нейроны центра насыщения.

Аналогично сосуществуют центры жажды и центры водного насыщения. Центров жажды найдено даже два. Первый из них находится позади центра голода и реагирует на экстраклеточное содержание солей (в первую очередь, ионов Na^+ и Cl^-). Второй расположен в переднем гипоталамусе (преоптическая зона). Он оценивает внутриклеточное содержание солей и включается при значительной потере жидкости, запуская состояние «мучительной жажды». Помимо запуска питьевой потребности, центры жажды регулируют также выделение гормона вазопрессина (обеспечивает повышение концентрации выводимой из организма мочи и, следовательно, экономию воды).

Центры полового поведения (половой потребности) расположены во внутренних (медиальных) зонах переднего гипоталамуса. Их активность определяется многими факторами, в частности, уровнем половых гормонов. При этом специфика формирования мозга млекопитающих (в том числе и человека) такова, что гипоталамус каждой особи содержит программы полового поведения как по мужскому, так и по женскому типу. Конечная «установка» таких программ определяется процессом гормонального импринтинга. При этом исходно оказывается включен женский тип полового поведения. Соответственно, действие андрогенов на определенных (обычно — довольно ранних) стадиях эмбрионального развития является необходимым условием нормального созревания головного мозга самцов. При этом происходит торможение «женских» центров и включает адекватный тип полового поведения.

В переднем же гипоталамусе находятся центры родительского поведения, также подверженные гормональному контролю. У большинства видов позвоночных они более активны у самок. Хотя, как и в случае полового поведения, мозг самцов содержит все соответствующие поведенческие программы (рефлекторные дуги). Это можно доказать путем электростимуляции центров родительской потребности. В таком случае компоненты родительского поведения проявляются у самцов даже тех видов, которые никогда прямо не участвуют в выращивании потомства (например, петух демонстрирует реакцию насиживания яиц). Отметим также, что в случае полового и родительского поведения полноценная активация соответствующих центров возможна лишь при наличии определенных сенсорных раздражителей, которые нередко являются импринтируемыми признаками детеныша (возможного полового партнера).

Функционирование центров страха и агрессии связано с оборонительным поведением. Его цель — уйти от контакта с опасным (например, причиняющим боль) или потенциально опасным объектом. Соответственно, в этом случае можно говорить о потребности в безопасности. Характерно также то, что центры страха (пассивно-оборонительного поведения) и центры агрессии (активно-оборонительного поведения) находятся хотя и в близких, но разных зонах заднего гипоталамуса. При стимуляции первых наблюдаются реакции загибания, панического бегства; при стимуляции вторых — реакции, которые можно оценивать как ярость, готовность к нападению.

Центры исследовательского поведения весьма многочисленны. Наиболее древние из них связаны со средним мозгом; более новые — с базальными ганглиями и субталамусом. Во всех случаях, однако, в основе запускаемых поведенческих реакций (ориентировочной, поисковой и др.) лежит потребность мозга в новой информации.

Удовлетворение той или иной потребности в простейшем случае сопровождается потоком специфических сенсорных сигналов, направляющихся в гипоталамус. Сигналы эти свидетельствуют о получении подкрепления (например, пищи) — то есть о том, что деятельность прошла успешно. Морфофункциональная организация гипоталамуса такова, что нервное возбуждение в этом случае захватывает не только центры соответствующей потребности, но и распространяется на особую зону в медиальной части серого бугра — *центр положительного подкрепления* (ПолП). Если же информация о получении подкрепления отсутствует, то сигналы из «неудовлетворенных» центров потребностей передается в *центр отрицательного подкрепления* (ОтрП), расположенный в медиальной части заднего гипоталамуса.

О роли этих центров в организации поведения уже не раз говорилось выше. Активность центра ПолП — обязательное условие ассоциативного обучения и замыкания временных связей. На субъективном уровне мы осознаем его деятельность как положительные эмоции. Активность центра ОтрП обеспечивает формирование условного торможения. На субъективном уровне мы осознаем его деятельность как отрицательные эмоции. При этом сигналы от центров ПолП и ОтрП на кору больших полушарий распространяются посредством моноаминергических проекций и, прежде всего, через аксоны стволовых норадренергических нейронов.

Особую специфику имеют отношения центров ПолП и ОтрП с центрами страха и агрессии. Недеятельное состояние последних имеет по-

ложительную эмоциональную окраску («чувство безопасности»). Появление же болевых и тому подобных стимулов, запускающих оборонительное поведение, активирует центр ОтрП и сопровождается отрицательными эмоциями. Следовательно, в этом случае получение «адекватных», генетически предопределенных сенсорных раздражителей субъективно неприятно (отсюда термин отрицательное подкрепление).

Очень эффектно деятельность центров ПолП и ОтрП может быть продемонстрирована в экспериментах с самостимуляцией. В этих опытах крысу с электродами, вживленными в медиальный гипоталамус, помещают в экспериментальную камеру. В камере есть педаль, нажимая на которую можно замкнуть электрическую цепь, что приводит к стимуляции центров подкрепления. Если электрод находится в центре ПолП, то животное прекращает всякую деятельность кроме нажатий на педаль, т.е. занимается самостимуляцией нередко до полного истощения (отсюда еще одно название центра ПолП — «центр наслаждения»). И наоборот, если электрод расположен в центре ОтрП, крыса, единожды нажав на педаль, в дальнейшем будет ее всячески избегать. Более того, стимуляция центра отрицательного подкрепления останавливает всякую деятельность, например, очень яркую агрессию (в связи с этим центр ОтрП называют еще «центр умиротворения»).

Центры положительного и отрицательного подкрепления находятся в отношениях взаимной конкуренции (частный случай проявления принципа доминанты). Соответственно, при постоянной («застойной») активности центра ОтрП сам факт снижения ее уровня уже вызовет возбуждение центра ПолП и положительные эмоции. В случае «сброса» длительных положительных эмоций эффект обратный. Важно также то, что отношения центров ПолП и ОтрП регулируются с помощью опиоидергической системы мозга — энкефалинов, эндорфинов и др. Именно поэтому агонисты опиоидных рецепторов (в том числе морфин и морфиноподобные препараты) способны вызывать резкое усиление положительных эмоций (вплоть до глубокой эйфории), а их антагонисты — депрессивные изменения и отрицательные эмоции. Подобные же изменения наблюдаются при развитии синдрома отмены опиоидов.

Итак, в рамках рассматриваемой системы, гипоталамус, по существу, определяет уровень неудовлетворенности различных биологически значимых потребностей организма. Иными словами, он создает как бы «меню» потребностей. Под «меню» здесь и в дальнейшем мы будем по-

нимать список некоторых функций, одна из которых может выбираться и приниматься к исполнению (т.е. «меню» в компьютерном смысле). Действительно, организм не может направить свою деятельность на удовлетворение всех потребностей одновременно. Следовательно, нужно выбрать среди них главную, наиболее актуальную в данный момент, доминирующую.

Структуры, определяющие какая из потребностей будет доминировать, весьма многочисленны и относятся к лимбической системе, древним и старым областям коры. Однако, ключевую роль среди них играет, судя по всему, миндалина (миндалевидное ядро), лежащая в глубине височной доли больших полушарий и являющаяся частью базальных ганглиев. Именно ее рассматривают (работы П.В. Симонова) как главный «фильтр», который, принимая от центров различных потребностей сигналы, пропускает в кору больших полушарий лишь наиболее сильный из них — т.е. информацию о доминирующей потребности. Вторую функцию миндалины можно определить как смену доминант.

Поясним сказанное на примере гипотетической ситуации. Ограничим набор конкурирующих потребностей тремя — пищевой, половой и потребностью в безопасности. Пусть исходно уровень их неудовлетворенности составляет 50, 30 и 10 процентов. В таком случае «вычислительные центры» миндалины будут рассматривать как наиболее актуальную потребность в пище. Соответственно, пропуская поток сигналов от центра голода и блокируя альтернативные потоки, миндалина и будет, по сути, осуществлять выбор доминирующей в данный момент потребности. Процедура такого выбора, по-видимому, представляет собой повторяющийся с высокой частотой процесс. Это позволяет миндалине оперативно учитывать возникающие во внешней и внутренней среде изменения. Так, если появится источник болевых сигналов, то уровень активации оборонительных центров возрастет, скажем, до 70 процентов. В результате при следующем «цикле вычислений» миндалина в качестве доминирующей выделит уже потребность в безопасности, переключив доминанту. С этого момента поведение особи будет направлено на избавление от боли. Когда это удастся сделать, потребность в безопасности снизится, вновь начнут доминировать пищевые центры и т.д.

Повреждение миндалины вызывает очень многообразные эффекты. Однако их специфика становится понятна, если учитывать только что описанную функцию данного отдела мозга. У пациентов начинает наблюдаться навязчивое доминирование одной потребности; происходит

резкое увеличение аппетита или агрессивности, сексуального влечения или тревожности. Причина этого заключается в ослаблении процесса выбора и смены потребностей. В результате мозг подолгу «зависает» на определенной потребности (обычно наиболее характерной для типологии конкретного индивидуума).

Другим следствием развивающейся патологии является то, что потребности, ранее относительно редко себя проявлявшие, теперь не проявляются вовсе. Наблюдается огрубление, упрощение поведения человека (упрощение структуры его личности). Особенно страдает сфера социальных потребностей, связанная с общением с другими людьми. Характерно, что сходные изменения наблюдаются, если повредить миндалину у самца-вожака стаи обезьян. Его поведение после этого заметно меняется, происходит перенос доминанты на витальные или половые потребности, и прекращается борьба за статус вожака (более «тонкая» потребность выключается).

Пройдя миндалину, информация о доминирующей потребности достигает коры больших полушарий. В этот момент мы можем говорить о превращении потребности в мотивацию. *Мотивацию* определяют как состояние преднастройки, готовности к действиям, связанным с удовлетворением потребности. Если потребность весьма абстрактна и, прежде всего, констатирует внутренний статус организма (что-то вроде «есть хочется...»), то мотивация конкретна и направлена во внешнюю среду («что бы такое съесть?»).

Момент формирования мотивации очень важен, поскольку, по существу, заключается в активации условных рефлексов, навыков, ассоциаций, связанных с доминирующей потребностью. Пользуясь классической терминологией физиологии ВНД, можно сказать, что в это время возбуждение из коркового представительства безусловного рефлекса иррадирует по временным связям в направлении центров условных раздражителей, приводя эти центры и связи в состояние повышенной готовности. Иными словами, идет включение соответствующих блоков памяти. В результате активируется «меню» поведенческих программ, реализация которых в принципе способна удовлетворить доминирующую потребность. При этом набор программ, извлеченных из памяти, зависит как от вида потребности, так и от предыдущего индивидуального опыта особи, стереотипизации навыков и т.п.

Попробуем теперь разобраться, на основе каких принципов идет выбор из меню поведенческих программ. Конечная цель этой процедуры

очевидна - запуск и реализация той программы, которая с максимальной вероятностью обеспечит достижение подкрепления. Осуществляется выбор поведенческих программ главным «командным центром» нашего мозга — ассоциативной лобной корой.

Одно из правил этого выбора можно сформулировать как принцип максимального соответствия поведенческой программы условиям окружающей среды. Действительно, пусть программа 1 при обучении запускалась стимулами А, В и С; программа 2 — стимулами D, E и F; программа 3 — стимулами G и H. Все эти программы способны привести к удовлетворению некоей потребности Z и, следовательно, их центры активируются, когда данная потребность оказывается доминирующей. Соответственно, если во внешней среде присутствуют, например, стимулы А, D, H и G, то в первом приближении можно сказать, что будет выбрана и запущена программа 3, т.к. ее центры будут активировать сразу два сенсорных входа.

Однако, есть еще по меньшей мере один фактор, учитываемый лобной корой при выборе программы поведения. Это индивидуальная память особи, а конкретнее — предыдущий опыт использования поведенческих программ 1, 2 и 3. Действительно, если программа 1 в прошлом многократно реализовалась, стабильно приводя к успеху, то входящие в ее состав временные связи очень прочны (примем, что их «коэффициент прочности» максимален и равен 1,0). Если программа 2 использовалась реже, то синапсы, на которых она реализована, еще не успели достичь максимальной эффективности (коэффициент 0,5). Если программа 3 в недавнем прошлом несколько раз не привела к успеху, то входящие в ее состав временные связи были подвергнуты частичному угасательному торможению (коэффициент 0,25).

Данные коэффициенты специалисты, занимающиеся компьютерным моделированием поведения и активности нейросетей, называют еще «весом нервных связей». Соответственно, для окончательного выбора поведенческой программы ассоциативная лобная кора должна «перемножить» активность сенсорных входов на «вес» каждой программы. В таком случае лидером окажется программа 1, пусть менее соответствующая окружающим условиям, но наиболее стабильно приводящая к успеху (вспомним пословицу «от добра добра не ищут»).

Рассмотренная ситуация, конечно, очень упрощена. Однако, она дает представление об основных процессах, осуществляемых ассоциативной лобной корой. Теперь, если вспомнить схему функциональной системы

мозга, становится очевидным, что именно ассоциативная лобная кора более всего подходит на роль «блока принятия решений». Действительно, сюда сходятся сигналы из систем памяти, потребностей и мотиваций, а также сенсорных систем (после предварительной глубокой обработки, в том числе с участием ассоциативной теменной коры). Очень значительны связи и с моторной зоной больших полушарий, находящейся в непосредственной близости от ассоциативной лобной коры — в задней (прецентральной) части лобной доли. Характерные симптомы повреждения лобной коры описываются как потеря инициативы, нарушение планирования поведения, появление хаотичных, бессмысленных двигательных реакций. Причина этого — выбор неадекватных (по отношению к системе потребностей или сенсорным сигналам) программ поведения либо резкое ослабление самой процедуры выбора. В этом случае больной без обращенной к нему извне команды может длительное время быть вообще не активен.

Вслед за запуском поведенческой программы должны последовать ее реализация и оценка полученных результатов. Реализация двигательных программ является специфической функцией моторных систем (прецентральной коры, мозжечка, базальных ганглиев, спинного мозга и др.). На оценке успешности выполнения программы (оценке результата действий) остановимся несколько подробнее. Эта процедура настолько сложна, что также требует участия ассоциативной коры. В качестве «ключевой» зоны в этом случае рассматривается поясная извилина. Именно данная область, имеющая множество контактов со всеми зонами коры больших полушарий, по-видимому, может рассматриваться как место сравнения реальных и ожидаемых результатов деятельности и выработки корректирующих поведение сигналов.

Понять, что такое «реальные результаты деятельности» достаточно несложно. По сути, это информация о воспринятых и обработанных сенсорными системами изменениях во внешней и внутренней среде, которые возникли после выполнения нами очередного этапа поведенческой программы. В простейшем случае это сигналы от системы кожной и мышечной чувствительности, а также зрительные, слуховые и т.п. раздражители.

Термин «ожидаемые результаты деятельности» требует более серьезных комментариев. В данном случае мы имеем дело с памятью о последствиях предыдущих реализаций той же поведенческой программы. Действительно, если «блок принятия решений» выбрал для выполнения не-

которую программу X, то это означает, что данная программа уже неоднократно приводила к успеху в прошлом («вес» составляющих ее временных связей достаточно велик). Соответственно, информация о реальных результатах ее реализации уже неоднократно поступала в кору больших полушарий. Совокупность активировавшихся при этом нервных центров и являясь основой памяти об «ожидаемых результатах». Более того, эта совокупность окажется (в силу одновременности возбуждения) соединена временными связями с двигательными зонами, хранящими память о программе X. В итоге в момент ее запуска происходит опережающее включение центров, хранящих память о том, какие сенсорные сигналы должны иметь место, если осуществляемая деятельность окажется успешной.

Поясная извилина, таким образом, осуществляет сравнение «рисунков» (паттернов) двух активированных зон коры: только что получившей сенсорную стимуляцию (реальные результаты деятельности) и хранящей память об ожидаемых результатах. В зависимости от степени совпадения (или несовпадения) этих паттернов и вырабатываются корректирующие поведение сигналы. Совпадение (полное либо в достаточно хорошей степени) означает, что деятельность протекает успешно и смысла корректировать программу нет. При этом особый поток возбуждения направляется к гипоталамическому центру положительного подкрепления, и мы ощущаем положительные эмоции.

Несовпадение же, напротив, означает, что деятельность, скорее всего, не приведет к успеху (получению подкрепления). В зависимости от степени несовпадения возможна либо коррекция текущей программы (например, усиление движений, обход появившегося на пути препятствия) либо ее полная смена (т.е. повторение лобной корой процедуры выбора из соответствующего «меню»). Одновременно происходит возбуждение центра отрицательного подкрепления, и мы испытываем отрицательные эмоции, специфика и интенсивность которых также зависят от степени несовпадения ожидаемых и реальных результатов.

Деятельность описанной системы особенно полезна в случаях, когда выполняемая поведенческая программа сложна и состоит из нескольких последовательных этапов. В ходе их реализации чрезвычайно важно оценивать деятельность не только по конечному получению или не получению подкрепления, но и по успешности выполнения отдельных ее этапов. Тогда в случае, если результаты очередного этапа не будут совпадать

с ожидаемыми, имеется возможность своевременной коррекции программы или ее замены; заведомо неэффективную программу можно не доводить до конца. С другой стороны, положительные эмоции, возникающие при успешном выполнении очередного этапа, поддерживают деятельное состояние мозга, выполняя роль своеобразной имитации подкрепления. Лозунг «движение — всё, цель — ничто» прекрасно иллюстрирует значимость этого типа подкрепления для человека.

Возвращаясь к эмоциям, можно обобщить сказанное следующим образом. Имеющиеся в настоящее время нейрофизиологические, нейроанатомические и нейропсихологические данные позволяют говорить о существовании двух основных групп эмоций. Относящиеся к первой из них можно назвать «быстрыми». Эти эмоции связаны с оценкой успешности текущей деятельности. В их основе лежит работа ассоциативной коры (прежде всего, поясной извилины) и ее связи с центрами положительного и отрицательного подкрепления гипоталамуса. Основная задача данного функционального блока — оперативная коррекция текущего поведения (выполняемых двигательных программ). Уровень «эмоционального сопровождения» такой деятельности очень индивидуален и мало выражен, например, у флегматиков. Повреждения поясной извилины приводят, помимо нарушений поведения и памяти, к эмоциональной обедненности поведения человека.

Ко второй группе можно отнести «базовые» эмоции. Их появление и развитие обусловлено конечными результатами деятельности — то есть удовлетворением или не удовлетворением потребности. Эти эмоции сопровождают длительные изменения уровня активности различных центров гипоталамуса и, в первую очередь, центров положительного и отрицательного подкрепления. Основная задача данной системы — влияние на процессы обучения и долговременную память. В результате происходит формирование новых ассоциаций либо их условное торможение. Иными словами, в зависимости от конечного успеха деятельности осуществляется уменьшение или увеличение значимости («веса») конкретной поведенческой программы и, следовательно, меняется вероятность ее последующего выбора блоком принятия решений.

Из сказанного ясно, что с физиологической точки зрения эмоции, по сути, отражают на субъективном уровне деятельность центров положительного и отрицательного подкрепления. Понятно и разнообразие эмоций, поскольку их конкретная выраженность зависит не только от знака, но и от того, какая зона гипоталамуса (или другой части мозга) и с ка-

кой интенсивностью воздействовала на центры подкрепления («потребностный фон»).

Так, получение новой информации вызывает положительные эмоции в силу активации центров исследовательского поведения («жить интересно»). Если же такой информации нет — поток активации к центру положительного подкрепления падает и, соответственно, активизируется центр отрицательного подкрепления (проблема скуки, особенная важная для сангвиников). Если же новой информации слишком много — возникнут сложности с выбором адекватных поведенческих реакций. В итоге получаемые результаты перестанут совпадать с ожидаемыми, и вновь станет более активным центр отрицательного подкрепления (состояние тревоги у меланхоликов, состояние раздраженности у холериков). Что до флегматиков, то у них «субъективно-эмоциональное» сопровождение поведения заметно снижено, что, однако, не отражается на качестве обучения. Малая подвижность нервных процессов, характерная для этого темперамента может быть объяснена пониженной скоростью «вычислений» в двух описанных выше точках выбора — при определении доминирующей потребности и при определении оптимальной программы действий. Совершив выбор, «флегматичный мозг» с таким же трудом меняет его; отсюда отмеченные еще И.П. Павловым проблемы со сменой вида деятельности.

Однако, рассматривать эмоции лишь как «шум», возникающий при деятельности систем подкрепления, было бы неверно. Во-первых, даже «быстрые» (не говоря уже о «базовых») эмоции, как дополнительные потоки активации, способны модулировать активность различных областей ЦНС. Их влияние прослеживается, в первую очередь, в случае системы кратковременной памяти и внимания. Во-вторых, сопровождающие эмоции специфические вегетативные и поведенческие проявления (эмоциональные реакции) являются важнейшим средством внутривидовой коммуникации животных и человека. В ходе эволюции они достигли у многих видов высокой степени совершенства и детализации, передаваясь как безусловные рефлексы. Их голосовой компонент может рассматриваться как древнейший прообраз речевых реакций.

Наконец, вопрос о связи эмоций и второй сигнальной системы. Одна из основных задач этой системы — формирование речевой модели внешнего мира. Данная модель в ходе процессов мышления используется для прогнозирования результатов возможной деятельности. Процесс этот, как известно, нередко сопровождается эмоциями. Попробуем объяснить этот факт.

Если наш мозг проводит оценку возможных последствий той или иной поведения, то, во-первых, он выбирает саму программу деятельности (с которой, как показано выше, связан определенный набор ожидаемых результатов). На следующем шаге центры второй сигнальной системы «накладывают» эту программу на речевую модель внешнего мира. На субъективном уровне это и воспринимается как процесс обдумывания. Наконец, полученные в итоге «вычислений» результаты сравниваются с ожидаемыми. Эта процедура осуществляется, вероятно, все той же поясной извилиной и приводит либо к продолжению программы дальше (уже на реальном уровне) либо к выбору другой программы. И в том, и в другом случае возникают эмоции — положительные или отрицательные. Характерно, что последний шаг — реальный запуск программы происходит далеко не всегда. Но уже сама «просчитанная» возможность достижения того или иного подкрепления вызывает положительные эмоции (вспомним «Скупого рыцаря»).

Подобной же стимуляцией эмоциональных центров занимаются и авторы художественных произведений, погружая нас в построенные ими «модели мира». Наиболее интересен здесь, пожалуй, вариант юмора. В этом случае для обдумывания предлагается некоторая ситуация, в которой существует «банальный» способ решения проблемы. Однако, через некоторое время выявляется другой способ, гораздо более адекватный. Его осознание вызывает у нас всплеск положительных эмоций (своеобразный вариант самостимуляции, в наиболее явном виде осуществляемый с помощью коротких историй-анекдотов).

К эмоциям «высшей категории» можно отнести творческие переживания человека. Они возникают, например, как результат установления новых временных связей внутри второй сигнальной системы. Связать ранее казалось бы независимые понятия, провести обобщение группы понятий новым термином — всё это вызывает потоки активации, возбуждающие центры положительного подкрепления.