УДК 159.922.73+618.7+616.895+612.623+577.175.44+616.8-009.836
https://doi.org/10.56871/RBR.2025.67.63.006

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ: КЛАССИФИКАЦИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

© Екатерина Викторовна Кожадей[1], Ильгам Загирович Бикбов[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Екатерина Викторовна Кожадей — врач-психиатр, врач-психотерапевт. E-mail: ekaterinakozhadey@gmail.com https://orcid.org 0009-0005-7552-8533 SPIN: 8727-9660

Для цитирования: Кожадей Е.В., Бикбов И.З. Патофизиология послеродовых аффективных расстройств: классификация, современные представления. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(3):55–73. https://doi.org/10.56871/RBR.2025.67.63.006

Поступила: 17.05.2025 **Одобрена: 26.06.2025** **Принята к печати: 16.09.2025**

Резюме. Данный обзор литературы посвящен вопросу изучения патофизиологических механизмов послеродовых аффективных расстройств, одним из которых является послеродовая депрессия. Рассматриваются сложности классификации психических расстройств периода беременности и после родов, в частности, сообщается о наличии послеродового обсессивно-компульсивного расстройства, послеродового панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, рассматривается термин «перинатальное горе», «посттравматический рост», «посттравматический потенциал репродуктивных потерь» и другие различные термины и понятия, что говорит о сложности и неоднозначности классификации психических расстройств периода беременности и после родов. Приводятся данные различных исследований об изменении уровня гормонов как одном из ведущих механизмов развития психических расстройств послеродового периода. Рассматривается роль окситоцина и его анксиолитического эффекта, а также влияние окситоцинового рецептора на развитие послеродовых аффективных расстройств. Изложена информация о влиянии репродуктивных гормонов на развитие послеродовой депрессии, изучается роль мозгового нейротрофического фактора BDNF. Рассматривается влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, например, показано, что повышены уровни IL-1β, IL-6, TNFα у пациентов, страдающих депрессией, обсуждается роль нейроактивных стероидов. Обсуждаются исследования, посвященные генетическому аспекту послеродовых аффективных расстройств, взаимосвязь между геном переносчика серотонина и развитием послеродовой депрессии, рассматривается роль эстрогенового рецептора в развитии послеродовых аффективных расстройств. Приводятся данные об изменении центральной нервной системы в процессе беременности и после родов, в частности изменения мозговых структур, влияющие на материнское поведение по отношению к потомству, медиальной преоптической области (mPOA), контролирующей заботу и уход за потомством, рассматриваются преобразования в синапсах, а также приводятся данные об изменении объема серого вещества головного мозга в процессе беременности и после родов. Значительное внимание уделяется взаимосвязи нарушений сна и циркадных ритмов как провоцирующему фактору возникновения психических расстройств периода беременности и после родов.

Ключевые слова: послеродовая депрессия, послеродовый психоз, патофизиология послеродовых аффективных расстройств, окситоцин, аллопрегнанолон, нейроактивные стероиды, гормоны щитовидной железы, гамма-аминомасляная кислота, ГАМК, BDNF, нарушения сна

https://doi.org/10.56871/RBR.2025.67.63.006

PATHOPHYSIOLOGY OF POSTPARTUM AFFECTIVE DISORDERS: CLASSIFICATION, CURRENT CONCEPTS

© Ekaterina V. Kozhadey[1], Ilgam Z. Bikbov[2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

[2] Almazov National Medical Research Center. 2 Akkuratova str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

Contact information: Ekaterina V. Kozhadey — psychiatrist, psychotherapist. E-mail: ekaterinakozhadey@gmail.com
https://orcid.org 0009-0005-7552-8533 SPIN: 8727-9660

For citation: Kozhadey EV, Bikbov IZ. Pathophysiology of postpartum affective disorders: classification, current concepts. Russian Biomedical Research. 2025;10(3):55–73. https://doi.org/10.56871/RBR.2025.67.63.006

Received: 17.05.2025 **Revised: 26.06.2025** **Accepted: 16.09.2025**

Abstract. This literature review is devoted to the issue of studying the pathophysiological mechanisms of postpartum affective disorders, one of which is postpartum depression. The difficulties of classifying mental disorders of pregnancy and after childbirth are considered, in particular, the presence of postpartum obsessive-compulsive disorder, postpartum panic disorder, posttraumatic stress disorder associated with pregnancy and childbirth is reported, the term “perinatal grief”, “posttraumatic growth”, “posttraumatic potential of reproductive losses” and various other terms and concepts are considered, which indicates the complexity and ambiguity of classifying mental disorders of pregnancy and after childbirth. Data from various studies on changes in hormone levels as one of the leading mechanisms for the development of mental disorders in the postpartum period are presented. The influence of oxytocin and its anxiolytic effect, as well as the effect of the oxytocin receptor on the development of postpartum affective disorders are considered. Information is provided on the influence of reproductive hormones on the development of postpartum depression, the role of the brain-derived neurotrophic factor BDNF is studied. The influence of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is considered, for example, it is shown that the levels of IL-1β, IL-6, TNFα are increased in patients suffering from depression, the role of neuroactive steroids is discussed. Studies on the genetic aspect of postpartum affective disorders, the relationship between the serotonin transporter gene and the development of postpartum depression are discussed, the role of the estrogen receptor in the development of postpartum affective disorders is considered. Data are provided on changes in the central nervous system during pregnancy and after childbirth, in particular, changes in brain structures that affect maternal behavior towards offspring, the medial preoptic area (mPOA), which controls care and care for offspring, transformations in synapses are considered, and data on changes in the volume of gray matter of the brain during pregnancy and after childbirth are provided. Considerable attention is paid to the relationship between sleep disorders and circadian rhythms as a provoking factor in the occurrence of mental disorders during pregnancy and after childbirth.

Keywords: postpartum depression, postpartum psychosis, pathophysiology of postpartum affective disorders, oxytocin, allopregnanolone, neuroactive steroids, thyroid hormones, gamma-aminobutyric acid, GABA, BDNF, sleep disorders

В настоящее время продолжается активное изучение послеродовых аффективных расстройств. Для более детального понимания данной нозологии необходимо сказать об основных послеродовых аффективных расстройствах, их распространенности и клинической картине [2, 3, 26]. Основная классификация послеродовых аффективных расстройств представлена тремя нозологиями: послеродовой депрессией, послеродовым психозом и послеродовым блюзом.

МАТЕРИНСКИЙ «БЭБИ-БЛЮЗ»

Основным и наиболее распространенным аффективным послеродовым расстройством является послеродовый блюз, он также называется «бэби-блюз». По разным данным, с послеродовым блюзом сталкивается от 30 до 70% женщин. Клинические симптомы «бэби-блюза» выражены незначительно и проявляются в виде эмоциональной лабильности, раздражительности, ощущения матерью усталости, колебаний настроения, повышенной сензитивностью, плаксивостью, снижением концентрации внимания, нарушением сна и аппетита. Начало данного состояния возможно в среднем через 3–4 дня после родов. Послеродовый блюз может продолжаться несколько часов или дней, как правило, длится не более двух недель, купируется самостоятельно и не требует специфической интервенции и медикаментозной терапии. Для уменьшения проявления симптомов послеродового блюза необходимо создать комфортную обстановку для матери. Женщина должна чувствовать внимание, поддержку и сострадание [115].

ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ

Другое более опасное состояние для матери и ребенка среди послеродовых аффективных расстройств — это послеродовая депрессия. Определяется как большой депрессивный эпизод с перинатальным началом и появлением аффективных симптомов через 4–6 недель после родов [87]. В клинической практике, по мнению ряда авторов, необходимо расширить появление аффективных симптомов до 1 года после родов [28]. Встречается, по разным данным, у 10–15% женщин и в среднем у 26% родивших в подростковом возрасте [5, 11, 87, 115]. Послеродовая депрессия может быть продолжением затяжного течения «бэби-блюза» с усилением клинических симптомов, либо развиться после периода клинического благополучия и отсутствия аффективных симптомов. Клинически проявляется эмоциональной лабильностью, чувством вины, плаксивостью, потерей аппетита, суицидными мыслями, нарушением сна, утомляемостью, раздражительностью, чувством неполноценности, неспособностью адекватно ухаживать за ребенком. Данные симптомы должны присутствовать постоянно в течение двух недель и мешать ежедневной жизни женщины [7, 12, 32, 33, 36, 40, 43, 71, 92, 104, 105, 129, 131].

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПСИХОЗ

Одним из самых редких послеродовых аффективных расстройств является послеродовый психоз. Встречается 1–2 эпизода послеродового психоза на 1000 родов. Первые клинические симптомы появляются через 48–72 часа после родов и могут развиваться в течение двух недель после родов. Клинически проявляется галлюцинаторными и бредовыми переживаниями, выраженными нарушениями поведения, настроение от выраженно сниженного становится приподнятым и наоборот. Для таких пациенток требуется госпитализация в психиатрический стационар и назначение лечения, поскольку данное состояние является очень опасным как для самой матери, так и для ребенка. При своевременно начатом лечении клинические симптомы купируются, и женщина возвращается к обычной жизни, однако в дальнейшем возможно возникновение эндогенных психических заболеваний, например, биполярного аффективного расстройства или шизофрении [115]. Эпизоды послеродового психоза часто связывают с манифестацией биполярного аффективного расстройства, рассматривается биологическая природа этого состояния [1, 8, 16, 29, 74].

ДРУГИЕ РАЗНОВИДНОСТИ ПОСЛЕРОДОВЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ. СОВРЕМЕННАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

Среди других послеродовых аффективных расстройств выделяют послеродовое обсессивно-компульсивное расстройство, расстройство пищевого поведения, послеродовое паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами [93, 95, 126]. В литературе также упоминается термин «перинатальное горе» — родительский опыт, связанный с потерей ребенка в результате выкидыша, неонатальной потери или при прерывании беременности по медицинским показаниям, а также посттравматический рост (Posttraumatic Growth) или посттравматический потенциал репродуктивных потерь, под которым понимают адаптацию женщины после перинатальной потери, смирение с потерей и начало нового жизненного этапа, совокупность положительных когнитивных и поведенческих изменений [44, 83]. «Перинатальное горе» является предиктором риска развития посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами [44]. Существует отдельная группа тревожных расстройств, связанных с беременностью и родами [49].

Описываются также такие понятия, как послеродовый посттравматический стресс (postpartum posttraumatic stress — PTS), который подразделяется на послеродовый посттравматический стресс, ассоциированный с родами (PTS related to childbirth — PTS-C), и послеродовый посттравматический стресс, ассоциированный с другими событиями (PTS related to other stressors — PTS-O), а также послеродовое посттравматическое стрессовое расстройство (postpartum post-traumatic stress disorder (PP-PTSD)) [9, 57, 87].

В исследовании N. Helle и соавт., посвященном взаимосвязи посттравматического стрессового расстройства у родителей и рождением недоношенного ребенка, сообщается о понятии острого стрессового расстройства (acute stress disorder — ASD), а также отдельно от посттравматического стрессового расстройства отдельно выделяются посттравматические стрессовые симптомы (posttraumatic stress symptoms — PTSS) [58].

Некоторые исследователи выделяют отдельно посттравматическое стрессовое расстройство в послеродовом периоде, посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с травмирующими родами, и посттравматическое стрессовое расстройство беременных, которое изучено меньше, чем проявления послеродового посттравматического стрессового расстройства [31].

Существует термин «перипартальное начало» («peripartum onset»), обозначающий начало большого депрессивного эпизода в течение беременности и/или после родов [45].

В настоящее время рекомендуется принимать во внимание не только психические нарушения, возникающие в послеродовом периоде, но и на протяжении всей беременности [45]. Ряд авторов под послеродовыми психическими расстройствами рекомендуют рассматривать не только первые месяцы после родов, но и временной промежуток до 1 года, а также обращать внимание на психическое состояние женщины на протяжении всей беременности, поскольку послеродовая депрессия часто является недиагностированной депрессией во время беременности, или же депрессивный эпизод длился еще до наступления беременности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСЛЕРОДОВЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Послеродовые психические расстройства являются состояниями, где уже известен фактор риска, что дает возможность

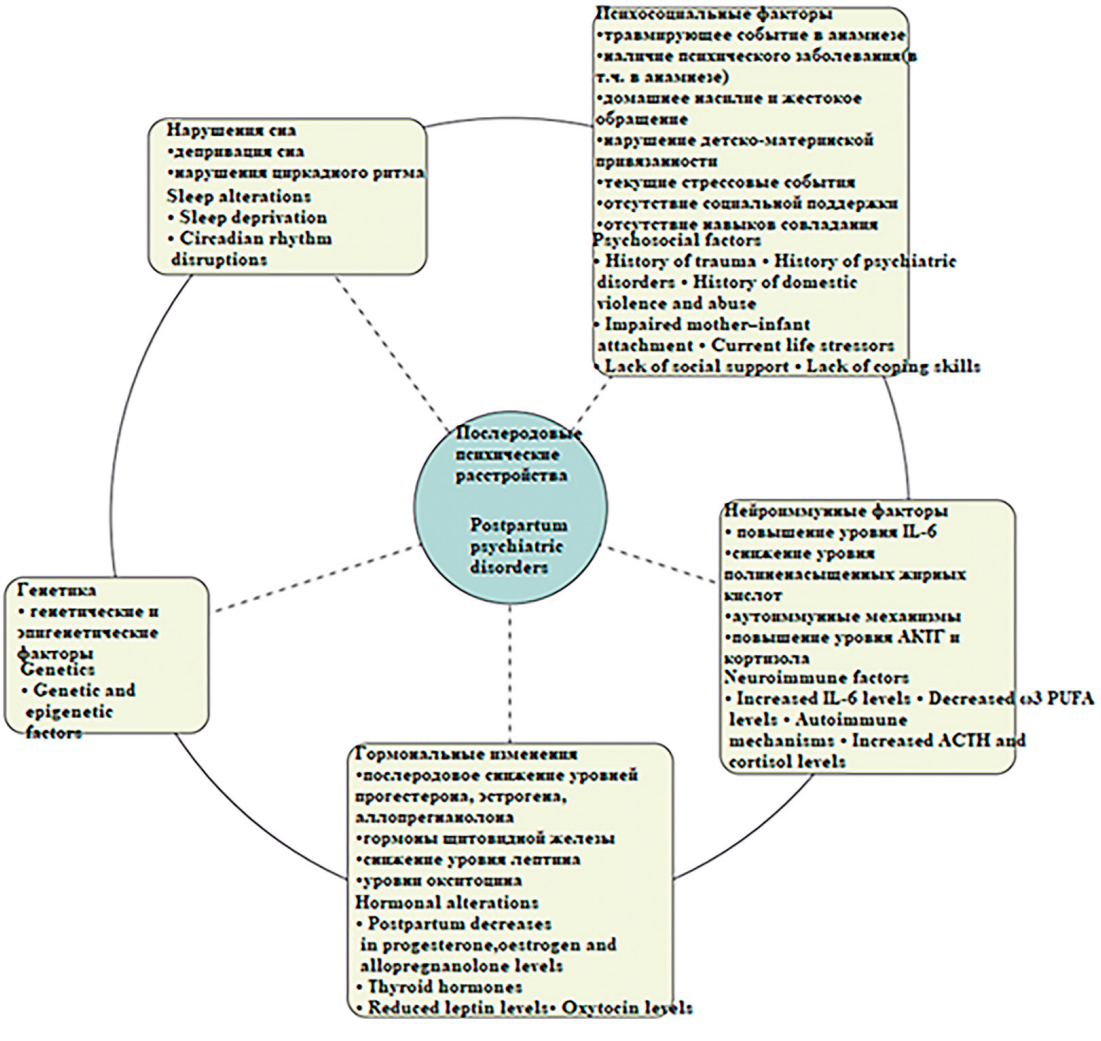


Рис. 1. **Механизмы послеродовых психических расстройств [95]. АКТГ — адренокортикотропный гормон; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты**

Fig. 1. **Mechanisms of postpartum psychiatric disorders [95]. ACTH — adrenocorticotropic hormone; PUFA — polyunsaturated fatty acid**

предполагать активное влияние биологических и генетических факторов, однако в настоящее время нет четких обозначенных факторов, отвечающих за развитие послеродовых аффективных расстройств и аффективных расстройств на протяжении беременности, поэтому рассмотрение данной нозологии требует комплексного анализа всех известных факторов, как биологических, так и социальных (рис. 1).

Послеродовые психические расстройства подкрепляются гормональными и нейромедиаторными изменениями, связанными с родами [8]. У женщин с хроническим посттравматическим стрессовым расстройством изменена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, и дальнейшие изменения происходят в процессе беременности и родов [30]. В дополнение к этому, вероятно, послеродовые аффективные расстройства, в том числе посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами, также могут возникать из-за повышения в периоде беременности, а затем резкого снижения после родов эстрогена, прогестерона, кортизола, обладающих нейроактивными свойствами [30, 54, 73, 98, 128, 132, 136].

ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Данные из исследований на животных показывают, что в процессе беременности и после родов у женской особи происходят изменения в головном мозге. Изменяются мозговые структуры, влияющие на материнское поведение по отношению к потомству, например, медиальная преоптическая область (mPOA), контролирующая заботу и уход за потомством. В синапсах происходят процессы ремоделирования, изменения длины дентритов, изменяется плотность шипиков, а также астроцитов.

Существуют данные о том, что у первородящих женщин наблюдается симметричный паттерн обширного уменьшения объема серого вещества (GM). Имеются также данные об уменьшении объема серого вещества головного мозга в связи с увеличением содержания эндогенных и экзогенных половых стероидов, не связанное с беременностью, например, в подростковом возрасте и при экзогенном приеме половых стероидов.

Встречаются данные об увеличении серого вещества головного мозга в гипоталамусе, черной субстанции, миндалевидном теле в материнском мозге при положительном восприятии своего ребенка. Отдельные исследователи сообщают об увеличении серого вещества головного мозга в промежутке между 2–4-й неделей и 3–4-м месяцем после родов в среднем мозге, префронтальной коре и теменной доле, также сообщается об отсутствии изменений в сером веществе в раннем послеродовом периоде. В опытах на животных было показано, что при получении визуальных или слуховых стимулов от потомства активируются медиальная преоптическая область (mPOA), ядро ложа терминальной полоски, которые проецируются в вентральную область покрышки и ретрорубральное поле, активируя тем самым механизм положительного реагирования на потомство, так называемую схему вознаграждения, способствуя высвобождению дофамина. Дорсальное полосатое тело, черная субстанция, миндалевидное тело, гиппокамп также участвуют в механизме положительного реагирования на потомство, особенно сильным стимулом является улыбка ребенка [13, 100].

Имеются исследования, показавшие, что у женщин с послеродовой депрессией более слабая активация областей, отвечающих за положительное восприятие потомства (областей вознаграждения): таламуса, прилежащего ядра, хвостатого ядра, а также латеральной и орбитофронтальной коры, отвечающих за регуляцию эмоций [10].

С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) было обнаружено уменьшение префронтальной коры, орбитофронтальной коры, цингулума, гиппокампа, полосатого тела, аномалии белого вещества, большая распространенность правого изгиба затылочной доли у пациентов с большим депрессивным расстройством. Уменьшение объема гиппокампа было также отмечено у пациентов с частыми рецидивами депрессии и плохим ответом на терапию антидепрессантами [46]. Однако некоторые исследования не выявляют изменений в структуре белого вещества. Ряд исследователей показали, что, несмотря на уменьшение мозговых структур и объема серого вещества (считаются признаками старения), материнский мозг выглядит моложе через 4–6 недель после родов, по сравнению с 1–2-м днем после родов. E. Hoekzema и соавт. показали, что снижение объема серого вещества сохраняется до 2 лет после родов, и гиппокамп возвращается к исходному объему после родов через 2 года [91]. Некоторые исследования, наоборот, сообщают об увеличении объема серого вещества в нижней префронтальной коре, теменной доле, лимбических и мозжечковых структурах от 2–4 недель до 3–4 месяцев после родов, что связали с более позитивным восприятием своего ребенка. Luders и соавт. показали увеличение объемов серого вещества в предклинье, средней затылочной извилине, хвостатом ядре, что также связали с развитием адаптивного материнского поведения [91].

Исследования с помощью магнитно-резонансной спектрометрии (MRS) выявили снижение концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), глутамата и глутамина в затылочной, префронтальной и поясной коре у пациентов с большим депрессивным расстройством. Таким образом, гипотеза о глутаматергической недостаточности важна для клинической практики и требует дальнейшего изучения [46]. Существуют исследования с применением МРТ у пациенток с послеродовой депрессией, однако данные неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Показано, что с помощью МРТ или позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (например, измерение моноаминоксидазы мозга типа А) можно наблюдать измененную активность корковых и подкорковых областей у женщин, страдающих послеродовыми аффективными расстройствами [38, 95].

Приведенные данные неоднозначны и требуют дальнейшего изучения для лучшего понимания морфологических изменений в головном мозге у пациенток с послеродовыми аффективными расстройствами и аффективными расстройствами на протяжении беременности [41, 114].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Ряд авторов описывают повышенный риск наследования послеродовой депрессии [95]. Доказано, что послеродовые психозы имеют отношение к семейной форме биполярного расстройства, и послеродовые триггеры биполярного расстройства носят семейный характер [95]. Стрессовые события, а также неблагоприятные события в раннем возрасте приводят к патофизиологическим изменениям, а также измененной экспрессии генов из-за повышенной аллостатической нагрузки. Механизмы, модифицирующие экспрессию генов, включают в себя эпигенетическую модификацию, например, метилирование ДНК и модификацию гистонов, которая изменяет доступность ДНК и структуру хроматина, изменения в транскрипционном контроле путей, реагирующих на стресс, и укорочение длины теломер [95]. Например, были найдены эпигенетические изменения в генах *HP1BP3* и *TTC9B*, имеющие разные модели метилирования у женщин, страдающих послеродовой депрессией, в зависимости от времени начала симптомов [95].

Исследования показывают, что 25% генетических факторов связаны с вариабельностью депрессивных расстройств. У женщин, чьи матери в перинатальном периоде испытывали депрессивные симптомы, больше риск развития такой же симптоматики в перинатальном периоде, особенно повышен риск, если депрессивные симптомы развились в послеродовом периоде [45]. При наличии в семье диагноза «рекуррентное депрессивное расстройство» обнаружена корреляция с депрессивными симптомами, которые возникают в первые 4 недели послеродового периода [45].

5-HTT — это ген переносчика серотонина, который достаточно часто исследуют при изучении наследственной природы депрессивных расстройств, в том числе с перинатальным началом [45]. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между геном переносчика серотонина и развитием послеродовой депрессии. Обнаружена связь между генотипом с высокой экспрессией *5-HTT* и послеродовой депрессией, но не с большим депрессивным эпизодом. Обнаружено, что у женщин — носительниц длинного аллеля *5-HTT* — отмечаются более выраженные депрессивные эпизоды во время беременности, чем у носительниц короткого аллеля. Однако существуют исследования, показывающие, что в группе риска по развитию послеродовой депрессии, наоборот, находятся носительницы короткого аллеля. Было также показано, что генотип с низкой экспрессией *5-HTT* связан с развитием депрессивных симптомов в течение первых 6 месяцев после родов. На большой группе женщин было показано, что низкий уровень экспрессии *5-HTT* совместно с неблагоприятными внешними факторами, например, низким социально-экономическим уровнем, увеличивал риск развития депрессивных симптомов во время беременности и в течение первого года после родов. В настоящий момент наиболее перспективными являются исследования полногеномных ассоциаций (GWA) и эпигенетические исследования для выявления наследственной природы депрессивных расстройств периода беременности и послеродового периода [45, 61, 69, 96].

В исследовании Guintivano и соавт. показано, что после введения эстрогена изменяется метилирование ДНК, также показано различие в метилировании CpG в промоторных областях генов *HP1BP3* и *TTC9B*, связанных с передачей сигналов эстрогена. Эти биомаркеры предсказывали появление симптомов послеродовой депрессии с точностью более 80% [45].

Metha и соавт. оценивали экспрессию генов с I триместра и до 7-й недели после родов. Было обнаружено 116 транскриптов с разной степенью экспрессии в III триместре, что прогнозировало риск развития послеродовой депрессии на 88%. Затем авторы сравнили женщин с появившимися симптомами депрессии и женщин без депрессивных симптомов и обнаружили в III триместре различия 42 экспрессирующихся транскриптов, ни один из которых не перекрывался со 116 транскриптами, что, вероятно, показывает специфичность этого биомаркера для послеродовой депрессии [6, 45]. Таким образом, вероятно, существует период, в течение которого женщина наиболее уязвима к действию генетических факторов и эпигенетическим изменениям.

Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между генетическими факторами и факторами неблагоприятной окружающей среды, в том числе стрессовыми, что в совокупности способствует развитию психических расстройств в период беременности и после родов.

Предполагается, что увеличение риска развития послеродовой депрессии может быть связано с повышенной чувствительностью к эстроген-опосредованному эпигенетическому перепрограммированию [45]. Таким образом, эстроген может быть триггером в изменении экспрессии генов.

Ген эстрогенового рецептора (ESR1) опосредует гормональные изменения, что, возможно, также является причиной развития послеродовой депрессии. Существуют данные о том, что полиморфизм (ESR1) связан с симптомами послеродовой депрессии [107]. В развитии послеродовой депрессии рассматривают также возможное влияние полиморфизмов в гене, кодирующем моноаминооксидазу типа А (MAOA). Моноаминооксидаза участвует в окислительном дезаминировании дофамина, норадреналина и серотонина. Обнаружено, что женщины с генетическими и эпигенетическими изменениями MAOA при наличии неблагоприятных жизненных факторов имели повышенный риск развития послеродовой депрессии и увеличение уровня кортизола [106]. Имеются также исследования о том, что полиморфизмы в гене катехол-О-метилтрансферазы (*KOMT*), расщепляющей адреналин, норадреналин и дофамин, коррелируют с уровнем депрессивных симптомов в раннем послеродовом периоде [107].

Найдены интересные данные о взаимосвязи послеродовой депрессии и наличии полиморфизмов гена триптофангидроксилазы 2 (*TPH2*), которая катализирует первую стадию синтеза серотонина. Так, наличие полиморфизмов в промоторной области связано с развитием симптомов депрессии на протяжении беременности и до 6–8 месяцев после родов, в то время как полиморфизмы в области интрона 8 были связаны с развитием депрессивных симптомов во время беременности, но не в послеродовом периоде. Стоит также обратить внимание на то, что экспрессия гена *TPH2* негативно регулируется рецепторами глюкокортикоидов, что требует дальнейшего изучения для механизмов развития послеродовой депрессии [42, 107].

При наличии полиморфизма в гене, участвующем в синтезе аллопрегнанолона альдокеторедуктазы семейства 1 C2 (*AKR1C2*), наблюдается снижение уровней аллопрегнанолона и увеличение депрессивных симптомов в течение беременности [107].

Таким образом, данные генетических исследований вносят вклад в понимание послеродовых аффективных расстройств, а также психических расстройств во время беременности, однако требуют дальнейшего изучения [34, 35, 65, 66, 75, 86, 94, 97, 123, 127].

НАРУШЕНИЯ СНА

Нарушение сна и циркадных ритмов может спровоцировать возникновение психических расстройств, например, эпизодов мании и стать предиктором развития послеродовой депрессии [48]. Беременные женщины имеют большую продолжительность времени бодрствования, более низкое качество сна, больше переходов между сном и бодрствованием. Имеются данные об уплощенной амплитуде мелатонина (blunted melatonin amplitude) у женщин в послеродовом периоде, а также наличие клинически значимых фазовых сдвигов циркадных ритмов у женщин с послеродовой депрессией. Проявление посттравматического стрессового расстройства, связанного с беременностью и родами, усиливается у женщин, которые испытывают недостаток сна и усталость, частью из-за ночных кормлений детей, в частности при наличии бессонницы через 8 недель после родов [15, 30, 87]. Исследования показывают, что нарушение качества сна отмечается уже в I триместре, прогрессивно ухудшается на протяжении всей беременности и значительно ухудшается в первый месяц после родов. Повышенный уровень прогестерона связывают с дневной сонливостью и более коротким SOL (sleep-onset latency). Также значительно ухудшает качество сна на протяжении беременности физический дискомфорт, связанный с происходящими физиологическими изменениями [17]. В послеродовой период основным фактором, способствующим нарушению сна, является необходимость постоянного ухода за ребенком, особенно при наличии у него состояний, требующих повышенного внимания или наличии трудного темперамента [17]. Существуют исследования, показывающие, что при наличии кесарева сечения сон хуже, чем при естественных родах, что связывают с хирургическим вмешательством [17]. Исследования подтверждают, что женщины с клинически выраженной послеродовой депрессией сообщали об ухудшении качества сна, ранних пробуждениях, повышенной дневной сонливости, что характерно для клинической картины депрессивных состояний [4, 15]. Через два года после родов симптомы бессонницы могут оставаться ведущими при персистирующем посттравматическом стрессовом расстройстве, связанном с беременностью и родами [30]. Показано, что циркадный ритм активности (circadian activity rhythm — CAR) снижается от начала беременности к послеродовому периоду и увеличивается постепенно через 10–13 недель после родов, имея большую вариабельность по сравнению с периодом до беременности [48].

В настоящий момент продолжаются исследования, посвященные улучшению качества сна при воздействии светового фактора. В исследовании Lee и соавт. изучалось влияние световой терапии на депрессивные симптомы и сон матерей, чьи дети родились с низкой массой тела и находились в отделении интенсивной терапии [48]. Состояние ребенка и его нахождение в отделении интенсивной терапии влияло на циркадные ритмы матери, поскольку из-за стрессового фактора ухудшался сон, что усугублялось больничным освещением. У матерей, получающих 30-минутную терапию ярким светом ежедневно, отмечалось уменьшение депрессивных симптомов и улучшение качества сна.

Таким образом, нарушения сна являются фактором риска послеродовых аффективных расстройств, плохое субъективное качество сна является предиктором развития депрессивных симптомов в перинатальном периоде. Увеличение продолжительности дневного сна связывают с риском возникновения расстройств настроения в III триместре и через неделю после родов [17, 60, 84 ,90].

ОКСИТОЦИН

Окситоцин играет роль как гормона, так и нейротрансмиттера. Уровень окситоцина в норме относительно стабилен без значительных колебаний. В процессе беременности и родов происходит изменение уровня окситоцина. Уровень окситоцина изменяется также при детско-родительских отношениях.

Окситоцин способствует стабильному социальному взаимодействию, играя роль нейроттрансмиттера в центральной нервной системе путем влияния на гиппокамп, миндалевидное тело, прилежащее ядро и лимбическую систему.

У женщин окситоцин играет важную роль в процессе родовой деятельности, обеспечивая проникновение кальция в миоэпителиальные клетки для сокращения мышечных волокон, а также способствует процессу грудного вскармливания.

Показано, что при интраназальном введении окситоцина повышается уровень доверия к незнакомым людям, снижается уровень кортизола при семейных конфликтах, увеличивается

количество общений. В опыте Cardoso и соавт. интраназальное введение 24 МЕ окситоцина увеличивало потребность в взаимодействии при социальном стрессе путем повышения доверия к другим людям [28].

Во время беременности уровни окситоцина увеличиваются, повышая уровень материнской привязанности, уменьшая активацию миндалевидного тела, снижая тем самым уровень отвращения и тревоги и способствуя реагированию на плач ребенка. Окситоцин стимулирует островок и нижнюю лобную извилину, отвечающие за эмпатию, способствуя детско-родительской привязанности.

При благоприятной обстановке, в которой находится мать и/или ребенок, окситоцин способствует повышению социального взаимодействия, в отличие от, например, присутствия рядом незнакомцев. Показано, что наличие у матери психической травмы в детстве может нарушить нормальную регуляцию окситоцина, способствуя возникновению аффективных расстройств и нарушению взаимоотношений с ребенком.

Во время беременности регуляция окситоцина тесно связана с другими гормонами. Эстрогены увеличивают количество рецепторов окситоцина, его транскрипцию, повышая тем самым плотность окситоциновых рецепторов в матке, головном мозге и тканях молочной железы. Неблагоприятные или стрессовые факторы активируют паравентрикулярные ядра гипоталамуса и миндалевидное тело, отвечающие за реакцию тревоги. Гипоталамус способствует выработке кортикотропин-рилизинг гормона, высвобождается андренокортикотропный гормон, из надпочечников выделяются катехоламины и кортизол, одновременно с этим активируется симпатическая нервная система, и организм готов реагировать на опасность. Окситоцин ингибирует гипоталамо-гипофизарную систему, оказывая тем самым значительный анксиолитический эффект [37].

Повышение уровня кортизола и большие его колебания обнаружены у 40–60% женщин с послеродовой депрессией. Показан более низкий уровень окситоцина у пациентов с депрессией при сопоставимом уровне кортизола между основной и контрольной группами. Таким образом, женщины с низким уровнем окситоцина находятся в группе риска по развитию послеродовой депрессии, независимо от уровня кортизола. Действие окситоцина зависит от количества окситоциновых рецепторов (OXTR). Показано, что эпигенетическое

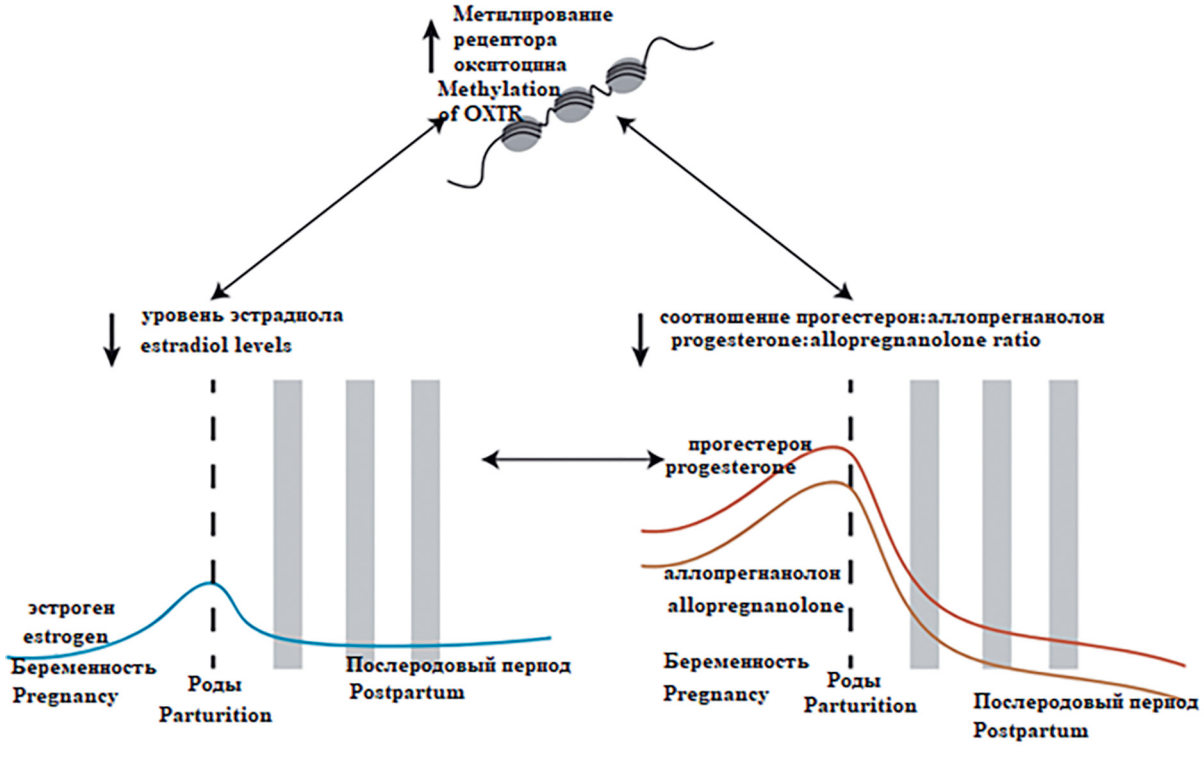


Рис. 2. Эпигенетическая регуляция *OXTR* (рецептор окситоцина) и гормональные нарушения, связанные с послеродовой депрессией. Изменения в метилировании ДНК гена *OXTR* (рецептор окситоцина) у женщин с послеродовой депрессией отрицательно коррелируют с уровнем эстрадиола в сыворотке крови (левая панель). Значительное взаимодействие между эстрадиолом, метилированием ДНК *OXTR* и соотношением аллопрегнанолона и прогестерона также наблюдалось у женщин с послеродовой депрессией [107]

Fig. 2. Epigenetic regulation of *OXTR* and hormonal abnormalities associated with postpartum depression. Variations in DNA methylationof the *OXTR* gene in women with postpartum depression is negatively correlated with serum estradiol levels (left panel). Asignificant interaction between estradiol, *OXTR* DNA methylation, and the ratio of allopregnanolone to progesterone was alsoobserved in women with postpartum depression [107]

изменение гена рецептора окситоцина повышает проявления реакций гнева и страха в связи с активацией миндалевидного тела. При нахождении в опасной стрессовой обстановке, особенно в периоде детства, возможно метилирование ДНК гена *OXTR*, что снижает транскрипцию последнего. Доказано также, что некоторые полиморфизмы гена окситоцина и *OXTR* способствуют повышению проявлений послеродовой депрессии (рис. 2).

В терапевтических целях окситоцин используется интраназально в связи с действием на центральную нервную систему, либо внутривенно для действия на матку. Показано, что интраназальный путь введения окситоцина наиболее безопасный. В психиатрии исследуется положительное влияние при интраназальном введении окситоцина при шизофрении, фобических расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве, зависимостях, а при аутизме были показаны значительные поведенческие изменения. Многочисленные исследования показали, что окситоцин неэффективен при депрессивных расстройствах, иногда способствуя даже усилению симптоматики. У пациентов, страдающих депрессией, наблюдали анксиогенные реакции при интраназальном введении окситоцина, в отличие от группы сравнения со здоровыми людьми, где интраназальное введение окситоцина вызывало анксиолитический эффект. У женщин с послеродовой депрессией введение окситоцина усиливает защитные реакции и способствует анксиогенному эффекту. У женщин с послеродовой депрессией отмечаются более низкие уровни окситоцина в плазме и слюне, а также при наличии депрессивных симптомов во время беременности отмечаются низкие уровни окситоцина в послеродовом периоде. Согласно одной из гипотез, экзогенно введенный окситоцин оказывает влияние на центральную нервную систему, способствуя выработке эндогенного окситоцина. В настоящий момент нет четких данных между точным количеством введенного окситоцина и реакцией центральной нервной системы, однако исследования показывают, что такая взаимосвязь существует. Например, у приматов при повторном введении 200 МЕ окситоцина интраназально не происходило снижение уровня кортизола, в то время как введение 50 МЕ способствовало снижению уровня кортизола. Предполагается, что данные явления могут быть обусловлены связыванием окситоцина с рецепторами вазопрессина, что усиливает стрессовые реакции [63, 64, 80, 110, 118, 130, 134].

В гипотезе о центральном действии окситоцина при его периферическом введении существуют нерешенные вопросы с прохождением гематоэнцефалического барьера, поскольку из-за гидрофильной природы окситоцина только часть введенного внутривенно окситоцина может пройти через гематоэнцефалический барьер. Поскольку гематоэнцефалический барьер имеет системы для транспорта гидрофильных молекул, была предложена гипотеза о возможном активном транспорте окситоцина и вазопрессина из крови в спинномозговую жидкость, однако точных данных о прохождении окситоцином гематоэнцефалического барьера нет. Согласно другой гипотезе, существует отрицательная обратная связь, при которой экзогенно введенный окситоцин путем связывания с окситоциновыми рецепторами снижает уровень эндогенного окситоцина [76, 78].

Сообщается о том, что женщины, испытывающие высокий уровень стресса во время беременности и через 8 недель после родов, имеют высокий уровень окситоцина и менее выраженное проявление депрессивных симптомов, что, вероятно, связано с действием эндогенного окситоцина, способствующего защите матери и ребенка от последствий стресса, снижающего риск развития послеродовой депрессии, тем самым обеспечивая развитие материнской привязанности и гармонизации отношений в диаде «мать–ребенок». В настоящее время нет четко выявленной взаимосвязи между уровнем эндогенного окситоцина, экзогенного окситоцина и симптомов послеродовой депрессии, ряд исследований связывает внутривенное введение окситоцина во время родов с развитием симптомов послеродовой депрессии, что требует дальнейшего изучения [18, 28, 20–22, 24, 27, 39, 53, 64, 72, 85, 112, 113, 116, 122].

ПСИХОНЕЙРОИММУНОЛОГИЯ ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИИ

Различные патологические состояния активируют врожденный иммунный ответ для ограничения распространения инфекции и уменьшения вовлечения тканей. Врожденный иммунный ответ осуществляется благодаря продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Поскольку непрекращающаяся воспалительная реакция вызывает нежелательные явления в организме, вырабатываются противовоспалительные цитокины, которые ингибируют выработку провоспалительных. При нарушении данного баланса возможно развитие психических заболеваний, в том числе депрессии. Длительная или усиленная активация провоспалительного иммунного ответа может способствовать развитию депрессии. У пациентов, страдающих депрессией, повышены уровни провоспалительных цитокинов, например, IL-1β, IL-6, TNFα. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось также влияет на развитие иммунного ответа. Нормальная работа гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы необходима для защиты от чрезмерного воздействия глюкокортикоидов, например, иммуносупрессивных, липогенных, катаболических. При воздействии стрессовых факторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось выделяет большие объемы кортизола по сравнению с базальным уровнем в норме. Стрессовый фактор также обеспечивает организм дополнительной энергией за счет глюконеогенеза, тем самым подавляя иммунный ответ. После воздействия стрессового фактора гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось постепенно возвращается к нормальному функционированию, однако если действие стрессового фактора продолжается и становится хроническим, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система перестает нормально функционировать,

приходя в состояние гиперактивности или гипоактивности [77, 111].

Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси связана с меланхолической депрессией, нервной анорексией, нарушением привязанности в детском возрасте. Гипоактивация, в свою очередь, связана с сезонной и атипичной депрессией, фибромиалгией, ревматоидным артритом, синдромом хронической усталости. В эту группу ряд авторов относят и послеродовую депрессию. Постоянно повышенные уровни провоспалительных цитокинов снижают функцию глюкокортикоидных рецепторов в центральной нервной системе, снижая тем самым чувствительность гипоталамуса к повышению уровня кортизола и снижая нормальный ответ гипоталамуса по механизму отрицательной обратной связи. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси способствует выраженному ингибирующему действию на воспалительный и/или иммунный ответ, блокируя этапы провоспалительного процесса. Показана двунаправленная взаимосвязь между врожденным иммунным ответом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и послеродовой депрессией (рис. 3).

На рисунке 4 показаны нормальные реакции иммунной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, способствующие нормальной послеродовой эмоциональной регуляции.

Показано, что во время беременности повышается уровень противовоспалительных цитокинов, способствуя сохранению беременности и иммуносупрессии, а уровень провоспалительных цитокинов во время беременности снижается. После рождения ребенка и плаценты противовоспалительный фон в течение нескольких часов переходит в провоспалительный, поскольку инволюционные процессы в матке характеризуются ишемией, фагоцитозом, аутолизом с участием воспаления и цитокинов, также при родах часто повреждаются ткани промежности, что способствует развитию воспалительной реакции, как и сам процесс родов, сопровождающийся стрессом как физическим, болевым, так и эмоциональным. У женщин, не страдающих от послеродовой депрессии, в послеродовом периоде врожденный иммунный ответ способствует увеличению продукции провоспалительных цитокинов, затем, через несколько месяцев после родов, воспалительные реакции прекращаются. После рождения ребенка гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось становится гипореактивной и приходит к исходному до беременности уровню примерно к 12 неделям, ограничивая реакции воспаления и обеспечивая сбалансированную эмоциональную регуляцию. Предполагается, что у женщин с послеродовой депрессией усилена воспалительная реакция после родов и/или недостаточно подавлена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. В настоящий момент данные о гипоактивации и гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также данные о провоспалительном и противовоспалительном иммунном ответе при послеродовой депрессии и других аффективных расстройствах требует уточнения для дальнейшего применения в клинической практике [19, 25, 51, 125, 137, 117].

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ГОРМОНЫ

Многочисленные данные говорят о влиянии изменения уровня репродуктивных гормонов в послеродовом периоде на развитие послеродовых аффективных расстройств

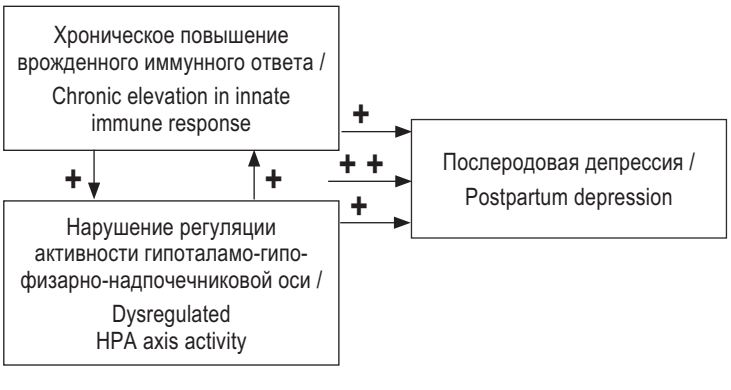


Рис. 3. Концептуальная основа предлагаемого исследования, иллюстрирующая нарушенную регуляцию взаимоотношений между осью HPA (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось), воспалительной реакцией и PPD (послеродовая депрессия) [32]

Fig. 3. Conceptual framework for the proposed study, depicting dysregulated relationships among the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis, the inflammatory response, and PPD (postpartum depression) [32]

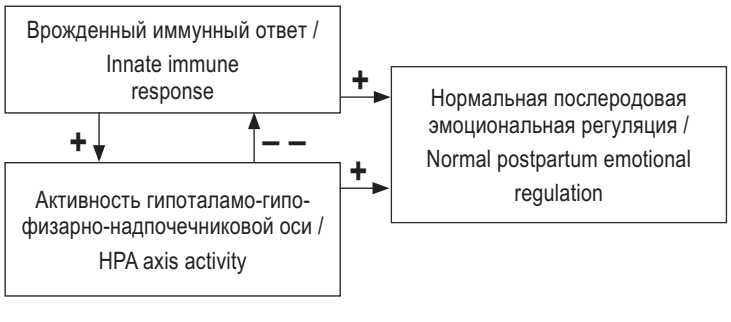


Рис. 4. Концептуальная схема, иллюстрирующая нормальную взаимосвязь между воспалительной реакцией и осью HPA [32]

Fig. 4. Conceptual framework depicting normal relationship between the inflammatory response and the HPA axis [32]

(рис. 5). Эстроген и прогестерон вырабатываются в больших количествах во время беременности и резко снижаются после родов. Рецепторы эстрогена и прогестерона экспрессируются по всему мозгу и могут модулировать нейротрансмиссию и нейропластичность посредством как геномных, так и негеномных механизмов. Например, в гиппокампе и переднем мозге грызунов уровни мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) снижаются при овариэктомии и повышаются при введении эстрадиола, а также уровни мозгового нейротрофического фактора снижаются при депрессивных симптомах и стрессе у пациентов и повышаются после приема антидепрессантов [95]. Таким образом, быстрое падение уровня репродуктивных гормонов способно вызвать снижение уровня мозгового нейротрофического фактора, способствуя, таким образом, риску развития послеродовых аффективных расстройств [95]. Было также показано, что прогестерон играет важную роль в высвобождении, регуляции синтеза и транспорте нейротрансмиттеров, а также повышает экспрессию мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе и коре головного мозга на моделях грызунов [95]. По-видимому, женщины с послеродовой депрессией имеют различную чувствительность к изменению уровня гормонов. Так, показано, что введение супрафизиологических доз прогестерона и эстрадиола усиливает симптомы депрессии у пациенток с еще имеющейся послеродовой депрессией в анамнезе [18, 52, 88, 107, 119].

Показано, что женщины с послеродовой депрессией имели низкий уровень пролактина в сыворотке и реже кормили грудью. Сниженный уровень пролактина отмечается также у женщин с выраженными симптомами послеродовой депрессии, а также у женщин, имеющих повышенный риск развития послеродовой депрессии. Была выдвинута гипотеза, что существует взаимосвязанный патофизиологический механизм между послеродовой депрессией и отсутствием лактации [107, 120, 121].

РОЛЬ НЕЙРОАКТИВНЫХ СТЕРОИДОВ И ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Существуют доказательства взаимосвязи послеродовой депрессии с нейроактивными стероидами и ГАМК. Уровни нейроактивных стероидов повышаются в ЦНС во время беременности и быстро снижаются после родов. Нарушение регуляции метаболизма нейроактивных стероидов, а также нарушение их взаимодействия с ГАМК и недостаточная активация ГАМК-рецепторов связывают с развитием послеродовой депрессии [47, 55].

Основным метаболитом прогестерона является нейростероид аллопрегнанолон — это положительный аллостерический модулятор синаптических и экстрасинаптических рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК А, GABA A) (рис. 6). На моделях животных показано, что внутривенное введение аллопрегнанолона значительно снижает симптомы тревоги и депрессии. Уровень аллопрегнанолона становится максимальным в III триместре беременности и быстро снижается после родов. Таким

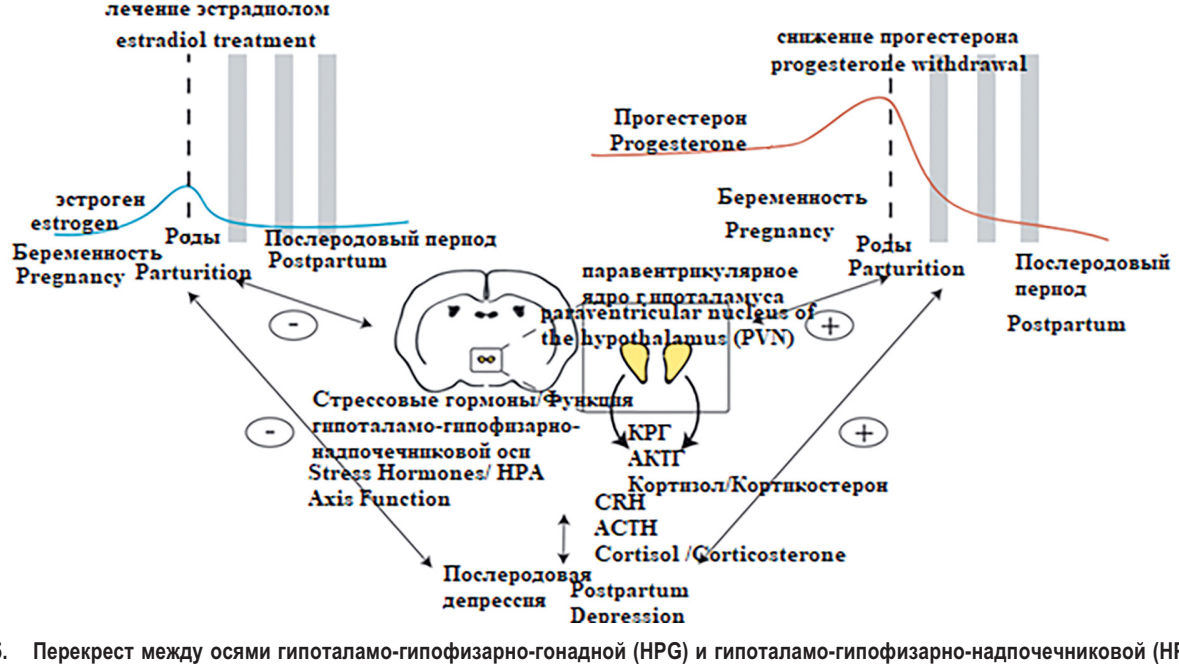


Рис. 5. Перекрест между осями гипоталамо-гипофизарно-гонадной (HPG) и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (HPA) системами при послеродовой депрессии. Было показано, что репродуктивные гормоны влияют на функцию оси HPA и наоборот [107]

Fig. 5. Crosstalk between the Hypothalamic Pituitary Gonadal (HPG) and Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA) axes in postpartum depression. Reproductive hormones have been shown to impact HPA axis function and vice versa [107]

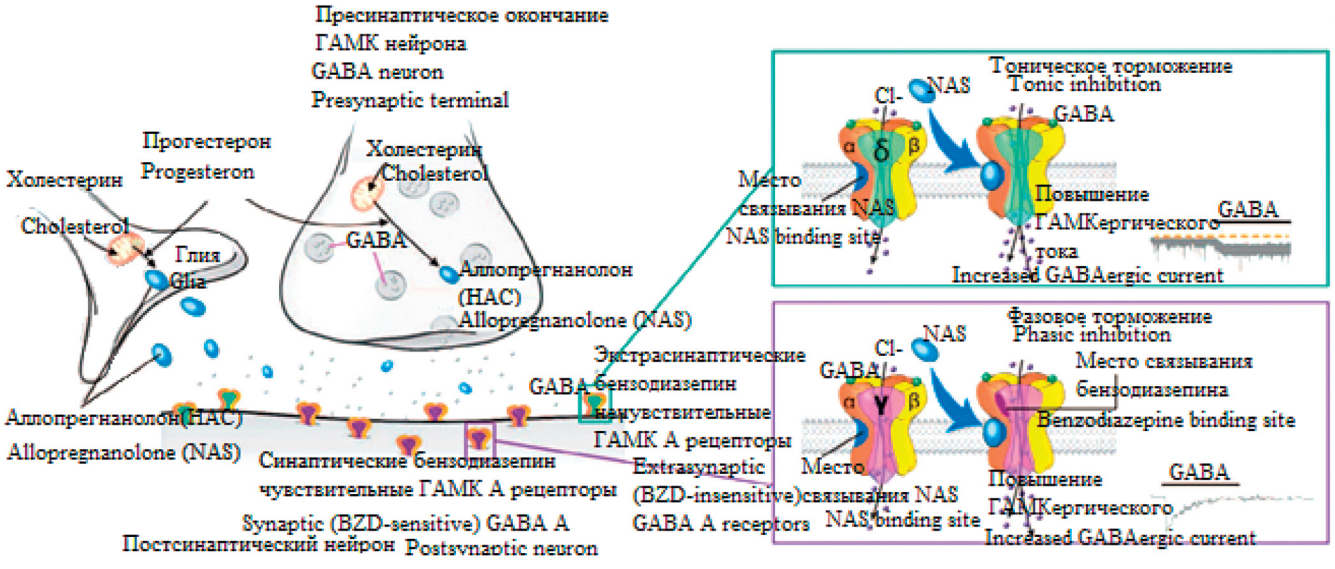


Рис. 6. Механизм действия положительного аллостерического модулятора аллопрегнанолона на синаптические и экстрасинаптические ГАМК-рецепторы. Аллопрегнанолон связывает как синаптические, так и экстрасинаптические ГАМК-рецепторы, действуя как положительный аллостерический модулятор, увеличивая частоту и продолжительность открытия каналов, что увеличивает гиперполяризующий ГАМК-эргический ток [55]. BZD — бензодиазепин; GABA — гамма-аминомасляная кислота; GABA A — гамма-аминомасляная кислота типа А; NAS — нейроактивный стероид

Fig. 6. Mechanism of action of the positive allosteric modulator allopregnanolone on synaptic and extrasynaptic GABA A receptors. Allopregnanolone binds both synaptic and extrasynaptic GABA A receptors, acting as a positive allosteric modulator to increase the frequency and duration of channel opening, thus increasing hyperpolarizing GABAergic current [55]. BZD — benzodiazepine; GABA — gamma-aminobutyric acid; GABA A — gamma-aminobutyric acid type A; NAS — neuroactive steroid

образом, предполагается, что триггером послеродовых аффективных расстройств, в том числе депрессии, является неспособность рецепторов ГАМК быстро адаптироваться к резкому снижению уровня аллопрегнанолона после родов [95]. Данную гипотезу изучают для возможного лечения послеродовой депрессии Брексанолом — запатентованной формулой синтетического внутривенного аллопрегнанолона, модулятора ГАМК-рецепторов, показавшей быстрое купирование клинических симптомов послеродовой депрессии в плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаниях по сравнению с терапией антидепрессантами [95, 70]. Брексанолон одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA) для лечения послеродовой депрессии в 2019 году, в качестве внутривенной формы аллопрогнанолона для непрерывной инфузии на протяжении 60 минут [55]. SAGE-217 (зуранолон) — это пероральный аналог аллопрегнанолона, также показавший хорошие результаты при лечении послеродовой депрессии. Ганалоксон, 3β-метилированный синтетический аналог аллопрегнанолона, также рассматривают для лечения послеродовой депрессии как в пероральной форме, так и во внутривенной [47]. Доклинические испытания показывают, что аллопрегнанолон выполняет важную функцию в подавлении реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс во время беременности [14, 20, 21, 47, 56, 121].

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Концентрация тироксинсвязывающего глобулина во время беременности увеличивается и может быть показателем чувствительности к повышенному уровню эстрогена. Некоторые исследования предполагают, что предиктором послеродовой депрессии является снижение уровня тироксинсвязывающего гормона. Дополнительно отмечена коморбидность послеродовых аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и послеродовых аффективных расстройств, что совпадает с феноменом послеродового рикошета материнской иммунной системы [95]. Женщины с повышенным уровнем антител к тиреоидной пероксидазе во время беременности имеют повышенный риск развития послеродовых аффективных расстройств.

Ряд авторов сопоставляют послеродовую депрессию с аутоиммунными заболеваниями, сравнивая возможные сходные механизмы, например, влияние материнско-фетального микрохимеризма, а также рассматривая течение аутоиммунных заболеваний во время беременности и после родов [50, 108, 109].

НЕЙРОИММУННЫЕ ПУТИ

Во время перехода от беременности к родам и послеродовому периоду наблюдается усиленный иммунный ответ, связанный как с провоспалительными, так и с противовоспалительными медиаторами. У женщин с послеродовой

депрессией повышен уровень IL-6, снижен уровень лептина. Сниженный уровень лептина во время родов может являться маркером риска развития послеродовой депрессии. С риском развития послеродовых аффективных расстройств связывают также снижение уровня утероглобина, известного как эндогенное противовоспалительное соединение CC16. По данным литературы, снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот тоже может быть связано с риском развития послеродовых психических расстройств. Отмечено, что чаще эпизоды психических заболеваний возникают во время первой беременности, что может быть связано с резкими изменениями в нейроэндокринной регуляции в первую беременность по сравнению с последующими, а также возможным большим риском развития преэклампсии во время первой беременности. Преэклампсию и послеродовый психоз связывают с иммунной дисрегуляцией, что подтверждается коморбидностью аутоиммунного тиреоидита после родов и изменением уровня аутоиммунных антител центральной нервной системы у пациенток с послеродовым психозом. Также у пациенток с послеродовым психозом был выявлен моноцитоз, не отмечалось увеличения Т-лимфоцитов после родов и нарушение расщепления триптофана [62].

Колебания кортикотропин-рилизинг гормона в процессе беременности и после родов также могут нарушать функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и способствовать развитию послеродовых аффективных расстройств [95].

Таким образом, существует дальнейшая необходимость подробного изучения биологических предикторов и маркеров послеродовых аффективных расстройств для как можно более ранней интервенции в случае развития психических заболеваний в послеродовом периоде [95, 135].

Нарушения кинуренинового пути, а именно повышение уровня кинуренина, связывают с развитием послеродовой депрессии. Существует гипотеза о том, что высокие уровни кинуренина способствуют индуцированному воспалением разрушению триптофона, что снижает выработку серотонина и вызывает развитие послеродовой депрессии [89, 107, 124, 133].

Среди прочих возможных факторов развития послеродовой депрессии выделяют низкие уровни омега-3 ненасыщенных жирных кислот и снижение уровня витамина D. Однако эти данные требуют дальнейшего рассмотрения [107].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития аффективных расстройств, связанных с беременностью и родами, с дифференциацией на период беременности и после родов, для более детального понимания механизма, связанного с этими временными периодами, поскольку психические расстройства в период беременности и после родов могут иметь различия в патофизиологических механизмах и представлять различные состояния с точки зрения воспаления, эндокринных изменений и других

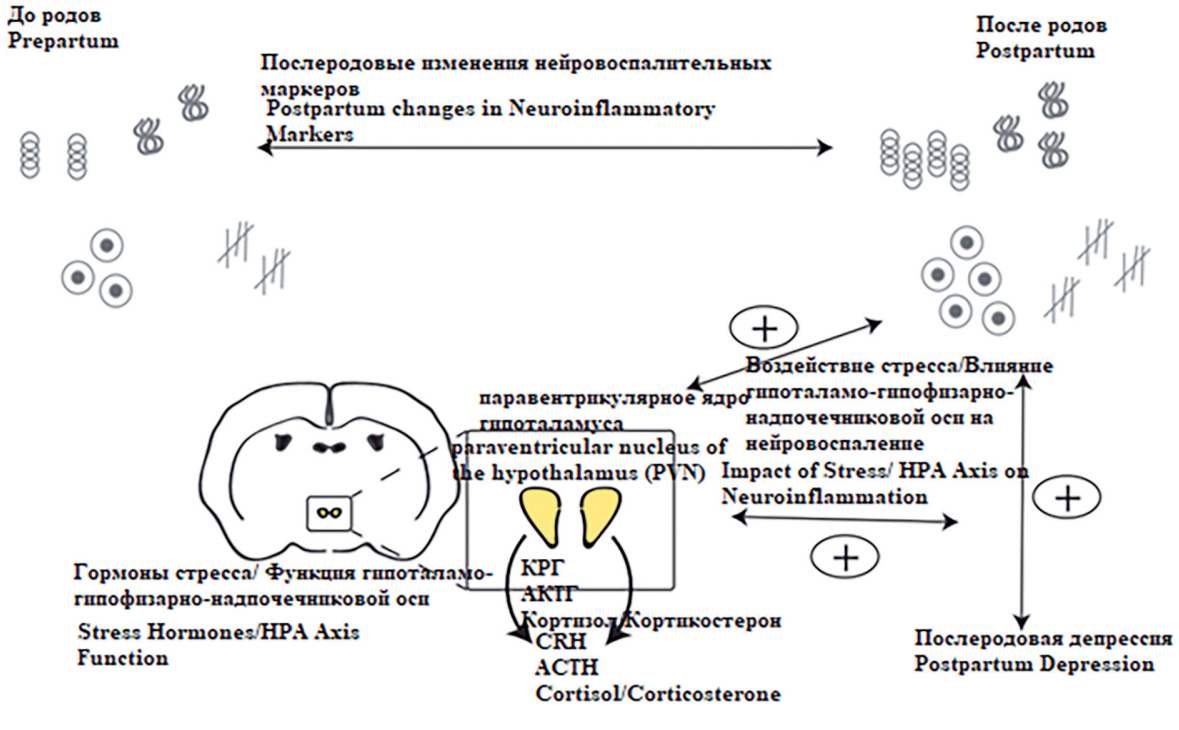


Рис. 7. Гормоны стресса и воспаление при послеродовой депрессии [107]

Fig. 7. Stress hormones and inflammation in postpartum depression [107]

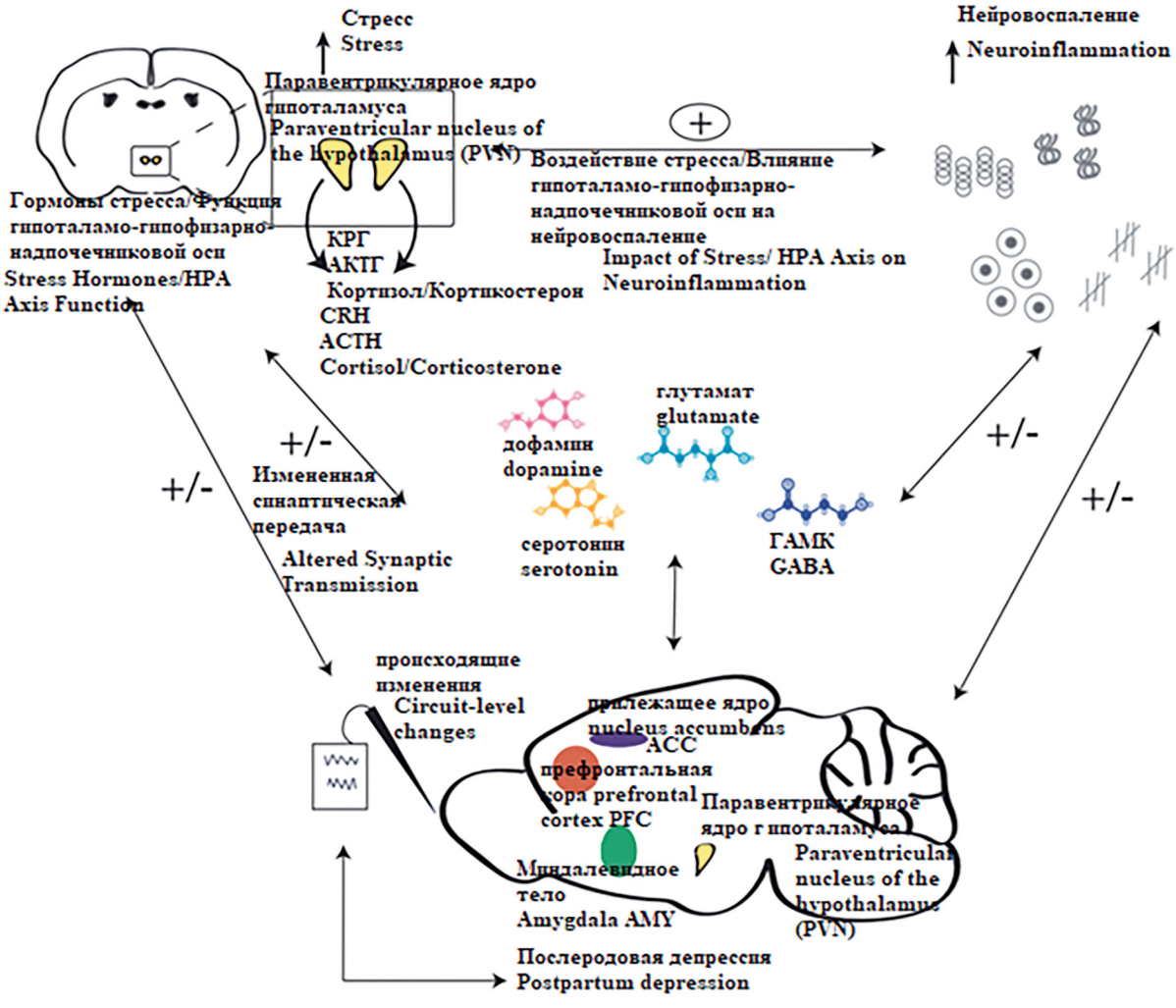


Рис. 8. Воздействие окружающей среды на синаптические функции передачи и цепи при послеродовой депрессии [88]

Fig. 8. Environmental impacts on synaptic transmission and circuit function in postpartum depression [88]

патологических процессов (рис. 7, 8) [102]. Существуют вопросы, касающиеся возможности применения стволовых клеток в возможности лечения послеродовой депрессии [103]. Дальнейшего изучения в вопросах психических расстройств, связанных с беременностью и родами, требует и центральная серотониновая система и применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [67, 68, 79, 81, 82, 101, 105]. Генетические и эпигенетические исследования активно развиваются в вопросах изучения развития психических расстройств. Предполагается выделение определенных генетических маркеров, способных предсказать риск развития депрессивных расстройств в периоде, связанном с беременностью и родами [107]. Таким образом, на сегодняшний день нет четко выделенных маркеров, точно предсказывающих развитие психических расстройств периода беременности и родов, однако получено достаточно разносторонних данных, которые в совокупности факторов могут частично объяснить развитие психических расстройств в период беременности и после родов. Возникновение психических расстройств в период беременности и после родов в настоящее время рассматривают как результат воздействия неблагоприятных внешних факторов на биологически и генетически предрасположенную к развитию психических расстройств основу. Отдельного подробного рассмотрения требует посттравматическое стрессовое расстройство, связанное с беременностью и родами [30, 59, 99].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кожадей Е.В., Гречаный С.В. Психотические расстройства послеродового периода как состояния потенциальной угрозы жизни и здоровью новорожденного (анализ клинического случая). Педиатр. 2018;9(5):109–114. DOI: 10.17816/PED95109-114.
Kozhadey E.V., Grechany S.V. Psychotic disorders of the postpartum period as conditions of potential threat to the life and health of the newborn (analysis of a clinical case). Pediatrician. 2018;9(5):109–114. (In Russian). DOI: 10.17816/PED95109-114.

2. Коргожа М.А. Динамика качества жизни женщин в послеродовом периоде. Педиатр. 2017;8(6):125–130. DOI: 10.17816/PED86125-130.
   Korgozha M.A. Dynamics of the quality of life of women in the postpartum period. Pediatr. 2017;8(6):125–130. (In Russian). DOI: 10.17816/PED86125-130.
3. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клиническое описание и указания по диагностике. Нуллер Ю.Л., Циркин С.Ю., ред. СПб.: Адис; 1994.
   International Classification of Diseases, 10th revision. Classification of mental and behavioral disorders. Clinical description and diagnostic guidelines. Nuller Yu.L., Tsirkin S.Yu., eds. Saint Petersburg: Adis; 1994. (In Russian).
4. Микиртумов Б.Е., Ильичев А.Б. Курс общей психопатологии. М.: Сотис; 2008.
   Mikirtumov B.E., Ilyichev A.B. Course in General Psychopathology. Moscow: Sotis; 2008. (Im Russian).
5. Рязанова О.В. Корреляция между применением обезболивания при родоразрешении и частотой послеродовой депрессии. Медицина: теория и практика. 2018;3(4):172–179.
   Ryazanova O.V. Correlation between the use of pain relief during childbirth and the incidence of postpartum depression. Medicine: Theory and Practice. 2018;3(4):172–179. (In Russian).
6. Angoa-Pérez M., Kane M.J., Sykes C.E. et al. Brain serotonin determines maternal behavior and offspring survival. Genes, Brain, Behav. 2014;13:579–591. DOI: 10.1111/gbb.12159.
7. Augusto A., Kumar R., Calheiros J.M. et al.1996. Post-natal depression in an urban area of Portugal: comparison of childbearing women and matched controls. Psychol Med. 1996;26(1):135–141. DOI: 10.1017/s0033291700033778.
8. Austin M-P., Classification of mental health disorders in the perinatal period: future directions for DSM-V and ICD-11. Arch Womens Ment Health .2010;13:41–44. DOI: 10.1007/s00737-009-0110-5.
9. Baransel E.S., Uçar T. Posttraumaticstress and affecting factors in couples after perinatal loss: A Turkish sample. Perspect Psychiatr Care. 2020;56(1):112–120. DOI: 10.1111/ppc.12390.
10. Barba-Müller E., Craddock S., Carmona S., Hoekzema E. Brain plasticity in pregnancy and the postpartum period: links to maternal caregiving and mental health. Archives of Women's Mental Health. 2019;22(2):289–299. DOI: 10.1007/s00737-018-0889-z.
11. Barnet B., Joffe A., Duggan A.K. et al. Depressive symptoms, stress, and social support in pregnant and postpartum adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 1996;150:64–69. DOI: 10.1001/archpedi.1996.02170260068011.
12. Barr J.A., Beck C.T. Infanticide secrets: qualitative study on postpartum depression. Can Fam Physician. 2008;54(12):1716–1717.
13. Barrett J., Wonch K.E., Gonzalez A. et al. Maternal affect and quality of parenting experiences are related to amygdala response to infant faces. Soc. Neurosci. 2012;7:252–268. DOI: 10.1080/17470919.2011.609907.
14. Barth A.M.I., Ferando I., Mody I. Ovarian cycle-linked plasticity of δ-GABAA receptor subunits in hippocampal interneurons affects γ oscillations in vivo. Front Cell Neurosci. 2014;8:222. DOI: 10.3389/fncel.2014.00222.
15. Beck C.T. Posttraumatic stress disorder after birth: A metaphor analysis. MCN Am J Matern Child Nurs. 2016;41(2):76–83. DOI: 10.1097/NMC.0000000000000211.
16. Beckley E.H., Finn D.A. Inhibition of progesterone metabolism mimics the effect of progesterone withdrawal on forced swim test immobility. Pharmacol Biochem Behav. 2007;87:412–419. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.05.017.
17. Bei B., Coo S., Trinder J. Sleep and Mood During Pregnancy and the Postpartum Period. Sleep Medicine Clinics. 2015;10(1):25–33. DOI: 10.1016/j.jsmc.2014.11.011.
18. Bell A.F., Erickson E.N., Carter C.S. Beyond labor: the role of natural and synthetic oxytocin in the transition to motherhood. J. Midwifery Women's Health. 2014;59:35–42. DOI: 10.1111/jmwh.12101.
19. Blackmore E.R., Moynihan J.A., Rubinow D.R. et al. Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. Psychosom Med. 2011;73:656–663. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31822fc277.
20. Bloch M., Aharonov I., Ben Avi I., et al.2011. Gonadal steroids and affective symptoms during in vitro fertilization: Implication for reproductive mood disorders. Psychoneuroendocrinology. 2011;36:790–796. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.10.018.
21. Bloch M., Daly R.C., Rubinow D.R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. Compr Psychiatry. 2003;44:234–246. DOI: 10.1016/S0010-440X(03)00034-8.
22. Bloch M., Rubinow D.R., Schmidt P.J. et al. Cortisol response to ovine corticotropin-releasing hormone in a model of pregnancy and parturition in euthymic women with and without a history of postpartum depression. J Clin Endocrinol Metabolism. 2005;90:695–699. DOI: 10.1210/jc.2004-1388.
23. Bloch M., Schmidt P.J., Danaceau M. et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. Am J Psychiatry. 2000;157: 924–930. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.6.924.
24. Bosch O.J., Neumann I.D. Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: From central release to sites of action. Horm Behav. 2012;61(3): 293–303. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2011.11.002.
25. Boufidou F., Lambrinoudaki I., Argeitis J. et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. J Affect Disord. 2009;115(1–2):287–292. DOI: 10.1016/j.jad.2008.07.008.
26. Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. Lancet. 2004;363(9405):303–310. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15390-1.
27. Bruins J., Hijman R., Van Ree J.M. Effect of a single dose of des-glycinamide-[Arg8] vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. Peptides 1992;13: 461–468. DOI: 10.1016/0196-9781(92)90075-e.
28. Cardaillac C., Rua C., Simon E.G., El-Hage W. L'ocytocine et la dépression du post-partum. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction, [Oxytocin and postpartum depression]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(8):786–795. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.05.002.
29. Chessick C.A., Dimidjian S. Screening for bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Arch Womens Ment Health. 2010;13(3):233–248. DOI: 10.1007/s00737-010-0151-9.
30. Cirino N.H., Knapp J.M. Perinatal posttraumatic stress disorder: a review of risk factors, diagnosis, and treatment. Obstet Gynecol Surv. 2019;74(6):369–376. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000680.

31. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. J Affect Disord. 2018;225:18–31. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.045.
32. Corwin E.J., Pajer K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. J Women's Health. 2008;17(9):1529–1534. DOI: 10.1089/jwh.2007.0725.
33. Corwin E.J., Kohen R., Jarrett M., Stafford B. The Heritability of postpartum depression. Biol Res Nurs. 2010;12:73–83. DOI: 10.1177/1099800410362112.
34. Costas J., Gratacòs M., Escaramís G. et al. Association study of 44 candidate genes with depressive and anxiety symptoms in post-partum women. J Psychiatr Res. 2010; 44:717–724. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.12.012.
35. Couto T.C.E., Brancaglion M.Y.M., Alvim-Soares A. et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. World J Psychiatry. 2015;5(1):103–111. DOI: 10.5498/wjp.v5.i1.103.
36. Cox J.L., Murray D., Chapman G.A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. Br J Psychiatry. 1993;163:27–31. DOI: 10.1192/bjp.163.1.27.
37. de Oliveira D.C., Zuardi A.W., Graeff F.G. et al. Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test. J Psychopharmacol. 2012;26:497–504. DOI: 10.1177/0269881111400642.
38. Deligiannidis K.M., Sikoglu E.M., Shaffer S.A. et al. GABAergic neuroactive steroids and resting-state functional connectivity in postpartum depression: a preliminary study. J Psychiatr Res. 2013;47:816–828. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.02.010.
39. Dhuria S.V., Hanson L.R., Frey W.H. Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations. J Pharm Sci. 2010;99(4):1654–1673. DOI: 10.1002/jps.21924.
40. Evins G.G., Theofrastous J.P., Galvin S.L. Postpartum depression: A comparison of screening and routine clinical evaluation. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:1080–1082. DOI: 10.1067/mob.2000.105409.
41. Fang Y.Y., Yamaguchi T., Song S.C., Tritsch N.X. et al. A hypothalamic midbrain pathway essential for driving maternal behaviors. Neuron. 2018;98: 192–207. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.02.019.
42. Fasching P.A., Faschingbauer F., Goecke T.W. et al. Genetic variants in the tryptophan hydroxylase 2 gene (TPH2) and depression during and after pregnancy. J Psychiatr Res. 2012;46:1109–1117. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.05.011.
43. Feldman R., Granat A., Pariente C. et al. Maternal depression and anxiety across the postpartum year and infant social engagement, fear regulation, and stress reactivity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48:919–927. DOI: 10.1097/CHI.0b013e3181b21651.
44. Fernández-Ordoñez E., González-Cano-Caballero M., Guerra-Marmolejo C. et al. Perinatal grief and post-traumatic stress disorder in pregnancy after perinatal loss: a longitudinal study protocol. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):2874. DOI: 10.3390/ijerph18062874.
45. Figueiredo F.P., Parada A.P., de Araujo L.F. et al. The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review. J Affect Disord. 2015;172:265–273. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.016.
46. Fiorelli M., Aceti F., Marini I. et al. Magnetic resonance imaging studies of postpartum depression: An overview. Behavioural Neurology. 2015;2015:1–7. DOI: 10.1155/2015/913843.
47. Frieder A., Fersh M., Hainline R., Deligiannidis K.M. Pharmacotherapy of postpartum depression: current approaches and novel drug development. CNS Drugs. 2019;33(3):265–282. DOI: 10.1007/s40263-019-00605-7.
48. Gallaher K.G.H., Slyepchenko A., Frey B.N. et al. The role of circadian rhythms in postpartum sleep and mood. Sleep Medicine Clinics. 2018;13(3):359–374. DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.04.006.
49. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of previous posttraumatic stress in the perinatal period. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2017;46(6):912–922. DOI: 10.1016/j.jogn.2017.04.136.
50. Gleicher N. Postpartum depression, an autoimmune disease? Autoimmunity Reviews. 2007;6(8):572–576. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.04.002.
51. Glynn L.M., Davis E.P., Sandman C.A. New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. Neuropeptides. 2013;47(6):363–370. DOI: 10.1016/j.npep.2013.10.007.
52. Gordon J.L., Sander B. The role of estradiol fluctuation in the pathophysiology of perimenopausal depression: A hypothesis paper. Psychoneuroendocrinology. 2021;133:105418. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105418.
53. Gossen A., Hahn A., Westphal L. et al. Oxytocin plasma concentrations after single intranasal oxytocin administration — a study in healthy men. Neuropeptides. 2012;46:211–215. DOI: 10.1016/j.npep.2012.07.001.
54. Granger A.C.P., Underwood M.R. Review of the role of progesterone in the management of postnatal mood disorders. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2001;22(1):49–55. DOI: 10.3109/01674820109049950.
55. Gunduz-Bruce H., Takahashi K., Huang M. Development of neuroactive steroids for the treatment of postpartum depression. J Neuroendocrinol. 2022;34(2):e13019. DOI: 10.1111/jne.13019.
56. Hantsoo L., Golden C.E.M., Kornfield S. et al. Startling differences: using the acoustic startle response to study sex differences and neurosteroids in affective disorders. Current Psychiatry Reports. 2018;20(6):40. DOI: 10.1007/s11920-018-0906-y.
57. Harrison S.E., Ayers S., Quigley M.A., Stein A., Alderdice F. Prevalence and factors associated with postpartum posttraumatic stress in a population-based maternity survey in England. J Affect Disord. 2021;279:749–756. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.102.
58. Helle N., Barkmann C., Bartz-Seel J. et al. Very low birth-weight as a risk factor for postpartum depression four to six weeks postbirth in mothers and fathers: Cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. J Affect Disord. 2015;180:154–161. DOI: 10.1016/j.jad.2015.04.001.
59. Hernández- Martínez A., Rodríguez-Almagro J., Molina-Alarcón M. et al. Postpartum post-traumatic stress disorder: Associated perinatal factors and quality of life. J Affect Disord. 2019;249:143–150. DOI: 10.1016/j.jad.2019.01.042.
60. Herring S.J., Foster G.D., Pien G.W. et al. Do pregnant women accurately report sleep time? A comparison between self-reported and objective measures of sleep duration in pregnancy among a sample of urban mothers. Sleep Breath. 2013;17(4):1323–1327. DOI: 10.1007/s11325-013-0835-2.
61. Hjorth S., Magnusson T. The 5-HT 1A receptor agonist, 8-OH-DPAT, preferentially activates cell body 5-HT autoreceptors in rat brain in vivo. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1988;338:463–471. DOI: 10.1007/BF00179315.

62. Holland C., Richmond M.M. Advocating for interventions when depression complicates preeclampsia. Nurs Womens Health. 2022;26(2):152–160. DOI: 10.1016/j.nwh.2022.01.010.
63. Hollander E., Bartz J., Chaplin W. et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. Biol Psychiatry. 2007;61:498–503. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.05.030.
64. Hollander E., Novotny S., Hanratty M. et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. Neuropsychopharmacology. 2003;28:193–198. DOI: 10.1038/sj.npp.1300021.
65. Holschbach M.A., Lonstein J.S. Motherhood and infant contact regulate neuroplasticity in the serotonergic midbrain dorsal raphe. Psychoneuroendocrinology. 2017;76:97–106. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.10.023.
66. Holschbach M.A., Vitale E.M., Lonstein J.S. Serotonin-specific lesions of the dorsal raphe disrupt maternal aggression and caregiving in postpartum rats. Behav Brain Res. 2018;348:53–64. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.04.008.
67. Homberg J.R., Schubert D., Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. Trends Pharmacol Sci. 2010;31:60–65. DOI: 10.1016/j.tips.2009.11.003.
68. Hornung J.P. The neuroanatomy of the serotonergic system, Handbook of Behavioral Neuroscience. 2010; 21: 51–64.
69. Howell L.L, Cunningham K.A. Serotonin 5-HT2 receptor interactions with dopamine function: implications for therapeutics in cocaine use disorder. Pharmacol Rev. 2015;67:176–197. DOI: 10.1124/pr.114.009514.
70. Hutcherson T.C., Cieri-Hutcherson N.E., Gosciak M.F. Brexanolone for postpartum depression. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(5):336–345. DOI: 10.1093/ajhp/zxz333.
71. Johnstone S.J., Boyce P.M., Hickey A.R. et al. Obstetric risk factors for postnatal depression in urban and rural community samples. Aust N Z J Psychiatry. 2001;35:69–74. DOI: 10.1046/j.1440-1614.2001.00862.x.
72. Jonas K., Johansson L.M., Nissen E. et al. Effects of intrapartum oxytocin administration and epidural analgesia on the concentration of plasma oxytocin and prolactin, in response to suckling during the second day postpartum. Breastfeed Med. 2009;4:71–82. DOI: 10.1089/bfm.2008.0002.
73. Karuppaswamy J., Vlies R. The benefit of oestrogens and progestogens in postnatal depression. J Obstet Gynaecol. 2003;23(4):341–346. DOI: 10.1080/0144361031000119448.
74. Kendell R.E., Chalmers J.C., Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. Br J Psychiatry. 1987;150:662–673. DOI: 10.1192/bjp.150.5.662.
75. Kimmel M., Kaminsky Z., Payne J.L. Biomarker or pathophysiology? The role of DNA methylation in postpartum depression. Epigenomics. 2013;5(5):473–475. DOI: 10.2217/epi.13.51.
76. Kimura T., Saji F., Nishimori K. et al. Molecular regulation of the oxytocin receptor in peripheral organs. J Mol Endocrinol. 2003;30:109–115. DOI: 10.1677/jme.0.0300109.
77. Kinalski M., Telejko B., Ku Ymicki M. et al. Tumor necrosis factor system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. Horm Metab Res. 2005;37:450–454. DOI: 10.1055/s-2005-870238.
78. Kirsch P., Esslinger C., Chen Q. et al. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. J Neurosci. 2005;25:11489–11493. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005.
79. Kiryanova V., Meunier S.J., Vecchiarelli H.A. et al. Effects of maternal stress and perinatal fluoxetine exposure on behavioral outcomes of adult male offspring. Neuroscience. 2016;320:281–296. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.01.064.
80. Kosaka H., Munesue T., Ishitobi M. et al. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. BMC Psychiatry. 2012;12:110. DOI: 10.1186/1471-244X-12-110.
81. Kott J.M., Mooney-Leber S.M., Li J., Brummelte S. Elevated stress hormone levels and antidepressant treatment starting before pregnancy affect maternal care and litter characteristics in an animal model of depression. Behav Brain Res. 2018;348:101–114. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.04.006.
82. Kristensen J.H., Ilett K.F., Hackett L.P. et al. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:521–527. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00040.x.
83. Krosch D.J., Shakespeare-Finch J. Grief, traumatic stress, and posttraumatic growth in women who have experienced pregnancy loss. Psychol Trauma. 2017;9(4):425–433. DOI: 10.1037/tra0000183.
84. Lauderdale D.S., Knutson K.L., Yan L.L. et al. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? Epidemiology. 2008;19(6):838–845. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318187a7b0.
85. Legros J.J., Chiodera P., Geenen V. et al. Dose-response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropin concentrations during oxytocin infusion in normal men. J Clin Endocrinol Metab. 1984;58:105–109. DOI: 10.1210/jcem-58-1-105.
86. Li S., Yang Z., Yao M. et al. Exploration for biomarkers of postpartum depression based on metabolomics: A systematic review. J Affect Disord. 2022;317:298–306. DOI: 10.1016/j.jad.2022.08.043.
87. Liu Y., Zhang L., Guo N., Jiang H. Postpartum depression and postpartum post-traumatic stress disorder: prevalence and associated factors. BMC Psychiatry. 2021;21(1):487. DOI: 10.1186/s12888-021-03432-7.
88. Macbeth A.H., Gautreaux C., Luine V.N. Pregnant rats show enhanced spatial memory, decreased anxiety, and altered levels of monoaminergic neurotransmitters. Brain Res. 2008;1241:136–147. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.09.006.
89. Maes M., Verkerk R., Bonaccorso S. et al. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. Life Sci. 2002;71:1837–1848. DOI: 10.1016/s0024-3205(02)01853-2.
90. Maghami M., Shariatpanahi S.P., Habibi D. et al. Sleep disorders during pregnancy and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. Int J Dev Neurosci. 2021;81(6):469–478. DOI: 10.1002/jdn.10118.
91. Maguire J., McCormack C., Mitchell A., Monk C. Neurobiology of maternal mental illness. Handbook of Clinical Neurology. 2020; 97–116. DOI: 10.1016/b978-0-444-64239-4.00005-9.
92. Marcus S.M. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences — Motherisk Update 2008. Can J Clin Pharmacol. 2009;16:e15–22.
93. Matsumoto K., Sato K., Hamatani S., Shirayama Y., Shimizu E. Cognitive behavioral therapy for postpartum panic disorder: a case series. BMC Psychology. 2019;7(1):53. DOI: 10.1186/s40359-019-0330-z.
94. Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Misri S. Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. J Psych Neurosci. 2007;32:23–29.

95. Meltzer-Brody S., Howard L.M., Bergink V. et al. Postpartum psychiatric disorders. Nature Reviews Disease Primers. Postpartum psychiatric disorders. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18022. DOI: 10.1038/nrdp.2018.22.
96. Moses-Kolko E.L., Price J.C., Shah N. et al. Age, sex, and reproductive hormone effects on brain serotonin-1A and serotonin-2A receptor binding in a healthy population. Neuropsychopharmacology. 2011;36:2729–2740. DOI: 10.1038/npp.2011.163.
97. Nanry K.P., Tilson H.A. The role of 5HT1A receptors in the modulation of the acoustic startle reflex in rats. Psychopharmacology (Berl) 1989;97:507–513. DOI: 10.1007/BF00439556.
98. Nemeroff C.B. Understanding the pathophysiology of postpartum depression: implications for the development of novel treatments. Neuron. 2008;59(2):185–186. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.07.015.
99. Nillni Y.I., Mehralizade A., Mayer L., Milanovic S. Treatment of depression, anxiety, and trauma-related disorders during the perinatal period: A systematic review. Clinical Psychology Review. 2018;66:136–148. DOI: 10.1016/j.cpr.2018.06.004.
100. Numan M., Stolzenberg D.S. Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. Front Neuroendocrinol. 2009;30:46–64. DOI: 10.1016/j.yfrne.2008.10.002.
101. Oberlander T.F., Gingrich J.A., Ansorge M.S. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. Clin Pharmacol Ther. 2009;86: 672–677. DOI: 10.1038/clpt.2009.201.
102. Osborne L.M., Monk C. Perinatal depression — The fourth inflammatory morbidity of pregnancy? Psychoneuroendocrinology. 2013;38(10):1929–1952. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.019.
103. Pabón M.M., Ji X.M., Fernandez J.W., Borlongan CV. Gender-linked stem cell alterations in stroke and postpartum depression. CNS Neurosci Ther. 2014;21(4):348–356. DOI: 10.1111/cns.12339.
104. Parsons C.E., Young K.S., Rochat T.J. et al. Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries. Br Med Bull. 2012;101:57–79. DOI: 10.1093/bmb/ldr047.
105. Pawluski J.L., Li M., Lonstein J.S. Serotonin and motherhood: From molecules to mood. Frontiers in Neuroendocrinology. 2019;53:100742. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.03.001
106. Paykel E.S., Emms E.M., Fletcher J., Rassaby E.S. Life events and social support in puerperal depression. Br J Psychiatry: J Mental Sci. 1980;136: 339–346. DOI: 10.1192/bjp.136.4.339.
107. Payne J.L., Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. Frontiers in Neuroendocrinology. 2018;52:165–180. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.12.001
108. Pedersen C.A., Johnson J.L., Silva S. et al. Antenatal thyroid correlates of postpartum depression. Psychoneuroendocrinology 2007;32:235–245. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2006.12.010.
109. Pedersen C.A., Stern R.A., Pate J. et al. Thyroid and adrenal measures during late pregnancy and the puerperium in women who have been major depressed or who become dysphoric postpartum. J Affect Disord. 1993;29:201–211. DOI: 10.1016/0165-0327(93)90034-h.
110. Phaneuf S., Asbóth G., Carrasco M.P. et al. The desensitization of oxytocin receptors in human myometrial cells is accompanied by downregulation of oxytocin receptor messenger RNA. J Endocrinol. 1997;154:7–18. DOI: 10.1677/joe.0.1540007.
111. Pinheiro K.A.T., Pinheiro R.T., Coelho F.M. et al. Serum NGF, BDNF and IL-6 levels in postpartum mothers as predictors of infant development: the influence of affective disorders. PLoS ONE. 2014;9(4):e94581. DOI: 10.1371/journal.pone.0094581.
112. Pitman R.K., Orr S.P., Lasko N.B. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Res 1993;48:107–117. DOI: 10.1016/0165-1781(93)90035-f.
113. Puglia M.H., Lillard T.S., Morris J.P., Connelly J.J. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. Proc Natl Acad Sci. 2015;112:3308–3313. DOI: 10.1073/pnas.1422096112.
114. Reddy D.S. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women. J Neuroendocrinol.2022;34(2):e13028. DOI: 10.1111/jne.13028.
115. Robertson E., Grace S., Wallington T., Stewart D.E. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. Gen Hosp Psychiatry. 2004;26(4):289–295. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2004.02.006.
116. Rossoni E., Feng J., Tirozzi B. et al. Emergent synchronous bursting of oxytocin neuronal network. PLoS Comput Biol. 2008;4(7):e1000123. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000123.
117. Rupprecht R., Rupprecht C., Di Benedetto B., Rammes G. Neuroinflammation and psychiatric disorders: Relevance of C1q, translocator protein (18 kDa) (TSPO), and neurosteroids. World J Biol Psychiatry. 2022; 23(4):257–263. DOI: 10.1080/15622975.2021.1961503.
118. Scantamburlo G., Hansenne M., Geenen V. et al. Additional intranasal oxytocin to escitalopram improves depressive symptoms in resistant depression: an open trial. Eur Psychiatry. 2015;30:65–68. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.08.007.
119. Schiller C.E., Johnson S.L., Abate A.C., et al. Reproductive Steroid Regulation of Mood and Behavior. Comprehensive Physiology. 2016;13;6(3):1135–1160. DOI: 10.1002/cphy.c150014.
120. Schiller C.E., Meltzer-Brody S., Rubinow D.R. The role of reproductive hormones in postpartum depression. CNS Spectrums. 2015;20(1):48–59. DOI: 10.1017/s1092852914000480.
121. Schiller C.E., Schmidt P.J., Rubinow D.R. Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. Psychopharmacology. 2014;231(17):3557–3567. DOI: 10.1007/s00213-014-3599-x.
122. Slattery D.A., Neumann I.D. Oxytocin and major depressive disorder: experimental and clinical evidence for links to aetiology and possible treatment. Pharmaceuticals. 2010;3:702–724. DOI: 10.3390/ph3030702.
123. Snoeren E.M., Veening J.G., Olivier B., Oosting R.S. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in female rats: a review. Pharmacol Biochem Behav. 2014;121:102–114. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.11.007.
124. Solder E., Schrocksnadel H., Sperner-Unterweger B. Measurement of tryptophan, kynurenine and neopterin in women with and without postpartum blues. J Affect Disord. 2005;86:135–142. DOI: 10.1016/j.jad.2004.12.013.

125. Song C. Essential fatty acids as potential anti-inflammatory agents in the treatment of affective disorders. Mod Trends Pharmacopsychiatry. 2013;28:75–89. DOI: 10.1159/000343970.
126. Speisman B.B., Storch E.A., Abramowitz J.S. Postpartum obsessive — compulsive disorder. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2011;40(6):680–690. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2011.01294.x.
127. Stamatakis A., Kalpachidou T., Raftogianni A. et al. Rat dams exposed repeatedly to a daily brief separation from the pups exhibit increased maternal behavior, decreased anxiety and altered levels of receptors for estrogens (ERalpha, ERbeta), oxytocin and serotonin (5-HT1A) in their brain. Psychoneuroendocrinology. 2015;52:212–228. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.11.016.
128. Stewart D.E., Vigod S.N. Postpartum depression: pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. Annual Review of Medicine. 2019;70(1):183–196. DOI: 10.1146/annurev-med-041217-011106.
129. Stewart D.E., Robertson E., Dennis C.L. et al. Postpartum depression: literature review of risk factors and interventions. Toronto; 2003.
130. Thul T.A., Corwin E.J., Carlson N.S. et al. Oxytocin and postpartum depression: A systematic review. Psychoneuroendocrinology. 2020; 120:104793. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104793.
131. Thurgood S., Avery D.M., Williamson L. Postpartum depression (PPD). Am J Clin Med. 2009;6(2):17–22.
132. Urato A.C., Mintzes B., Mangin D., Jureidini J. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. Obstet Gynecol. 2011;118(3):708. DOI: 10.1097/aog.0b013e31822bd7e3.
133. Wang S.Y., Duan K.M., Tan X.F. et al. Genetic variants of the kynurenine-3-monooxygenase and postpartum depressive symptoms after cesarean section in Chinese women. J Affect Disord. 2017;215:94–101. DOI: 10.1016/j.jad.2017.03.023
134. Weisman O., Schneiderman I., Zagoory-Sharon O., Feldman R. Salivary vasopressin increases following intranasal oxytocin administration. Peptides. 2013; 40:99–103. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.12.004.
135. Yim I.S., Tanner Stapleton L.R., Guardino C.M. et al. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. Annu Rev Clin Psychol. 2015;11(1):99–137. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426.
136. Yonkers K.A., Vigod S., Ross L.E. Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. Obstet Gynecol. 2011;117(4):961–977. DOI: 10.1097/aog.0b013e31821187a7.
137. Zonana J., Gorman J.M. The neurobiology of postpartum depression. CNS Spectrums. 2005;10(10):792–799,805. DOI: 10.1017/s1092852900010312.