

Oksytocyna – socjalny neuropeptyd. Czy ma znaczenie w teorii neurorozwojowej depresji?

Oxytocin – a social neuropeptide. Is it important in the neurodevelopmental theory of depression?

Monika E. Talarowska¹, Paulina Maruszewska¹, Edyta Staroń², Piotr Gałdecki¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Oddział Psychiatryczny D w Kielcach, Świętokrzyskie Centrum Psychiatrii w Morawicy, Polska

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2018; 13, 2: 65–74

Adres do korespondencji:

dr hab. n. zdr. Monika Talarowska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź
tel.: 42 71 55 985, faks: 42 640 50 58
e-mail: talarowskamonika@wp.pl

Streszczenie

Zgodnie z teorią przywiązania Bowlby'ego emocjonalna więź matka–dziecko kształtuje się w pierwszym roku życia. Według założeń teorii neurorozwojowej depresji proces ten rozpoczyna się jednak znacznie wcześniej, bowiem doświadczenia emocjonalne z trzech okresów życia (okresu prenatalnego, wczesnego dzieciństwa i adolescencji) mają kluczowe znaczenie dla ujawnienia się choroby. Kształtujące się wówczas połączenia nerwowe tworzące zręby naszej osobowości bazują na przewodzie układu limbicznego z ciałem migdałowatym i hipokampem nad „mózgiem racjonalnym” (kora czołowa). Naszym zdaniem istotne znaczenie w kształtowaniu się tych połączeń może mieć właśnie działanie opisanego w prezentowanym artykule układu oksytocyny jako „socjalnego peptydu” warunkującego naszą zdolność przywiązania się do drugiego człowieka. Zdolność ta stanowi swoistą szczepionkę przeciwko depresji. Celem artykułu jest przedstawienie najnowszych doniesień związanych z rolą, jaką może odgrywać oksytocyna w etiologii i przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających. Dokonałmy przeglądu najnowszej literatury – głównie anglojęzycznej – wykorzystując do tego celu bazę Pubmed/MEDLINE (do 31.05.2018 r.). Przy wyszukiwaniu posłużyliśmy się terminami: zaburzenia depresyjne, oksytocyna, przywiązanie, relacja matka–dziecko. W analizie wykorzystaliśmy artykuły charakteryzujące się najwyższą poprawnością metodologiczną i merytoryczną.

Słowa kluczowe: zaburzenia depresyjne, teoria neurorozwojowa depresji, oksytocyna, więź matka–dziecko.

Wstęp

Z perspektywy biologicznej ciało człowieka wydaje się przystosowane do odczuwania głównie dwóch emocji, równie ważnych dla naszego przeżycia: lęku i uspokojenia. Z ich

Abstract

According to Bowlby's theory of attachment, the mother–child emotional bond is shaped in the first year of life. However, according to the neurodevelopmental theory of depression, this process begins much earlier, because emotional experiences from three periods of life (prenatal period, early childhood, adolescence) are of key importance for the appearance of the disease. Nerve connections forming at the time, forming the foundations of our personality, are based on the predominance of the limbic system with the amygdala and hippocampus over the “rational brain” (frontal cortex). In our opinion, the role of the oxytocin system described in the presented article may play an important role in shaping these connections, as a “social peptide” conditioning our ability to create relationships. This ability is a kind of vaccine against depression. The aim of the article is to present the latest reports related to the possible role of oxytocin in the etiology and course of depression. We have reviewed the latest literature, mainly English-language, using the Pubmed/MEDLINE database for this purpose (until 31/05/2018). We based our search on the terms: depressive disorders, oxytocin, attachment, and mother–child relationship. In the analysis, we used articles that were characterised by the highest methodological and substantive correctness.

Key words: depressive disorders, neurodevelopmental theory of depression, oxytocin, mother–child bond.

doświadczeniem powiązane jest działanie przeciwstawnych systemów neurohormonalnych produkujących oksytocynę (*oxytocin*) i wazopresynę argininową (*arginine vasopressin*). Pierwszej z wymienionych przypisuje się działanie przeciwlękowe i przeciwdepresyjne, drugiej

– odwrotne: prołękowe i pobudzające (Poretti i wsp. 2016).

Nasi przodkowie w ciągu milionów lat od powstania gatunku ludzkiego stykali się głównie ze stresem fizycznym, indukowanym przez głód, pragnienie, odczucie chłodu czy fizyczne obrażenia ciała. Zapobieganie stresorom emocjonalnym, z którymi się stykali, miało mniejsze znaczenie z perspektywy przetrwania i przekazania genów. Dziś jest odwrotnie. Mimo że rzadziej doświadczamy głodu i potrafiemy radzić sobie z dolegliwościami fizycznymi, znacznie częściej niż kiedyś cierpimy z powodu stresorów emocjonalnych. Współcześnie, gdy stykamy się głównie ze stresem emocjonalnym, pomimo milionów lat ewolucji, posiadanej umiejętności manipulowania przedmiotami, zdolności rozumienia mowy i znajomości pisma nasze ciało w odpowiedzi na emocjonalne bodźce reaguje dokładnie tak samo jak wówczas, gdy doświadczamy fizycznego cierpienia. Innymi słowy, nasze ciała, nie odróżniając bólu fizycznego od emocjonalnego, cierpią zawsze tak samo (Bos i wsp. 2015; Kirsch 2015; Bosch i Young 2018).

Oksytocyna jest neurohormonem będącym 9-aminokwasowym neuropeptydem wytwarzanym przez podwzgórze, którego aktywność jest ściśle powiązana ze wspomnianą wazopresyną argininową (Mercedes Perez-Rodriguez i wsp. 2015; Sippel i wsp. 2017). Obecność oksytocyny oraz jej receptorów obserwuje się w strukturach mózgu istotnych dla nawiązywania i podtrzymywania relacji społecznych oraz rozwoju zaburzeń depresyjnych, takich jak: ciało migdałowate i hipokamp oraz jądro półleżące i jądro grzbietowe nerwu błędnego (Meyre-Lindenberg i wsp. 2011). Docelowym obszarem jej działania jest również grzbietowa część zakrętu obręczy oraz kora oczodołowa (Mottolese i wsp. 2014; Pohl i wsp. 2018).

Przez wiele lat przypisywano oksytocynie rolę w regulacji zachowań reprodukcyjnych, okołoporodowych i macierzyńskich. W ostatnim czasie wykazano jednak jej zaangażowanie również w procesy poznania społecznego, w budowanie przywiązania do miejsc, w nawiązywanie i podtrzymywanie relacji partnerskich, zachowania seksualne, reakcję żałoby, a także łagodzenie zachowań agresywnych oraz regulację poziomu odczuwanego lęku (Schneiderman i wsp. 2014; Bosch i wsp. 2016; Rutigliano i wsp. 2016). Obecnie prowadzone są badania nad znaczeniem oksytocyny i wazopresyny w etiologii wielu zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń depresyjnych (Yuen i wsp. 2014; Reiner i wsp. 2015) [również depresji poporodowej (Moura i wsp. 2016; King

i wsp. 2017)], choroby afektywnej dwubiegunowej (Turan i wsp. 2013), zaburzeń lękowych (Dodhia i wsp. 2014), zaburzeń stresowych porażkowych (*posttraumatic stress disorder* – PTSD) (Reijnen i wsp. 2017), zaburzeń psychotycznych (Mercedes Perez-Rodriguez i wsp. 2015), zaburzeń odżywiania (Afinogenova i wsp. 2016), tendencji suicydalnych (McQuaid i wsp. 2016), a nawet zaburzeń osobowości typu *borderline* (Jobst i wsp. 2016b). Potwierdzono również związek jej podwyższonego poziomu ze skutecznością strategii terapeutycznych stosowanych w ramach psychoterapii poznawczo-behawioralnej (Jobst i wsp. 2018).

Rola oksytocyny w przebiegu depresji i zaburzeń lękowych

Poziom oksytocyny jest istotnie niższy w grupie chorych z objawami zaburzeń depresyjnych w porównaniu z osobami zdrowymi (Yuen i wsp. 2014; Reiner i wsp. 2015). Doświadczenie emocjonalnej traumy jest silnie związane z redukcją poziomu endogennej oksytocyny (Samuel i wsp. 2015b; Donadon i wsp. 2018). Haplotyp GGGTGTC w przypadku polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) genu kodującego receptor oksytocyny (*the oxytocin receptor gene* – OXTR) rs11131149, rs2243370, rs2243369, rs13316193, rs2254298, rs2268493 oraz rs2268491 jest powiązany z cechami osobowości sprzyjającymi epizodom depresji (Kawamura i wsp. 2010; Thompson i wsp. 2011). Z kolei allel G w polimorfizmie rs53576 jest wiązany z większym poziomem empatii, optymizmu i zaufania w relacjach społecznych, a także ze zwiększoną potrzebą budowania relacji społecznych (McQuaid i wsp. 2013). McQuaid i wsp. (2013) są jednak zdania, że większa wrażliwość społeczna, warunkowana wymienionymi cechami funkcjonowania interpersonalnego, jest skorelowana z podatnością na zranienie i ryzykiem doświadczenia traumy już w okresie wczesnego dzieciństwa. Obecność jednego lub obydwu alleli A w polimorfizmie rs53576 (genotyp AA lub AG) warunkuje wykorzystywanie strategii radzenia sobie skoncentrowanych na emocjach zamiast na rozwiązywaniu zadania, co w kontekście negatywnych doświadczeń społecznych staje się źródłem objawów depresji (McInnis i wsp. 2015). Posiadanie przynajmniej jednego allela A w polimorfizmie rs53576 jest również czynnikiem, który może odpowiadać za transmisję międzypokoleniową depresji (Thompson i wsp. 2014). Thompson i wsp. (2014) dono-

szą, że SNP rs53576 u osób, których matki doświadczyły depresji poporodowej, istotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia objawów depresji u dziecka w okresie nastoletnim. Obecność allele A, zwiększając wrażliwość na odrzucenie, zmniejsza zdolność poszukiwania wsparcia w relacjach społecznych (Woods i wsp. 2018).

W badaniu przeprowadzonym przez Windle i Mruq (2015) ($N = 340$) młode kobiety, które doświadczyły rozvodu rodziców w okresie swojej adolescencji i miały wspomniany wcześniej genotyp GG w polimorfizmie rs53576, zgłaszały dwukrotnie więcej symptomów depresji w porównaniu z kobietami, które miały za sobą podobne doświadczenia, ale miały genotyp AA lub AG. Również dzieci (w wieku 8–14 lat) kobiet cierpiących w okresie poporodowym z powodu depresji, będące homozygotami GG SNP rs53576, były bardziej wrażliwe na rozpoznawanie smutku na twarzach obcych osób w porównaniu z dziećmi z przynajmniej jednym allele A w polimorfizmie rs53576 (Burkhouse i wsp. 2016). Ponadto genotyp GG w polimorfizmie rs53576 u kobiet będących świadkami płaczu dziecka wiązał się ze wzmożoną fizjologiczną reaktywnością ich organizmów na ten bodziec (Riem i wsp. 2011). Obecność homozygoty GG w polimorfizmie rs53576 korelowała dodatnio z podatnością na zranienie w postaci emocjonalnego odrzucenia także wśród młodych adolescentów (w wieku 10–14 lat) (Kushner i wsp. 2017). Interesujące wyniki uzyskali w swoim badaniu Mohiyeddini i Opacka-Juffry (2015). Zauważyli oni, że w grupie badanych mężczyzn z objawami depresji poziom oksytocyny korelował ujemnie z intensywnością ruminacji o negatywnym zabarwieniu, które są związane z etiologią depresji (Nolen-Hoeksema i Morrow 1991). W badaniu Schneiderman i wsp. (2014) przeprowadzonym na nielicznej grupie chorych z objawami depresji ($N = 14$) zauważono, że donosowo podawana oksytocyna wraz z escitalopramem (przez okres czterech tygodni) istotnie zmniejsza nasilenie objawów depresji mierzone skalą depresji Hamiltona. Z kolei Keating i wsp. (2013) nie stwierdzili zmian w poziomie oksytocyny i kortyzolu w badanej przez nich grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi przed zastosowaniem farmakoterapii lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i po jej zakończeniu.

Warto w tym miejscu przytoczyć wyniki badań, które przeprowadzili Bendix i wsp. (2015). Badacze ci nie stwierdzili różnic w poziomie oksytocyny pomiędzy pacjentami z różnych grup zaburzeń psychicznych, jednak zauważyli, że jej

niższy poziom łączy się z lękiem rozpatrywanym jako stała cecha osobowości oraz z impulsywnością i tendencją do zachowań unikowych. Co więcej, poziom oksytocyny powiązany jest z umiejętnością przewidywania stanów emocjonalnych i poznawczych partnera interakcji (badanie przeprowadzone na podstawie teorii umysłu) (MacKinnon i wsp. 2014).

Działanie przeciwłękowe oksytocyny

Gen kodujący receptor oksytocyny (Tollenaar i wsp. 2017) oraz wazopresyna argininowa (Goncharova i wsp. 2015) mają wpływ na podatność i odporność (*resilience*) na bodźce stresowe. Katz i wsp. (2017) w przeprowadzonym przez siebie siedmiodniowym badaniu stwierdzili, że stosowanie antagonisty receptora 1B wazopresyny argininowej u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych istotnie zmniejsza symptomy pobudzenia części współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Zbliżone rezultaty w modelu zwierzęcym z zastosowaniem dootrzewnowo wprowadzanej oksytocyny uzyskali Balmus i wsp. (2018). Cytowani autorzy podkreślają, że pomimo zaawansowanego wieku poddanych eksperymentowi zwierząt zaobserwowali u nich istotne zmniejszenie zachowań lękowych (*anxiety-like behaviors*) i depresyjnych (*depressive-like behaviors*), a także zwiększoną gotowość do inicjowania interakcji społecznych wobec nieznanymi zwierzęciu osobników (Balmus i wsp. 2018). Co ciekawe, zachowania agresywne męskiego osobnika kierowane wobec partnerki zmniejszały ekspresję w obszarze ciała migdałowatego mózgow samicy genu kodującego działanie receptora 1A wazopresyny argininowej (Poirier i wsp. 2013). Zjawisko to było powiązane z podwyższonym poziomem lęku u tych zwierząt. Również poziom oksytocyny w organizmie może wpływać na dobór strategii radzenia sobie w sytuacjach będących źródłem stresu psychospołecznego (rozwiązywanie problemów, humor, pozytywne przewartościowanie, obwinianie siebie i poszukiwanie wsparcia) (McInnis i wsp. 2015).

Oksytocyna a poznanie społeczne

Potrzeba kontaktów międzyludzkich jest dla człowieka tak samo ważna jak potrzeba pożywienia i wody. Izolacja społeczna wywołuje w naszym ciele reakcje analogiczne do sytuacji zagrożenia życia i zdrowia (Gilles i Polston 2017). Zdolność rozpoznawania ekspresji emocjonalnej partnerów interakcji nie tylko jest podstawą efektywnej komunikacji, ale również zapewnia nam poczucie bezpieczeństwa w relacji z innymi.

Umiejętność prowadzenia złożonej niewerbalnej komunikacji jest widoczna już w ciągu pierwszych tygodni życia dziecka (około ósmego tygodnia życia), na długo przed rozwojem mowy (Słaboń-Duda 2011). Zdolność odczytywania sygnałów oznaczających potrzebę kontaktu lub oddalenia pozwala na wzajemne dostrojenie się matki i dziecka (Słaboń-Duda 2011).

Okazuje się, że oksytocyna podawana donosowo poprawia umiejętności związane z poznaniem społecznym (MacDonald i wsp. 2013), a kontakty społeczne są czynnikiem warunkującym jej uwalnianie (Deuse i wsp. 2018). Dostępne są doniesienia, zgodnie z którymi istotne znaczenie dla właściwych relacji społecznych ma wspomniana równowaga pomiędzy działaniem systemu neuronalnego uwalniania oksytocyny i wazopresyny (Neumann i Landgraf 2012). Poziom oksytocyny jest też ściśle powiązany z nastawieniem na poszukiwanie wsparcia i pomocy ze strony innych oraz z równie istotną umiejętnością korzystania z oferowanej pomocy (Thomas i Larkin 2018). W przypadku chorych z objawami depresji charakterystyczne jest unikanie kontaktów społecznych, co zmniejsza szanse na pozytywne wzmocnienie społeczne. Tendencja ta koreluje dodatnio z poziomem oksytocyny i odwrotnie proporcjonalnie z poziomem kortyzolu (Thomas i Larkin 2018).

U chorych z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych obserwujemy liczne deficyty w zakresie poznania społecznego (m.in. w zakresie zdolności rozpoznawania ekspresji emocjonalnej twarzy). Szczegółowo zagadnienie to opisaliśmy w naszych dwóch wcześniejszych pracach: Talarowska i Gałecki (2016) oraz Talarowska i wsp. (2016). Należy jednak podkreślić, że z perspektywy teorii neurorozwojowej szczególnie ważna wydaje się trudność chorych z zaburzeniami depresyjnymi w budowaniu bliskich więzi z innymi, powiązana z nadmiernym oczekiwaniem wsparcia i opieki z ich strony (Hames i wsp. 2013). Trudność ta z kolei wiązana jest z dysfunkcjami w zakresie działania układu oksytocyny. Co ciekawe, występujące razem SNPs OXTR łączone z dysfunkcją w nawiązywaniu relacji społecznych (OXTR rs13316193, rs2254298, rs1042778, rs2268494, rs2268490) wywierają wpływ na mniejszą zdolność do zachowań empatycznych nie tylko w grupie pacjentów z depresją, ale

w również w przypadku nowo tworzącej się relacji partnerskiej (Schneiderman i wsp. 2014).

Depresja poporodowa, poziom oksytocyny, kształtowanie się więzi matka–dziecko a ryzyko rozwoju depresji

Tworzenie więzi matka–nowo narodzone dziecko ma kluczowe znaczenie dla właściwego rozwoju społeczno-emocjonalnego każdego z nas. Ta więź uczuciowa nie tylko staje się prekursorem późniejszych relacji społecznych, ale okazuje się, że jej charakter wpływa też na kształtowanie się trwałych szlaków biologicznych i reakcji neurohormonalnych, które w dorosłym życiu stają się „paliwem” dla rozwoju zaburzeń depresyjnych i lękowych lub przeciwnie – są swoistym mechanizmem obronnym przed ich wystąpieniem. Czym jednak jest wspomniana więź? Wyjaśnienie zawiera tabela 1.

Depresja w okresie ciąży oraz depresja poporodowa matki wpływają wielokierunkowo na wystąpienie zaburzeń depresyjnych u dziecka. Znaczenie ma nie tylko wpływ czynników biologicznych (1; opisany poniżej), powiązane z nim zaburzenie relacji matka–dziecko i tworzącej się między nimi więzi (2; matki depresyjne są mniej wrażliwe na potrzeby rozwojowe swoich dzieci), ale również zaburzenia w funkcjonowaniu systemu rodzinnego (3) i wreszcie zaburzenia w diadzie małżeńskiej (4) (Rutter i Quinton 1984). Inne możliwe zależności pomiędzy depresją matki a jej wystąpieniem u dziecka przedstawiono w tabeli 2 (Tyra 2000).

Badania prowadzone na modelu zwierzęcym ujawniły, że separacja od matki na wczesnym etapie życia dziecka prowadzi do trwałych zmian neuroendokrynych ujawniających się w życiu dorosłym w postaci deficytów poznawczych, emocjonalnych i społecznych (Vaiserman i Koliada 2017). Deficyty te tworzą zespół objawów odpowiadających zaburzeniom lękowym i depresyjnym. Zachowania te są powiązane za zmianami w działaniu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (*hypothalamus–pituitary–adrenal* – HPA), zarówno u matki, jak i nowo narodzonego dziecka (Nishi i wsp. 2014), a także z działaniem układu neurohormonalnego oksytocyny i wazopresyny. W badaniach Koutra i wsp. (2017) wykazano, że

Tabela 1. Cechy przywiązania matka–dziecko wg J. Bowlby'ego (Kornas-Biela 2017)

- Selektywność oznaczająca koncentrację na jednej osobie, z którą więź jest głęboka i silna, specyficzna i niepowtarzalna.
- Potrzeba fizycznej bliskości z obiektem przywiązania i jego aktywne poszukiwanie.
- Osiąganie stanu komfortu i bezpieczeństwa, uspokojenia, odprężenia w sytuacji bliskości z obiektem.
- Lęk separacyjny, pojawiający się, gdy obiekt przywiązania jest niedostępny lub więź zostaje zerwana.

Tabela 2. Depresyjny rodzic i jego dziecko (Tyra 2000)

- Depresyjny rodzic traci zainteresowanie dzieckiem i jego potrzebami.
- Komunikacja werbalna i niewerbalna ulegają ograniczeniu. Interakcje – nawet jeżeli są obecne – są pełne napięć, smutku, złości.
- Depresyjny rodzic kieruje do swojego dziecka komunikaty o braku wiary w jego możliwości, zdolności.
- Oddziaływania rodzicielskie depresyjnego rodzica są często niekonsekwentne (od nadmiernych wymagań do zbytnej pobłażliwości).
- Obserwujące rodziców dziecko w drodze naśladownictwa i modelowania przejmuje stereotypy myślowe, wzorce, sposoby funkcjonowania, które stają się utrwalonymi cechami jego osobowości.

nasilenie objawów depresji poporodowej u matki oraz stopień doświadczanego przez nią lęku jako stałej cechy osobowości były powiązane z jakością rozwoju neuropsychologicznego dzieci. Co więcej, bliskość emocjonalna pomiędzy rodzicami a dziećmi w okresie wczesnego dzieciństwa była czynnikiem w istotny sposób wpływającym na objętość kory czołowej w rejonie zakrętu czołowego potomstwa oraz korelowała z cechami osobowości sprzyjającymi wystąpieniu depresji u dzieci (Yang i wsp. 2017). Już Anna Freud, obserwując dzieci ewakuowane z bombardowanego Londynu, stwierdziła, że obecność matki jest czynnikiem kluczowym dla dziecka, ważniejszym niż jego fizyczne bezpieczeństwo (zaspokojenie potrzeby głodu, pragnienia czy brak bólu fizycznego) (Słaboń-Duda 2011). Lepiej jest być z matką, nawet w skromnych warunkach, niż zyskać fizyczne bezpieczeństwo, gdy jego kosztem jest rozstanie z matką (Freud 2004).

Oksytocyna warunkuje tworzenie się przywiązania pomiędzy matką a dzieckiem (Mah i wsp. 2015). Jej niski poziom u matki w okresie poporodowym wywiera wpływ na nasilenie lęku separacyjnego, objawy depresji, obraz siebie jako matki, a także kształtuje lękowy styl przywiązania w relacji matka–dziecko (Mah i wsp. 2015; Kohlhoff i wsp. 2017). Matki z objawami zaburzeń lękowych i zaburzeń depresyjnych inicjują mniej pozytywnych zachowań interpersonalnych wobec swoich dzieci, w mniejszym stopniu zauważają ich potrzeby i nie są w stanie w pełni ich realizować (Samuel i wsp. 2015a). Ponadto poziom oksytocyny w okresie poporodowym istotnie koreluje z łatwością podejmowania pozytywnych interakcji z dzieckiem (Samuel i wsp. 2015b). W badaniu Jobst i wsp. (2016a) poziom oksytocyny w osoczu krwi w okresie od 38. tygodnia ciąży do 2. dnia po porodzie istotnie zmniejszył się u kobiet z objawami depresji poporodowej, natomiast w grupie bez objawów depresji poporodowej wartość ocenianego wskaźnika stale wzrastała ($n = 100$).

W wartym przytoczenia badaniu, które przeprowadzili Clarici i wsp. (2015), 16 kobiet z diagnozą depresji poporodowej w trakcie 12-spotkaniowej psychoterapii psychodynamicz-

nej przyjmowało donosowo oksytocynę. Nie zaobserwowano poprawy w postaci zmniejszenia objawów depresji po zakończeniu procedury eksperymentalnej, ale stwierdzono istotne zmniejszenie cech narcystycznych wśród kobiet przyjmujących oksytocynę. Zdaniem Clarici i wsp. (2015) oksytocyna poprzez swój mechanizm działania moduluje rejony mózgu powiązane z narcystycznymi cechami osobowości. W momencie narodzin dziecka kobieta staje przed koniecznością konfrontacji rzeczywistości z własnym wyobrażeniem siebie jako idealnej matki. Konfrontacja ta wypada często niekorzystnie dla kobiety, co staje się źródłem trudnych dla niej emocji (Eapen i wsp. 2014).

Oksytocyna a działanie układu odpornościowego

Niedostateczne zaspokojenie potrzeby bliskości na wczesnych etapach życia dziecka (np. z powodu izolacji społecznej, niskich umiejętności rodzicielskich, emocjonalnego odrzucenia dziecka przez rodziców) prowadzi do zmian w neurobehawioralnej reakcji na doświadczane stresory, co kształtuje wzorce naszych przyszłych relacji z ludźmi (Kinnally i Capitanio 2015). Jednocześnie dochodzi do rozregulowania układu hormonalnego i odpornościowego poprzez sieć wzajemnych sprzężeń zwrotnych w osi HPA. Utrwalone cechy osobowości w postaci lękowego nastawienia powodujące dysregulację osi HPA są z kolei źródłem stałej prozapalnej aktywności układu immunologicznego (Hodes i wsp. 2016). Ten ciąg wzajemnych sprzężeń zwrotnych poprzez nadmierną produkcję neurotoksycznych związków (głównie tzw. *tryptophan catabolites* – TRYCATs) prowadzi stopniowo do procesów neurodegeneracyjnych, ujawniających się m.in. w postaci depresji (Talarowska i Galecki 2016; Morris i wsp. 2016).

Dysregulacja działania układu odpornościowego jako czynnik etiologiczny, ale również wpływający na przebieg depresji, nie budzi już wątpliwości (Euteneuer i wsp. 2017). D'Acquisto (2017), posługując się terminem emocjonalnej immunologii, rozbudowuje to zagadnienie. Według niego ozna-

cza ono, że układ odpornościowy i afektywny są układami dynamicznymi, podlegającymi ciągłym zmianom, jednak stanowiącymi swoje lustrzane odbicie. O wzajemnych zależnościach pomiędzy układem odpornościowym a emocjami świadczy częstość występowania zaburzeń emocjonalnych u pacjentów z chorobami układu immunologicznego oraz osłabienie układu odpornościowego u chorych cierpiących na różne grupy zaburzeń psychicznych (Rubinow i Rubinow 2017). D'Acquisto podkreśla, że zmienność obydwu układów wyraża się w ich plastyczności (*plasticity*), rozumianej jako zdolność do zmiany (adaptacji) pod wpływem czynników zewnętrznych. Zarówno w przypadku układu odpornościowego, jak i układu afektywnego na drodze zmian zachodzących w łańcuchu DNA otrzymujemy od naszych przodków jedynie biologiczną predyspozycję określającą ryzyko zapadalności na daną chorobę. Od naszych zdolności adaptacyjnych (dieta, styl życia, ale również mechanizmy radzenia sobie) zależy, czy choroba się ujawni. D'Acquisto wprowadza również pojęcie immunologicznej osobowości, stawiając pytanie o jej zbieżność z osobowością psychologiczną. Wydaje się, że odpowiedź na to pytanie może być twierdząca. Jako cechę osobowości istotną z perspektywy aktywacji układu immunologicznego wymienia się neurotyzm pośredniczący w reakcji psychologicznej na bodźce stresowe.

Krause i wsp. (2018) podkreślają, że trauma wczesnodziecięca w postaci doświadczanej przemocy oddziałuje negatywnie na neurohormonalny układ oksytocyny, co ujawnia się w zmniejszonej ekspresji OXTR w dorosłym życiu. U dzieci będących w centrum wojennych działań obniżony poziom oksytocyny powiązany był ze wzrostem czynnika będącego wskaźnikiem osłabienia działania układu odpornościowego (ocenie poddano stężenie immunoglobuliny A w ślinie; *salivary immunoglobulin A – s-IgA*). Zmienne te łączyły się z większym nasileniem odczuwanego lęku oraz częstszym występowaniem zaburzeń stresowych pourazowych w tej grupie dzieci (Ulmer-Yaniv i wsp. 2018). Zdaniem Ulmer-Yaniv i wsp. (2018) dziecięcy lęk mógł być indukowany przez ich matki na trzy sposoby: 1) zwiększone stężenie s-IgA u matki prowadziło do wzrostu wartości wskaźnika s-IgA u dziecka, wzmagając jego lęk; 2) spadek poziomu oksytocyny u matki obniżał jej poziom u dziecka poprzez zmniejszenie zdolności do nawiązywania pozytywnych interakcji społecznych przez matkę; 3) wzrost odczuwanego lęku jako stanu u matki wzmagał bezpośrednio lęk–stan u dziecka. W badaniach Amini-Khoei i wsp. (2017) separacja zwierząt od matki bezpośrednio

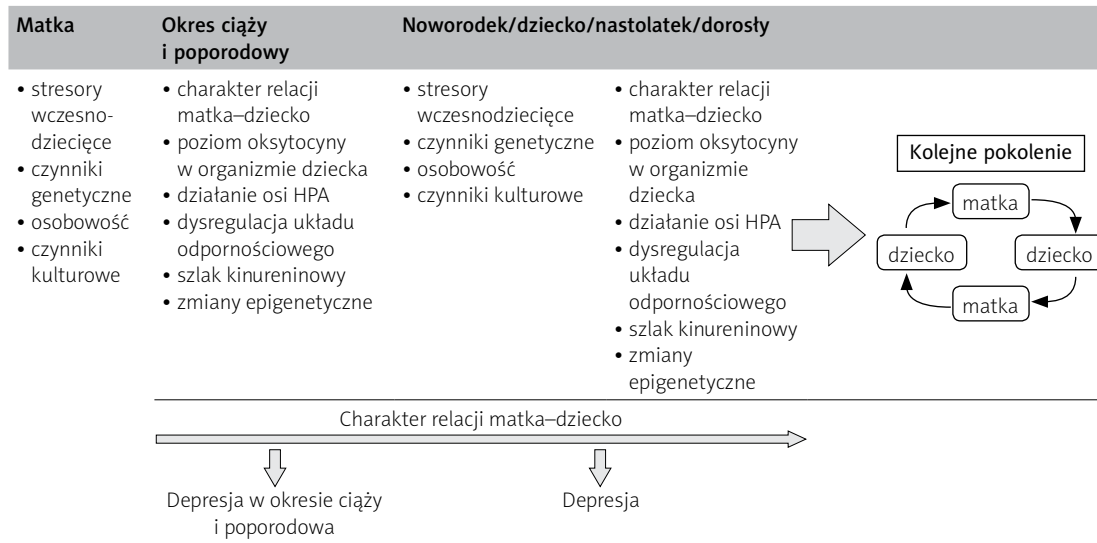
po narodzinach prowadziła do wyraźnej, wzmożonej odpowiedzi immunologicznej w rejonie hipokampu powiązanej z zachowaniami depresyjnymi (*depressive-like behaviors*).

Teoria neurorozwojowa depresji a oksytocyna

Wielu autorów podkreśla znaczenie wczesnodziecięcych doświadczeń, szczególnie tych o znamionach traumy, dla wystąpienia w dorosłym życiu zaburzeń psychicznych. Istnieją prace wskazujące na bezpośredni związek traum z okresu dzieciństwa z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, psychozami, zaburzeniami nastroju, zaburzeniami lękowymi oraz z ryzykiem podejmowania prób samobójczych (Aas i wsp. 2016). Doświadczenia te prowadzą do zmian w reaktywności układu hormonalnego, układu odpornościowego, do zmian w funkcjonowaniu mózgu (głównie kory czołowej i obszaru hipokampu), a na poziomie psychologicznym do utrwalania się nieadaptacyjnych sposobów reakcji na działające stresory (Nagy i wsp. 2018). Podstawą ostatnich z wymienionych są szlaki połączeń nerwowych wzmacniane przez powtarzanie doświadczeń zmysłowych, zarówno tych o charakterze pozytywnym, jak i traumatycznym. Tworzenie i wzmacnianie połączeń nerwowych jest kluczowym zadaniem na wczesnych etapach rozwoju mózgu i formuje zręby osobowości. Badania neuroanatomiczne wskazują, że oksytocyna wzmacnia systemy neuronalne powiązane z opieką, zmniejszając aktywność systemu paniki, dla którego charakterystyczne jest doświadczanie uczucia lęku (Panksepp i Watt 2011). Receptory oksytocyny modulują transmisję synaptyczną i aktywność neuronów w rejonie hipokampu głównie poprzez wzmocnienie uwalniania glutaminianu w brzusznej części hipokampu (Mairesse i wsp. 2015).

Aupperle i wsp. (2016) sugerują, że genetyczny profil oksytocyny rodziców nie tylko wywiera wpływ na interakcje rodzic–dziecko, ale również warunkuje neuronalną odpowiedź ze strony mózgu nastolatka. Nasilone objawy smutku i lęku wśród nastolatków powiązane są ze wzmożoną aktywnością prawego ciała migdałowatego w odpowiedzi na krytykę kierowaną do nich ze strony matki, przy zmniejszonej jego aktywności w odpowiedzi na pochwałę płynącą z jej strony.

Lesse i wsp. (2017), oceniając wpływ czynników stresogennych na wczesnych etapach życia (separacja od matki i izolacja od grupy społecznej), zaobserwowali, że oddziaływania



HPA – oś podwzgórze–prysadka–nadnercza

Ryc. 1. Międzypokoleniowe czynniki wpływające na rozwój depresji

te zmieniają ekspresję OXTR oraz receptora 1A wazopresyny argininowej (AvpR1a) w rejonie hipokampu. Zmiany w ekspresji wymienionych genów są z kolei powiązane z zachowaniami depresyjnymi w grupie badanych zwierząt. Zdaniem autorów poza stresem wczesnodziecięcym dla ujawnienia się objawów depresji istotne znaczenie mają kolejne życiowe doświadczenia o znamionach traumy.

W ciekawym badaniu przeprowadzonym przez zespół Eckstein i wsp. (2017) wskazano ($N = 79$), że podawana donosowo oksytocyna wzmacnia aktywność połączeń pomiędzy ciałem migdałowatym i korą przedczołową. Są to rejony mózgu ściśle powiązane z adekwatnością reakcji na społecznie ważne bodźce emocjonalne, a także zaangażowane w etiologię depresji (Talarowska i Gałecki 2016; Gałecki i Talarowska 2018).

Podsumowanie

Zgodnie z teorią przywiązania Bowlby’ego emocjonalna więź matka–dziecko kształtuje się w pierwszym roku życia. Według założeń teorii neurorozwojowej depresji proces ten rozpoczyna się jednak znacznie wcześniej, bowiem doświadczenia emocjonalne z trzech okresów życia (okresu prenatalnego, wczesnego dzieciństwa, adolescencji) mają kluczowe znaczenie dla ujawnienia się choroby. Kształtujące się wówczas połączenia nerwowe tworzące zręby naszej osobowości bazują na przewodzie układu limbicznego z ciałem migdałowatym i hipokampem nad „mózgiem racjonalnym” (kora czołowa). Naszym zdaniem istotną rolę w kształtowaniu się tych połączeń może odgrywać właśnie działanie opisanego

w prezentowanym artykule układu oksytocyny (Dodhia i wsp. 2014) jako „socjalnego peptydu” warunkującego naszą zdolność przywiązania się do drugiego człowieka. Zdolność ta stanowi swoistą szczepionkę przeciwko depresji. Podsumowaniem rozważań na temat znaczenia oksytocyny w rozwoju zaburzeń depresyjnych jest rycina 1.

Praca powstała w ramach prac własnych Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi, nr: 502-03/5-062-02/502-54-218 oraz nr: 503/5-062-02/503-51-004.

Piśmiennictwo

1. Aas M, Henry C, Andreassen OA i wsp. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord* 2016; 4: 2.
2. Afinogenova Y, Schmelkin C, Plessow F i wsp. Low fasting oxytocin levels are associated with psychopathology in anorexia nervosa in partial recovery. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e1483-e1490.
3. Amini-Khoei H, Mohammadi-Asl A, Amiri S i wsp. Oxytocin mitigated the depressive-like behaviors of maternal separation stress through modulating mitochondrial function and neuroinflammation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 76: 169-178.
4. Aupperle RL, Morris AS, Silk JS i wsp. Neural responses to maternal praise and criticism: Relationship to depression and anxiety symptoms in high-risk adolescent girls. *Neuroimage Clin* 2016; 11: 548-554.
5. Balmus IM, Lefter R, Ciobica A i wsp. Preliminary data on some behavioral changes induced by short-term intraperitoneal oxytocin administration in aged rats. *Psychiatr Danub* 2018; 30: 91-98.
6. Bendix M, Uvnäs-Moberg K, Petersson M i wsp. Plasma oxytocin and personality traits in psychiatric outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 57: 102-110.

7. Bos PA, Brummelman E, Terburg D. Cognition as the tip of the emotional iceberg: A neuro-evolutionary perspective. *Behav Brain Sci* 2015; 38: e72.
8. Bosch OJ, Dabrowska J, Modi ME i wsp. Oxytocin in the nucleus accumbens shell reverses CRFR2-evoked passive stress-coping after partner loss in monogamous male prairie voles. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 64: 66-78.
9. Bosch OJ, Young LJ. Oxytocin and Social Relationships: From Attachment to Bond Disruption. *Curr Top Behav Neurosci* 2018; 35: 97-117.
10. Burkhouse KL, Woody ML, Owens M i wsp. Sensitivity in detecting facial displays of emotion: Impact of maternal depression and oxytocin receptor genotype. *Cogn Emot* 2016; 30: 275-287.
11. Clarici A, Pellizzoni S, Guaschino S i wsp. Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study. *Front Psychol* 2015; 6: 426.
12. D'Acquisto F. Affective immunology: where emotions and the immune response converge. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19: 9-19.
13. Deuse L, Wudarczyk O, Rademacher L i wsp. Peripheral Oxytocin Predicts Higher-Level Social Cognition in Men Regardless of Empathy Quotient. *Pharmacopsychiatry* 2018 Mar 28. doi: 10.1055/a-0590-4850. [Epub ahead of print]
14. Dodhia S, Hosanagar A, Fitzgerald DA i wsp. Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 2061-2069.
15. Donadon MF, Martin-Santos R, Osório FL. The Associations Between Oxytocin and Trauma in Humans: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2018; 9: 154.
16. Eapen V, Dadds M, Barnett B i wsp. Separation anxiety, attachment and inter-personal representations: disentangling the role of oxytocin in the perinatal period. *PLoS One* 2014; 9: e107745.
17. Eckstein M, Markett S, Kendrick KM i wsp. Oxytocin differentially alters resting state functional connectivity between amygdala subregions and emotional control networks: Inverse correlation with depressive traits. *Neuroimage* 2017; 149: 458-467.
18. Euteneuer F, Dannehl K, Del Rey A i wsp. Peripheral immune alterations in major depression: the role of subtypes and pathogenetic characteristics. *Front Psychiatry* 2017; 8: 250
19. Freud A. Ego i mechanizmy obronne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
20. Gatecki P, Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80: 267-272.
21. Gilles YD, Polston EK. Effects of social deprivation on social and depressive-like behaviors and the numbers of oxytocin expressing neurons in rats. *Behav Brain Res* 2017; 328: 28-38.
22. Goncharova ND, Oganyan TE, Marenin VY, Vengerin AA. Age-specific and individual features of vasopressinergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system in primates. *Bull Exp Biol Med* 2015; 158: 804-806.
23. Hames JL, Hagan CR, Joiner TE. Interpersonal processes in depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2013; 9: 355-377.
24. Hodes GE, Ménard C, Russo SJ. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment. *Neurobiol Stress* 2016; 4: 15-22.
25. Jobst A, Krause D, Maiwald C i wsp. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health* 2016a; 19: 571-579.
26. Jobst A, Padberg F, Mauer MC i wsp. Lower oxytocin plasma levels in borderline patients with unresolved attachment representations. *Front Hum Neurosci* 2016b; 10: 125.
27. Jobst A, Sabaß L, Hall D i wsp. Oxytocin plasma levels predict the outcome of psychotherapy: A pilot study in chronic depression. *J Affect Disord* 2018; 227: 206-213.
28. Katz DA, Locke C, Greco N i wsp. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and depression symptom effects of an arginine vasopressin type 1B receptor antagonist in a one-week randomized Phase 1b trial. *Brain Behav* 2017; 7: e00628.
29. Kawamura Y, Liu X, Akiyama T i wsp. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2010; 127: 31-37.
30. Keating C, Dawood T, Barton DA i wsp. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on plasma oxytocin and cortisol in major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 124.
31. King L, Robins S, Chen G i wsp. Perinatal depression and DNA methylation of oxytocin-related genes: a study of mothers and their children. *Horm Behav* 2017; 96: 84-94.
32. Kinnally EL, Capitanio JP. Paternal early experiences influence infant development through non-social mechanisms in Rhesus Macaques. *Front Zool* 2015; 12 (Supl. 1): S14.
33. Kirsch P. Oxytocin in the socioemotional brain: implications for psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 463-476.
34. Kohlhoff J, Eapen V, Dadds M i wsp. Oxytocin in the postnatal period: Associations with attachment and maternal caregiving. *Compr Psychiatry* 2017; 76: 56-68.
35. Kornas-Biela D. Kształtowanie się więzi rodziców z dzieckiem w perinatalnym okresie życia. *Kwart Nauk* 2017; 1: 148-170.
36. Koutra K, Roumeliotaki T, Kyriklaki A i wsp. Maternal depression and personality traits in association with child neuropsychological and behavioral development in preschool years: Mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *J Affect Disord* 2017; 217: 89-98.
37. Krause S, Boeck C, Gump AM i wsp. Child maltreatment is associated with a reduction of the oxytocin receptor in peripheral blood mononuclear cells. *Front Psychol* 2018; 9: 173.
38. Kushner SC, Herzhoff K, Vrshek-Schallhorn S, Tackett JL. Depression in early adolescence: Contributions from relational aggression and variation in the oxytocin receptor gene. *Aggress Behav* 2018; 44: 60-68.
39. Lesse A, Rether K, Gröger N i wsp. Chronic Postnatal Stress Induces Depressive-like Behavior in Male Mice and Programs second-Hit Stress-Induced Gene Expression Patterns of OxtR and Avpr1a in Adulthood. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 4813-4819.
40. MacDonald K, MacDonald TM, Brüne M i wsp. Oxytocin and psychotherapy: a pilot study of its physiological, behavioral and subjective effects in males with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2831-2843.
41. MacKinnon AL, Gold I, Feeley N i wsp. The role of oxytocin in mothers' theory of mind and interactive behavior during the perinatal period. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 48: 52-63.
42. Mah BL, Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH, Smith R. Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: a pilot study with the enthusiastic stranger paradigm. *Depress Anxiety* 2015; 32: 76-81.
43. Mairesse J, Gatta E, Reynaert ML i wsp. Activation of presynaptic oxytocin receptors enhances glutamate release

- in the ventral hippocampus of prenatally restraint stressed rats. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 62: 36-46.
44. McInnis OA, McQuaid RJ, Matheson K, Anisman H. The moderating role of an oxytocin receptor gene polymorphism in the relation between unsupportive social interactions and coping profiles: implications for depression. *Front Psychol* 2015; 6: 1133.
 45. McQuaid RJ, McInnis OA, Matheson K, Anisman H. Oxytocin and Social Sensitivity: Gene Polymorphisms in Relation to Depressive Symptoms and Suicidal Ideation. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 358.
 46. McQuaid RJ, McInnis OA, Stead JD i wsp. A paradoxical association of an oxytocin receptor gene polymorphism: early-life adversity and vulnerability to depression. *Front Neurosci* 2013; 7: 128.
 47. Mercedes Perez-Rodríguez M, Mahon K, Russo M i wsp. Oxytocin and social cognition in affective and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 265-282.
 48. Meyre-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Neurosci* 2011; 12: 524-538.
 49. Mohiyeddini C, Opacka-Juffry J. Disentangling the link between depressive symptoms and plasma oxytocin in men: The role of brooding rumination. *Horm Behav* 2015; 75: 142-149.
 50. Morris G, Carvalho AF, Anderson G i wsp. The many neuroprogressive actions of tryptophan catabolites (TRYCATs) that may be associated with the pathophysiology of neuro-immune disorders. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 963-977.
 51. Mottolise R, Redouté J, Costes N i wsp. Switching brain serotonin with oxytocin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 8637-8642.
 52. Moura D, Canavarro MC, Figueiredo-Braga M. Oxytocin and depression in the perinatal period-a systematic review. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19: 561-570.
 53. Nagy C, Vaillancourt K, Turecki G. A role for activity-dependent epigenetics in the development and treatment of major depressive disorder. *Genes Brain Behav* 2018; 17: e12446.
 54. Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci* 2012; 35: 649-659.
 55. Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents. *Front Neurosci* 2014; 8: 166.
 56. Nolen-Hoeksema S, Morrow J. A prospective study of depression and posttraumatic stress symptoms after a natural disaster: the 1989 Loma Prieta Earthquake. *J Pers Soc Psychol* 1991; 61: 115-121.
 57. Panksepp J, Watt D. Why does depression hurt? Ancestral primary-process separation-distress (PANIC/GRIEF) and diminished brain reward (SEEKING) processes in the genesis of depressive affect. *Psychiatry* 2011; 74: 5-13.
 58. Pohl TT, Young LJ, Bosch OJ. Lost connections: Oxytocin and the neural, physiological, and behavioral consequences of disrupted relationships. *Int J Psychophysiol* 2018 Jan 9. pii: S0167-8760(17)30446-4. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.12.011. [Epub ahead of print]
 59. Poirier GL, Cordero MI, Sandi C. Female vulnerability to the development of depression-like behavior in a rat model of intimate partner violence is related to anxious temperament, coping responses, and amygdala vasopressin receptor 1a expression. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 35.
 60. Poretti MB, Sawant RS, Rask-Andersen M i wsp. Reduced vasopressin receptors activation mediates the anti-depressant effects of fluoxetine and venlafaxine in bulbectomy model of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2016; 233: 1077-1086.
 61. Reijnen A, Geuze E, Vermetten E. Individual variation in plasma oxytocin and vasopressin levels in relation to the development of combat-related PTSD in a large military cohort. *J Psychiatr Res* 2017; 94: 88-95.
 62. Reiner I, Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ i wsp. Methylation of the oxytocin receptor gene in clinically depressed patients compared to controls: The role of OXTR rs53576 genotype. *J Psychiatr Res* 2015; 65: 9-15.
 63. Riem MM, Pieper S, Out D i wsp. Oxytocin receptor gene and depressive symptoms associated with physiological reactivity to infant crying. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6: 294-300.
 64. Rubinow KB, Rubinow DR. In immune defense: redefining the role of the immune system in chronic disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19: 19-26.
 65. Rutigliano G, Rocchetti M, Paloyelis Y i wsp. Peripheral oxytocin and vasopressin: Biomarkers of psychiatric disorders? A comprehensive systematic review and preliminary meta-analysis. *Psychiatry Res* 2016; 241: 207-220.
 66. Rutter M, Quinton D. Parental psychiatric disorder: effects on children. *Psychol Med* 1984; 14: 853-880.
 67. Samuel S, Hayton B, Gold I i wsp. Attachment security and recent stressful life events predict oxytocin levels: a pilot study of pregnant women with high levels of cumulative psychosocial adversity. *Attach Hum Dev* 2015a; 17: 272-287.
 68. Samuel S, Hayton B, Gold I i wsp. Maternal mental health moderates The relationship between oxytocin and interactive behavior. *Infant Ment Health J* 2015b; 36: 415-426.
 69. Schneiderman I, Kanat-Maymon Y, Ebstein RP, Feldman R. Cumulative risk on the oxytocin receptor gene (OXTR) underpins empathic communication difficulties at the first stages of romantic love. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 1524-1529.
 70. Sippel LM, Allington CE, Pietrzak RH i wsp. Oxytocin and Stress-related Disorders: Neurobiological Mechanisms and Treatment Opportunities. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2017 Feb; 1. doi: 10.1177/2470547016687996. Epub 2017 Feb 17.
 71. Słaboń-Duda A. Wczesna relacja matka – dziecko i jej wpływ na dalszy rozwój emocjonalny dziecka. *Psychoterapia* 2011; 2: 11-18.
 72. Talarowska M, Gątecki P. Cognition and Emotions in Recurrent Depressive Disorders – The Role of Inflammation and the Kynurenine Pathway. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 955-962.
 73. Talarowska M, Bobińska K, Gątecka E i wsp. Human neuropeptide gene and social cognition in depression. *Neuropsychiatry (London)* 2016; 6: 396-402.
 74. Thomas S, Larkin T. Plasma cortisol and oxytocin levels predict help-seeking intentions for depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2018; 87: 159-165.
 75. Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF i wsp. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36: 144-147.
 76. Thompson SM, Hammen C, Starr LR, Najman JM. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 43: 11-19.

77. Tollenaar MS, Molendijk ML, Penninx BWJH i wsp. The association of childhood maltreatment with depression and anxiety is not moderated by the oxytocin receptor gene. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; 267: 517-526.
78. Turan T, Uysal C, Asdemir A, Kılıç E. May oxytocin be a trait marker for bipolar disorder? *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2890-2896.
79. Tyra TL. Depresyjni rodzice i ich dzieci. *Prz Psychol* 2000; 43: 323-337.
80. Ulmer-Yaniv A, Djalovski A, Yirmiya K i wsp. Maternal immune and affiliative biomarkers and sensitive parenting mediate the effects of chronic early trauma on child anxiety. *Psychol Med* 2018; 48: 1020-1033.
81. Vaiserman AM, Koliada AK. Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge? *Hum Genomics* 2017; 11: 34.
82. Windle M, Mrug S. Hypothesis-driven research for G × E interactions: the relationship between oxytocin, parental divorce during adolescence, and depression in young adulthood. *Front Psychol* 2015; 6: 1322.
83. Woods R, Bedard M, McQuaid RJ i wsp. Rejection sensitivity and multiple group memberships: The moderating role of an oxytocin receptor gene polymorphism. *Soc Neurosci* 2018; 13: 268-276.
84. Yang J, Yin P, Wei D i wsp. Effects of parental emotional warmth on the relationship between regional gray matter volume and depression-related personality traits. *Soc Neurosci* 2017; 12: 337-348.
85. Yuen KW, Garner JP, Carson DS i wsp. Plasma oxytocin concentrations are lower in depressed vs. healthy control women and are independent of cortisol. *J Psychiatr Res* 2014; 51: 30-36.