



КАК ПРИРУЧИТЬ СТРЕСС

Роберт Сапольски

Изучение систем мозга, связанных с развитием стресса, приводит к созданию новых препаратов для лечения тревоги и депрессии.

Представления людей о природе психических расстройств менялись на протяжении столетий. Оставив в прошлом объяснения «бесовской одержимостью», ученые столь же ретиво принялись обсуждать, обусловлены ли эти болезни «природой» или же «воспитанием и пищей». Сегодня, учитывая теснейшее переплетение внутренних и внешних факторов в развитии психических нарушений, подобные споры совершенно бессмысленны. Нарушение психики может вызвать любая психическая травма. Однако нельзя не считаться с биологическими факторами и с генами.

В этой статье я попытаюсь распутать клубок сложных взаимодействий между биологической предрасположенностью к психическим расстройствам и провоцирующими их факторами окружающей среды. Недавно ученые пришли к выводу, что стресс играет важнейшую роль в развитии двух наиболее распространенных психиатрических заболеваний – тревожного состояния и большой депрессии. Согласно данным Национального института психического здоровья США, сегодня жертвами этих болезней стали 40 млн. американцев.

Изучение стресса имеет важное значение не только для понимания природы повседневной тревоги и депрессии, которые временами испытывает каждый человек, но и для создания препаратов для их лечения.

Гомеостаз и его нарушение

Когда организм находится в состоянии гомеостатического равновесия, его физиологические характеристики (температура тела, уровень глюкозы в крови и т.д.) близки к «идеальным». Стрессором называют любой фактор окружающей среды, вызывающий нарушение гомеостаза, а стрессовой реакцией – совокупность физиологических адаптаций организма, приводящих к восстановлению гомеостатического равновесия. Стрессовая реакция обычно сопровождается секрецией надпочечниками двух типов гормонов: адреналина (эпинефрина) и глюкокортикоидов, в том числе и кортизола (гидрокортизона).

У типичных млекопитающих экстремальные обстоятельства (например, преследование хищника) вызывают комплекс гормональных изменений. Адреналин и глюкокортикоиды мобилизуют энергию для работы мышц, повышают тонус сердечно-сосуди-

стой системы, облегчая тем самым транспорт кислорода, и «отключают» все несущественные в критической ситуации формы активности (например, процессы роста).

У приматов дело обстоит еще сложнее. Стрессовую реакцию у них может вызвать не только конкретное событие, но и его предвосхищение. Если оценка ситуации носит адекватный характер («улица темная и безлюдная, а потому лучше быть начеку»), такая «предвосхищающая» стрессовая реакция может иметь огромное адаптивное значение. Но если животное (или человек) в течение длительного времени ошибочно полагает, что его ▶



Стрессовая реакция сопровождается усиленной секрецией надпочечниками адреналина и глюкокортикоидов.

гомеостатическое равновесие вот-вот подвергнется серьезному испытанию, у него в конце концов развиваются невроз, тревога и паранойя.

Впервые условия развития психологического стресса начали изучать в 1950-х годах Джон Мейсон (John Mason) из Военного медицинского центра Уолтера Рида, Сеймур Левин (Seymour Levine) из Стэнфордского университета и Джей Вейсс (Jay Weiss) из Рокфеллеровского университета. Ученые обнаружили, что психологический стресс усугубляется в том случае, когда человек (или животное) не находит выхода своим фрустрационным эмоциям, не видит способа контролировать ситуацию, не ощущает социальной поддержки и полностью теряет надежду на какие-либо перемены к лучшему. Так, у крысы вероятность развития язвы под влиянием ударов электрического тока значительно ниже в том случае, когда животное может дать выход фрустрации (например, грызть деревянный рычаг – главный источник своих «напастей»). Секреция «стрессовых» гормонов у павиана под влиянием частых драк с другими самцами снижается, если агрессия приводит к повышению его ранга в социальной иерархии сообщества: животное чувствует, что жизнь становится лучше. Кровяное давление у человека, испытывающего воздействие болезненно-громкого звука, будет ниже, если он знает, что

ситуация всецело находится под контролем: для уменьшения громкости нужно всего лишь нажать кнопку.

Представьте, однако, что такие буферные факторы человеку недоступны и стресс принимает хронический характер. Повторное воздействие стрессора вызывает настороженность и беспокойство. В конце концов состояние принимает чрезмерно генерализованный характер, и у человека складывается убеждение, что ему всегда (даже в отсутствие стрессора) нужно быть настороже. Так возникает тревога. Если фрустрационная ситуация представляется человеку непреодолимой, хронический стресс способен породить чувство безнадежности. Такая реакция также может принять генерализованный характер; у человека возникает ощущение, что он обречен терпеть неудачи и поражения – даже в тех обстоятельствах, с которыми он легко бы справился в нормальном состоянии. Так развивается глубокая депрессия.

Стресс и тревога

Тревога причиняет большой вред лимбической системе – области головного мозга, ответственной за эмоциональное поведение. Особенно сильно страдает миндалина – структура, связанная с восприятием раздражителей, вызывающих страх, и принимающая участие в формировании реакций на эти стимулы. (Любопытно отметить,

что миндалина теснейшим образом связана и с агрессивным поведением; этим, возможно, и объясняется известное наблюдение, что агрессия кончается в страхе.)

Выполняя функцию «сенсора» угрозы, миндалина получает сигналы от нейронов наружного слоя головного мозга – коры больших полушарий, где поступающая в мозг информация подвергается наиболее тонкой и всесторонней переработке. Часть сигналов поступает из отделов коры, ведающих переработкой сенсорной информации (в том числе и из областей, ответственных за узнавание лиц), а также из лобных долей, связанных с формированием абстрактных ассоциаций. Примером такой ассоциации у человека, находящегося в состоянии тревоги, может служить связь между пистолетом, угнанным самолетом и почтовым конвертом, зараженным спорами сибирской язвы. Активацию миндалины может вызвать вид огня или выражение угрозы на лице.

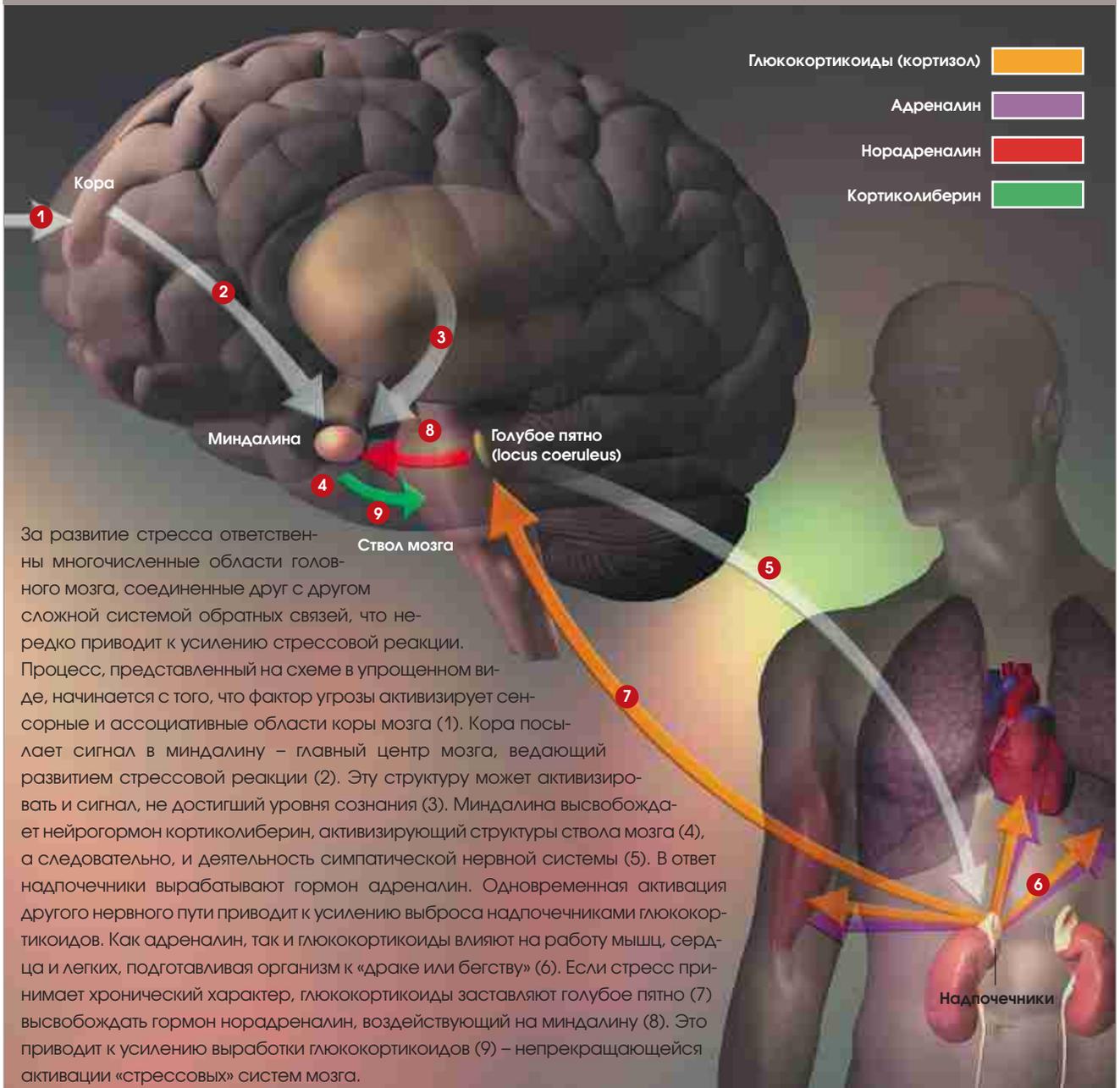
Миндалины получают сенсорную информацию и в обход коры полушарий. В результате ее может активизировать и «подпороговая угроза», т.е. сигнал угрозы, не достигший нашего сознания. Представим себе жертву какой-нибудь психической травмы. Находясь в толпе радостных, оживленно разговаривающих людей, этот человек вдруг испытывает необъяснимую тревогу, его сердце неожиданно начинает биться чаще. И лишь через несколько мгновений он понимает, что голос одного из собеседников за спиной сильно напоминает голос его обидчика из далекого прошлого.

Миндалины связаны с целым рядом областей мозга, где гормон кортиколиберин (КЛ) служит нейротрансмиттером (медиатором). Одна из популяций нейронов миндалины проецируется в эволюционно древние части среднего мозга и мозгового ствола. Эти

ОБЗОР: БИТВА СО СТРЕССОМ

- Стресс играет важнейшую роль в развитии тревожных состояний и большой депрессии – расстройств, чьими жертвами только в США стали 40 млн. человек.
- Изучение нейробиологии стресса позволяет исследователям разрабатывать новые противострессовые препараты, в том числе с принципиально иными механизмами действия, и совершенствовать уже имеющиеся варианты.
- Создание более эффективных препаратов имеет крайне важное значение: многим людям, подверженным тревоге и депрессии, существующие лекарства почти не помогают.

ПОРОЧНЫЙ КРУГ СТРЕССА



За развитие стресса ответственны многочисленные области головного мозга, соединенные друг с другом сложной системой обратных связей, что нередко приводит к усилению стрессовой реакции. Процесс, представленный на схеме в упрощенном виде, начинается с того, что фактор угрозы активизирует сенсорные и ассоциативные области коры мозга (1). Кора посылает сигнал в миндалину – главный центр мозга, ведающий развитием стрессовой реакции (2). Эту структуру может активизировать и сигнал, не достигший уровня сознания (3). Миндалина высвобождает нейrogормон кортиколиберин, активизирующий структуры ствола мозга (4), а следовательно, и деятельность симпатической нервной системы (5). В ответ надпочечники вырабатывают гормон адреналин. Одновременная активация другого нервного пути приводит к усилению выброса надпочечниками глюкокортикоидов. Как адреналин, так и глюкокортикоиды влияют на работу мышц, сердца и легких, подготавливая организм к «драке или бегству» (6). Если стресс принимает хронический характер, глюкокортикоиды заставляют голубое пятно (7) высвобождать гормон норадреналин, воздействующий на миндалину (8). Это приводит к усилению выработки глюкокортикоидов (9) – непрекращающейся активации «стрессовых» систем мозга.

структуры управляют деятельностью автономной или вегетативной нервной системы, ответственной за функции нашего организма, которые не подвластны контролю со стороны сознания (например, за работу сердца). Частью автономной нервной системы является симпатическая нервная система, опосредующая, в частности, возникающую при опасности реакцию

«дерись или удирай». Когда вследствие угрозы происходит активация миндалины, симпатическая нервная система заставляет надпочечники вырабатывать адреналин. В результате частота сердечных сокращений и дыхательных движений увеличивается, а чувства «обостряются».

Кроме того, миндалина посылает проекции в лобные доли и сенсорные

области коры. Этим отчасти объясняется необычайная живость и яркость наших ощущений во время эмоциональных переживаний.

И, наконец, миндалина теснейшим образом связана с некоторыми формами памяти. Психологи различают две главные разновидности памяти. Декларативная, или эксплицитная, память ведет процессом вспоминания фактов, ▶

событий или ассоциаций. ИмPLICITная выполняет несколько функций, в частности, включает процедурную память, благодаря которой у человека после долгого перерыва легко восстанавливаются, например, навыки вождения автомобиля или игры на фортепиано. Кроме того, имPLICITная память тесно связана со страхом. Вспомним человека, испугавшегося сходства двух голов, даже не осознав причины своего страха. В этом случае активация миндалины и симпатической нервной системы сопровождается активацией одной из форм имPLICITной памяти, не требующей участия сознания.

Ученые начинают понимать природу «устрашающих» следов памяти и то,

каким образом они могут принять сверхгенерализованный характер после повторного стресса. Исследования декларативной памяти, локализованной в отделе мозга, называемом гиппокампом, показали, что след памяти формируется в результате многократного взаимодействия друг с другом определенных популяций нервных клеток. Во время такой взаимосвязи происходит высвобождение медиаторов (нейротрансмиттеров), особых веществ, способных диффундировать через синапсы – узкие «щели» между нейронами. Повторная стимуляция нейронных популяций приводит к стойкому повышению эффективности синапсов. Данный феномен

получил название долговременной потенциации (ДВП).

Как показал Джозеф Леду (Joseph LeDoux) из Нью-Йоркского университета, повторное помещение крыс в ситуацию, вызывающую страх, может приводить к ДВП в миндалине. Более того, Сумантра Чаттарджи (Sumantra Chattarji) из Национального центра биологических наук в Бангалоре обнаружила, что в стрессовых ситуациях у грызунов также формируются новые синапсы. Иначе говоря, у нейронов миндалины образуются новые отростки, позволяющие им устанавливать многочисленные контакты с другими нейронами. В результате любой аспект ситуации, вызывающей испуг,

Хронический стресс может пагубно отразиться на функциях гиппокампа и ухудшить эксплицитную – «осознанную» – память человека на события.

ЭФФЕКТЫ ДЕПРЕССИИ

Падение уровня дофамина

Длительное воздействие «гормонов стресса» благодаря падению уровня дофамина в головном мозге может увеличить риск депрессии. Этот нейротрансмиттер участвует в деятельности многих отделов мозга, связанных с чувством удовольствия.

Падение уровня норадреналина

Поскольку хронический стресс приводит к снижению активности ядра шва, падает и уровень секреции норадреналина голубым пятном. В результате внимание человека ослабевает.

Падение уровня серотонина

Стресс вызывает уменьшение секреции нейротрансмиттера серотонина ядром шва, тесно связанного с голубым пятном и корой мозга.

«Сморщивание» гиппокампа

Стресс вызывает гибель нейронов в гиппокампе. У больных депрессией его объем на 10–20% меньше, чем у психически здоровых людей. Уменьшение размеров гиппокампа может привести к нарушению памяти.



способен вызывать и более интенсивную импульсацию нейронов миндалины. Жертва (например, человек, несколько раз подвергавшийся ночным ограблениям) может испытывать тревогу и страх, выйдя за дверь собственного жилища даже среди бела дня.

Леду попытался использовать выявленные синаптические изменения в миндалине для объяснения причины некоторых форм тревоги. Как уже отмечалось, в процессах декларативной памяти ключевую роль играет гиппокамп. Когда человек впадает в депрессию, секреция глюкокортикоидов может ухудшать процесс ДВП в гиппокампе и даже вызывать атрофию нейронов. Этот феномен – прямая противоположность стрессовой реакции в миндалине. Препятствуя консолидации следа эксплицитной (осознанной) памяти на какое-нибудь событие, сильный стресс способен нанести гиппокампу непоправимый вред. В то же время образование

новых синапсов и ДВП усиливают процессы имплицитной памяти в миндалине. Впоследствии она сможет реагировать в соответствующих ситуациях на «предсознательную» информацию, причем ее осознание человеком может и не произойти. Согласно Леду, именно такой механизм лежит в основе различных форм смутной, беспричинной тревоги.

Спасительная тревога

Современные препараты, предназначенные для борьбы со стрессом и тревогой, воздействуют на различные звенья стрессовой системы. Малые транквилизаторы (валиум, либриум и др.) относятся к классу соединений, являющихся производными бензодиазепина. Они вызывают расслабление мышц, а также угнетают возбуждающие проекции структуры, называемой голубым пятном, в миндалину, уменьшая тем самым вероятность активации миндалиной симпатической нервной системы. Таким образом эти лекарства снимают физическое напряжение, а чем спокойнее тело, тем спокойней и мозг. Отличаясь высокой эффективностью, бензодиазепины, однако, оказывают седативное действие и вызывают привыкание. Поэтому усилия ученых направлены сегодня на поиск менее проблемных препаратов.

Исследователи попытались найти средство, которое смогло бы воздействовать на одно из звеньев стрессовой реакции – проекции голубого пятна в миндалину. Дело в том, что адреналин активирует блуждающий нерв, связанный с областью мозга, которая, в свою очередь, соединена с миндалиной. Новый препарат должен угнетать адреналиновую стимуляцию блуждающего нерва.

Как известно, адреналин и другие химические посредники, взаимодействуя со специфическими рецепторами на поверхности клеток-мишеней, вызывают характерные физиологические эффекты. Каждый тип рецепторов имеет особую конфигурацию, благодаря чему он может взаимодействовать лишь с определенными посредниками. Препараты,



называемые бета-блокаторами, способны взаимодействовать с некоторыми типами адреналиновых рецепторов, не позволяя адреналину передавать информацию от клетки к клетке. Бета-блокаторы издавна применялись для снижения повышенного кровяного давления, обусловленного чрезмерной активностью симпатической нервной системы, а также для уменьшения «страха перед публикой». Ларри Кэхилл (Larry Cahill) и Джеймс Макгаф (James McGaugh) из Калифорнийского университета в Ирвине установили, что эти соединения еще и угнетают образование следов памяти на нега-

тивные события или рассказы. Основываясь на результатах исследований, Роджер Питман (Roger Pitman) из Гарвардского университета начал давать бета-блокаторы людям, пережившим тяжелую психическую травму, с целью помешать развитию посттравматического стресса.

Другие ученые занялись поиском препаратов, способных воздействовать на саму миндалину. Сотрудники нашей лаборатории изучают молекулярно-биологические механизмы, ответственные за развитие новых синапсов в этой структуре. Поскольку длительный стресс оказывает противоположное

НОВЕЙШИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ



Вещество P. Этот нейротрансмиттер высвобождается при болевых ощущениях во время стресса и взаимодействует с рецепторами нейрокина-1, которыми наиболее богаты миндалина и голубое пятно (выделены светлым тоном). Блокада физиологического действия вещества P способна купировать тревожное состояние и облегчить депрессию.

Кортиколиберин (КЛ). Этот нейрогормон высвобождается миндалиной и инициирует каскад стрессовых событий в организме. Сегодня ученые пытаются заблокировать рецепторы КЛ в стволе мозга, чтобы стволовые структуры не могли активизировать симпатическую нервную систему, что предотвратит выброс адреналина надпочечниками. Такая блокада поможет освободить человека и от тревоги, и от депрессии.

Мозговой нейротрофический фактор (МНТФ). Это вещество необходимо для образования новых нервных клеток в мозгу. Ученые надеются, что инъекции МНТФ в ткань головного мозга смогут свести на нет пагубное влияние глюкокортикоидов на процесс нейрогенеза в гиппокампе, что позволит многим больным депрессией избежать нарушения памяти и атрофии гиппокампа.

Генная терапия. Этот подход позволит вводить в определенные участки головного мозга новые гены, которые смогут вызвать выработку белков, способных предотвращать или сводить на нет эффект стресса. Цель проводимых в настоящее время исследований – выявление генов, активных в миндалине во время стресса. Введение генов, блокирующих нежелательные нейронные связи в этой структуре, позволит предотвратить развитие тревоги под влиянием стресса. В случае депрессии цель иная: гены, введенные в гиппокамп, могут вызвать синтез белков, способных разрушать глюкокортикоиды и предотвращать тем самым гибель нервных клеток и ухудшение памяти.

действие на образование синапсов в гиппокампе и миндалине, исследователи стремятся выяснить, чем различаются в этих двух структурах профили генов, включающихся и выключающихся под воздействием стресса. Затем они предполагают ввести в миндалину гены, ответственные за выработку белков, которые смогли бы угнетать образование новых синапсов во время стресса.

Стресс и депрессия

В отличие от тревоги, нередко принимающей форму безотчетной гиперактивности, большая депрессия сопровождается ощущением беспомощности, отчаяния, полным «упадком сил» и неспособностью оптимистично воспринимать окружающий мир. Депрессия имеет иную биологическую природу, а следовательно, требует других подхо-

дов к лечению, нежели тревога. Но она тоже может быть связана со стрессом. Во-первых, психологический стресс вызывает у человека ощущение потери контроля над ситуацией и ее предсказуемостью, что в точности совпадает с описанием депрессии. Во-вторых, депрессивному расстройству обычно предшествуют серьезные «стрессовые» события. И, наконец, к развитию депрессии нередко приводит прием глюкокортикоидных гормонов, назначаемых при ревматоидном артрите и некоторых других заболеваниях.

Стресс может привести к депрессии, воздействуя на структуры головного мозга, ответственные за настроение и чувство удовольствия. Длительное воздействие глюкокортикоидных гормонов снижает уровень норадреналина в нейронах голубого пятна. В результате у животного (и че-

ловека) ослабевает внимание, снижается уровень бодрствования и падает физическая активность.

Продолжительный стресс приводит к снижению уровня серотонина и количества серотониновых рецепторов в лобной коре (серотонин помимо прочего принимает важное участие в регуляции настроения и циклов сна–бодрствования). В норме он стимулирует высвобождение норадреналина из голубого пятна. Но когда его запасы истощаются, то снижается высвобождение норадреналина, что еще больше усугубляет его нехватку, вызванную постоянным воздействием глюкокортикоидов.

Слабый кратковременный стресс увеличивает высвобождение нейротрансмиттера дофамина главным трактом головного мозга, связанным с чувством удовольствия, который

соединяет область мозга, включающую вентральную покрывку и прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), с лобной корой. В ситуациях, когда на человека воздействует непродолжительный и не слишком сильный стресс, увеличение уровня дофамина нередко улучшает самочувствие и вызывает ощущение благополучия. От человека или крысы подобная ситуация требует решения нетривиальной, но вполне преодолимой проблемы – высокие шансы на ее успешное разрешение дают человеку то, что в обиходе принято называть жизненным стимулом. Но если воздействие стресса, а следовательно, и глюкокортикоидов принимает хронический характер, выработка дофамина ослабевает и чувство удовольствия бесследно исчезает.

Неудивительно, что к развитию депрессии причастна и миндалина. По сообщению Уэйна Древетса (Wayne

грандиозная эмоциональная битва, всецело протекающая внутри человека.

Память и новые клетки

Стресс воздействует и на гиппокамп, что может привести к развитию некоторых отличительных признаков депрессии: нарушению процесса обучения и запоминания материала. Как уже отмечалось, стресс и глюкокортикоиды способны подавлять образование следов памяти в гиппокампе, вызывать атрофию гиппокампальных нейронов и частичную утрату ими своих отростков. В 1980-х гг. было доказано, что глюкокортикоиды могут вызывать гибель гиппокампальных нейронов или ухудшать их жизнеспособность при неврологических поражениях (например, во время судорог или остановки сердца).

Стресс даже способен препятствовать росту новых нервных клеток.

ми факторами: обучением, физическими упражнениями, сенсорным обогащением окружающей среды и т.д. А стресс и глюкокортикоиды подавляют этот процесс.

Депрессия тесно связана с ухудшением декларативной памяти. Ухудшается не только вспоминание деталей и травм, нарушается процесс формирования декларативной памяти в целом – независимо от того, занят ли человек повседневными делами, работой или учебой. По данным последних исследований, у лиц, годами страдающих тяжелой депрессией, объем гиппокампа примерно на 20% меньше, чем у психически здоровых людей. Пока не ясно, обусловлено ли уменьшение гиппокампа атрофией (гибелью) нейронов или отсутствием нейрогенеза в этой части мозга. Серьезное беспокойство вызывает тот факт, что ни объем гиппокампа, ни не-

Депрессивную беспомощность нельзя назвать спокойным и пассивным состоянием. Страх – активен, он сжигает энергию и изнуряет человека.

Drevets) из Национального института психического здоровья, томографические изображения миндалины человека, страдающего депрессией, становятся более яркими, когда он видит перед собой лица с печальным, а не злым выражением. Кроме того, во время депрессии нередко отмечается такой же повышенный уровень активности автономных функций, что и во время тревоги. Парадоксальный, казалось бы, факт: ведь если тревога – это безудержный поток сигналов, побуждающих организм «драться или удирать», то депрессия – состояние, близкое к оцепенению. Однако спокойным или пассивным его нельзя назвать. Страх – активен, он пульсирует, сжигает энергию, поглощает внимание и изнуряет человека, он гложет его «изнутри». Согласно классическому представлению, депрессия – это «агрессия, обращенная внутрь» –

Вопреки господствовавшему долгое время мнению, в головном мозгу взрослых животных и людей постоянно образуется некоторое количество новых нейронов. Например, нет никаких сомнений в том, что у многих животных и человека в обонятельной луковице и гиппокампе имеет место образование новых нейронов (см. статью Фреда Гейджа «Мозг, восстанови себя» на стр. 20). Нейрогенез в гиппокампе стимулируется многочисленны-

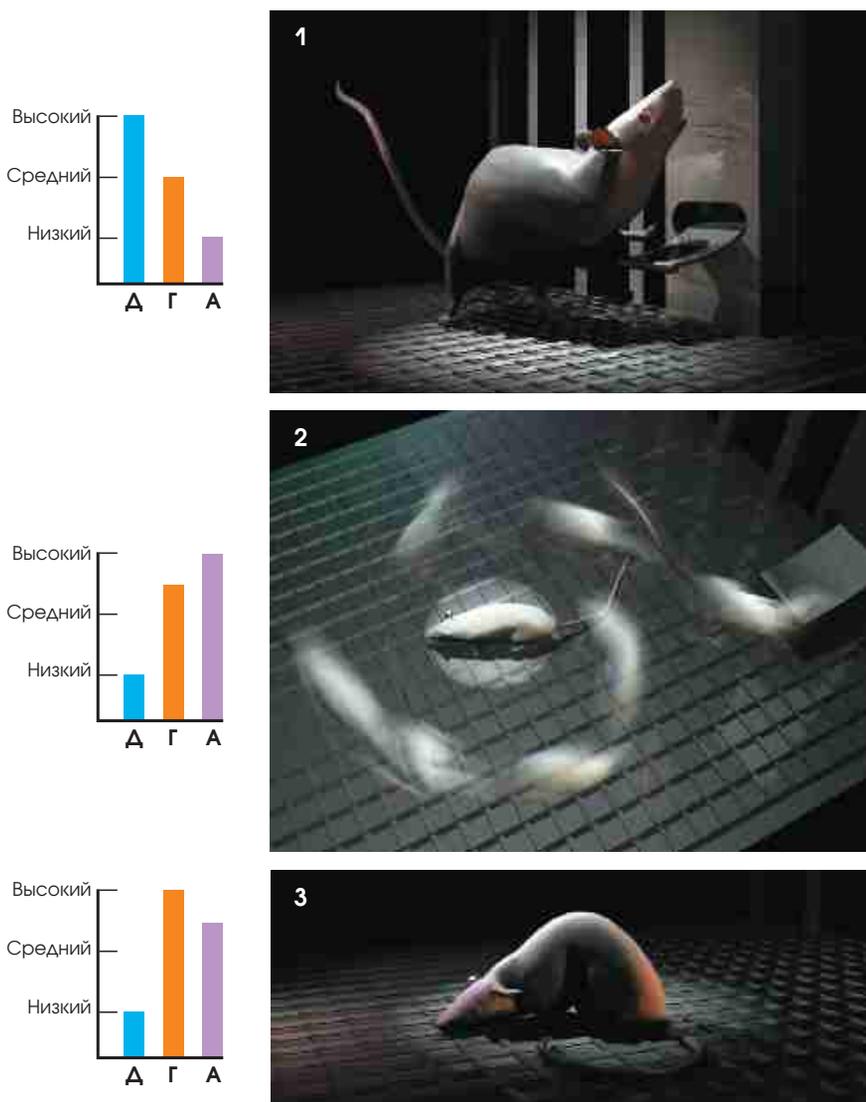
которые когнитивные функции, ухудшение которых произошло во время депрессии, не восстанавливаются у человека и после ее прекращения.

Новые препараты

Современные антидепрессанты повышают уровень серотонина, дофамина и норадреналина в мозгу. Усилия ученых направлены на то, чтобы создать еще более эффективные препараты, воздействующие на системы мозга, ▶

ОБ АВТОРЕ:

Роберт Сапольски (Robert Sapolsky) – профессор биологии и неврологии Стэнфордского университета и научный сотрудник Национального музея Кении, при поддержке которого он в течение 20 лет проводил исследование популяции диких павианов. В 1984 г. в Рокфеллеровском университете Сапольски стал кандидатом нейроэндокринологических наук. Круг его научных интересов включает гибель нейронов, генную терапию и физиологию приматов.



Если стресс принимает хронический характер и уровень дофамина (Д), глюкокортикоидов (Г) и адреналина (А) соответствующим образом изменяется (см. диаграммы), тревога превращается в депрессию. Не исключено, что крыса, научившаяся нажимать на рычаг с целью предотвращения болевого шока, попросту испытывает от этого удовольствие (1). Если рычаг перестает работать, встревоженное животное отчаянно пытается отыскать новый способ предотвращения шока (2). Когда все попытки вновь овладеть ситуацией оказываются безрезультатными, тревожность и гиперактивность сменяются апатией и депрессией (3).

более тесно связанные с системами взаимодействия между стрессом и депрессией. Неудивительно, что многие исследования сосредоточились на изучении воздействия на организм глюкокортикоидов. Было установлено, что ряд препаратов вызывает преходящее подавление синтеза глюкокортикои-

дов в надпочечниках или блокируют их доступ к соответствующим рецепторам в головном мозгу. Любопытно, что одним из мощнейшим блокаторов глюкокортикоидных рецепторов оказалось соединение *RU486*, получившее широкую известность благодаря своей способности блокировать также рецепторы прогестерона в матке

и применяющееся в качестве сильного abortивного средства. Оуэн Волковиц (Owen Wolkowitz) из Калифорнийского университета в Сан-Франциско и Алан Шацберг (Alan Schatzberg) из Стэнфордского университета показали, что у некоторых больных тяжелой депрессией с сильно повышенным уровнем глюкокортикоидов такие антиглюкокортикоиды вызывают тот же эффект, что и антидепрессанты.

Еще одно направление научных поисков – изучение действия нейрогормона кортиколиберина (КЛ). При депрессии, как и при тревоге, нередко отмечается гораздо более высокая реактивность миндалины и автономной нервной системы, а ключевым нейротрансмиттером, опосредующим взаимодействие между ними, является КЛ. Кроме того, если в головной мозг обезьяны ввести КЛ, у животного развиваются некоторые симптомы, напоминающие депрессию. Приняв к сведению эти факты, ученые выяснили, что блокаторы рецепторов КЛ обладают антидепрессивным действием. По их словам, создание соответствующих лекарств не за горами.

Придерживаясь той же стратегии блокады рецепторов, другие исследователи изучают влияние нейротрансмиттера, названного веществом *P*, взаимодействующего с рецепторами нейрокинина-1 (НК-1), на некоторые звенья стрессовой реакции. В начале 1990-х гг. было установлено, что препараты, взаимодействующие с НК-1, предотвращают развитие некоторых компонентов стрессовой реакции. Антидепрессивные эффекты вещества *P* были выявлены в исследованиях на людях и экспериментах на животных.

Сегодня мало кто сомневается в том, что тревога и депрессия тесно взаимосвязаны. И все-таки между состоянием постоянной напряженности, характерным для тревоги, и состоянием беспомощности, свойственным депрессии, похоже, нет ничего общего. В каких же случаях стресс порождает то или иное состояние? Ответ зависит от продолжительности воздействия стресса.

Человек, чья генетика отягощена тревогой и депрессией, совсем не обязательно станет пожизненным мучеником этих трагических состояний.

Стрессовый континуум

Представим крысу, обученную нажимать на рычаг, чтобы не подвергаться воздействию эпизодических ударов электрического тока. Животное легко справляется с поставленной задачей. Не исключено, что, когда его помещают в экспериментальную клетку с рычагом, одно только «предвкушение» возможности полностью контролировать ситуацию активизирует у него дофаминергические проекции в лобную кору, связанные с положительными эмоциями. Если усиление секреции глюкокортикоидов носит умеренный и преходящий характер (как в нашем случае), эти гормоны повышают высвобождение дофамина.

Предположим, что рычаг перестал работать и нажатие на него не предотвращает болевой шок. Сначала, пока крыса пытается найти новый способ предупреждения шока, она находится в состоянии чрезмерной настороженности и гиперактивности. Она снова и снова нажимает на рычаг, отчаянно пытаясь восстановить контроль над ситуацией. Непрерывающиеся хаотические попытки приспособиться к новым условиям – само воплощение тревоги. А в физиологическом плане это состояние характеризуется мощной активацией симпатической нервной системы под влиянием адреналиновых и норадреналиновых проекций из голубого пятна, а также умеренным усилением секреции глюкокортикоидов.

Если удары тока не прекращаются и все попытки животного овладеть ситуацией оказываются безрезультатными, его состояние изменяется. Характер его стрессовой реакции в большей степени определяется высоким уровнем глюкокортикоидов, нежели уровнем

адреналина и активности симпатической нервной системы. По мере того, как уровень основных нейротрансмиттеров падает, биохимия головного мозга крысы приобретает все более депрессивный характер, и животное прекращает всяческие попытки справиться с ситуацией. Оно «научилось» быть беспомощным и пассивным.

Стресс и гены

Не следует думать, что развитие тревоги и депрессии всецело обусловлено стрессом. Оба расстройства имеют под собой сложную генетическую основу. За образование рецепторов дофамина, серотонина и глюкокортикоидов отвечают гены. Они ответственны также за выработку ферментов, синтезирующих и разрушающих этих химических посредников, за работу «насосов», выводящих нейротрансмиттеры из синапсов, образование факторов роста и т.д. Но генетическая предрасположенность не всегда проявляется. Если человек страдает каким-либо психическим расстройством, вероятность его развития у идентичного близнеца составляет всего 50%.

Воздействия, которым человек и животные подвергаются в самом начале жизни, также влияют на их будущую реакцию на стрессовую обстановку. Количество стрессовых ситуаций,

в которые самка крысы попадает во время беременности, влияет на количество глюкокортикоидов, поступающих в зародыш через плаценту, что впоследствии может привести к изменению структуры и функций гиппокампа у взрослого животного. Если новорожденного крысенка надолго разлучить с матерью, то в зрелом возрасте уровень КЛ у него будет повышенным.

Правильное понимание роли стресса в развитии психиатрических заболеваний открывает перед учеными и клиницистами новые перспективы. Оно дает им право утверждать, что человек, чье генетическое наследие отягощено тревогой и депрессией, совсем не обязательно должен стать пожизненным мучеником трагических состояний. Оно указывает путь к созданию новых препаратов, способных помочь миллионам людей. Представление о существовании континуума между биологическим субстратом расстройств и сферой нормальных эмоций касается не только страдающих ими людей, но и повседневной жизни каждого человека. Новый подход к пониманию стресса, тревоги и депрессии позволяет сформулировать важный социальный императив: мир, где столько людей обречены постоянно испытывать тревогу или смирились с собственной беспомощностью, явно нуждается в самом радикальном лечении. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА:

- Why Zebras Don't Get Ulcers. Robert M. Sapolsky. W.H. Freeman and Company, 1998.
- The End of Stress as We Know It. Bruce McEwen, with Elizabeth Norton Lasley. Joseph Henry Press, Washington D.C., 2002.
- Better Than Prozac. Samuel H. Barondes. Oxford University Press, 2003.
- Голдберг Э. Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация /Пер. с англ. Д. Булгакова. – М.: Смысл, 2003. – 335 с.