

(Из Н.М. Сланевская «Мозг, мышление и общество», часть 1, Санкт-Петербург, Центр Междисциплинарной Нейронауки, 2012)

2.2. Динамика развития стресса.

Человек может испытывать стресс на индивидуальном уровне – семейный или профессиональный. Он может быть вовлечен в групповой стресс, когда в конфликт

может вступать группа или группы (распад коллектива, этнический конфликт, социально-классовый). Человек - это часть коллектива, нации, семьи, он не может избежать бремени как группового, так и индивидуального стресса. Следовательно, нельзя лечить человека индивидуально с помощью одних лекарств без изучения факторов социальной реальности. Нужно одновременно “лечить” все общество через принятие разумных законов, основанных на изучении физиологической и психоэмоциональной реакции человека на социальные факторы.

Стресс – это неспецифическая общая реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающее его гомеостаз, т.е. это защитная реакция организма, при которой происходит генерализованная мобилизация внутренних ресурсов для преодоления возникших затруднений. Канадский физиолог Селье (Selye) доказал, что вслед за воздействием какого-либо травмирующего агента (токсины, ожог, облучение, переохлаждение, болевой шок) в организме животного, помимо ожидаемых локальных нарушений, происходит целый ряд неспецифических изменений, не имеющих прямого отношения к характеру воздействующего фактора (Селье, 1960). При длительном стрессе происходят три главных изменения:

(1) Точечные изъязвления слизистых желудка и кишечника. В период острого реагирования на опасность работа организма перестраивается на режим траты сил исключительно на преодоление этой опасности, а процесс обычного восстановления и накопления ресурсов блокируется. Выделение секретов во многих органах приостанавливается, например сокращается секреция желудочного сока, что приводит к высушиванию слизистых и к их естественной травматизации, сокращается количество белка (“заедание” стресса помогает восстановить белок¹).

(2) Увеличение коры надпочечников. При стрессе происходит резкий выброс в кровь катехоламинов (адреналина, норадреналина и их производных), что приводит к учащению частоты сердечных сокращений и повышению тонуса сосудов, мышц, усилению дыхания и обогащению состава крови кислородом и глюкозой. Если выброс адреналина превышает необходимый уровень, такой излишек может оказать вредное влияние на организм.

(3) Сморщивание лимфатических узлов и вилочковой железы – органов, связанных с поддержанием иммунитета. Сначала иммунитет повышается, и формула крови быстро “омолаживается” за счет поступления в кровотоки большого количества лимфоцитов, синтеза тромбоцитов и др. Но с течением времени ресурс быстро иссякает.

¹ Под воздействием гормонов стресса происходит расщепление белка с последующим синтезом глюкозы, что необходимо для быстрой подачи энергии. Уровень глюкозы в крови резко повышается, и избыток сохраняется в печени в виде гликогена, который может при необходимости сразу превратиться в глюкозу. В основном, расщепление белка происходит в печени, но и иммунные клетки подвергаются расщеплению. Используется белок из плазмы крови, почек, печени и других частей тела. Артериальное давление поднимается, жиры мобилизуются из запасов, соли задерживаются сверх нормы, минеральные вещества выделяются из костей и т.д. Если состояние стресса продолжается, то тимус и лимфатические узлы (необходимые для иммунной системы) сморщиваются (их белок был разрушен и перенаправлен для глюкозы). Стрессовое похищение белков вызывает язвенные болезни, так как “съедается” внутреннее покрытие кишечника и желудка. Ткани могут остаться неповрежденными, если восполнить этот белок через пищу.

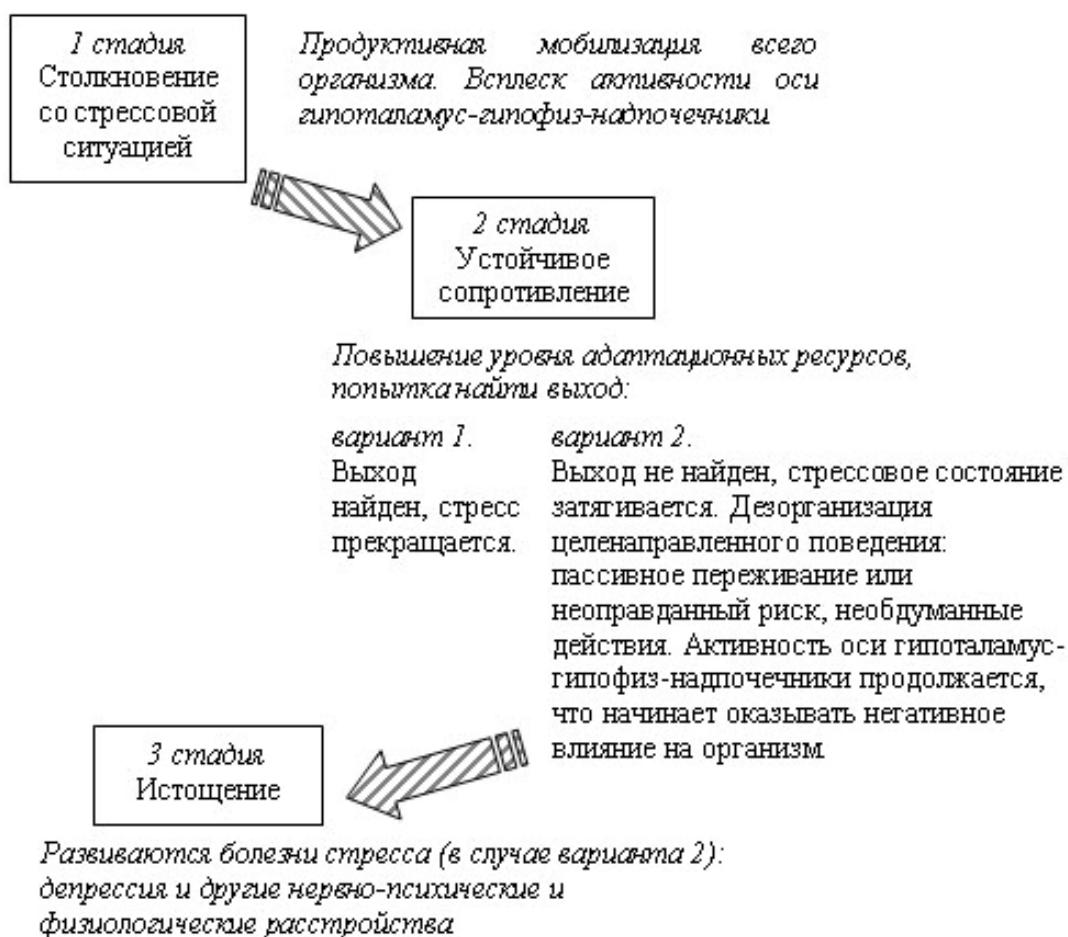


Рис. 21. Динамика состояния при стрессе.

Процесс идет от стадии тревоги или острого стресса с продуктивной мобилизацией организма и всплеском активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники к стадии устойчивого сопротивления, когда происходит реорганизация поведения с успешным привлечением адаптационных ресурсов или дезорганизация поведения с разрушением целенаправленной активности. При втором варианте активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники продолжается, что начинает оказывать негативное влияние на организм. Если выход не найден и проблема, вызвавшая стресс, не решена, наступает стадия истощения с распадом деятельности и личностной деформацией. Появляется чрезмерная агрессивность или безразличие, раздражение, злоба, тревога с возникающими фобиями – то есть то, что не было свойственно ранее для данной личности. Развиваются всевозможные болезни стресса: депрессия, тяжелые неврозы, психосоматические расстройства, а иногда и психозы.

Вследствие длительного стресса появляются болезни, связанные с сердечно-сосудистой системой и органами дыхания (гипертония, астма, инфаркт); проблемы с кишечно-желудочным трактом (язвы, колиты, гастриты); эндокринные и иммунные расстройства (дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение, онкологические заболевания, аллергия). Чрезмерная мобилизации внутренних ресурсов организма с выбросом большого количества гормонов, глюкозы и т.д. ведет к сбоям систем организма и сбоям в психической адаптации (неврозы,

психотические реакции, психосоматические расстройства)² и в поведении (алкоголизм, наркомания, девиантное поведение).

2.3. *Нейрохимия мозга при стрессе.*

Хронический стресс мешает работе фронтальной коры и выполнению ею своей регулирующей и оценивающей функции. Возникшие эмоции подавляют логику и активность сдвигается от логической фронтальной коры к эмоциональной лимбической системе, которая помимо эмоциональных центров имеет нейроструктуры, задействованные в обеспечении элементарного выживания организма (Hass-Cohen, 2008a). При стрессе гипоталамус (лимбическая структура головного мозга) и гипофиз (нейрогормональная структура мозга), являющиеся главными игроками стрессовой оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, работают в стрессовом режиме. Активизация этой оси спасает организм. Однако длительный стрессовый режим с сопутствующими длительными гормональными и нейромедиаторными изменениями истощает организм и ухудшает нормальное функционирование как эндокринной, так и иммунной систем, так как этим системам был подан сигнал замедлить и изменить свои обычные функции. Иммунная система подавлена и не работает как прежде, и поэтому хронический стресс может привести к смерти от незначительного заболевания. Очевидно, этим можно объяснить случаи смерти от угроз и проклятий (смертельные случаи от Вуду-проклятий) (Hass-Cohen, 2008a) или от “разбитого сердца” при утрате близкого (Damasio, 2006). При хроническом стрессе наблюдается ухудшение памяти и других когнитивных функций. (Bremner, 2006). Травматическая стрессовая ситуация подавляет процесс обучения и запоминания (Alfarez, Wiegert, Krugers, 2006). Дендриты гиппокампа (парная лимбическая структура головного мозга) атрофируются и гиппокамп, важный для памяти, даже уменьшается в размере (Madrigal, García-Bueno, Caso, Pérez-Nievas, Leza, 2006).

Антонио Дамасио (Antonio Damasio) сравнивает нейрохимическую систему человеческого организма со сложно сконструированным опрыскивающим устройством, каждый сектор которого доставляет только свое химическое вещество своей системе и своему нейроциклу, который имеет свой тип нейронов и

² Психосоматические расстройства (психосоматозы) занимают промежуточное положение между неврозами и психотическими расстройствами (психозами). Психосоматозы связаны с частичной дезинтеграцией Эго только на уровне телесного “Я”, тогда как психозы характеризуются полной дезинтеграцией Эго (страхи, фантазии и навязчивости проецируются на окружающую среду без учета реальности). При психосоматозах есть объективные органические поражения, а при неврозах они отсутствуют, то есть расстройство при неврозах носит только функциональный характер (судорожные конвульсии, паралич, снижение остроты зрения, потеря кожной чувствительности и т.д. возникают в момент эмоционального расстройства, затем они проходят). В процессе жизни у психосоматиков может наблюдаться феномен смещения соматических нарушений в результате медицинской терапии (когда вместо одного устраненного симптома возникает другой), пока, наконец, смещение не перейдет в психическое расстройство, характерное для психозов. “Уход в органическую болезнь” при психосоматозе нередко служит естественной защитой от развития психоза с полной дезинтеграцией Эго. Таким образом, длительный стресс может потянуть за собой следующую цепочку последовательных изменений: невроз с функциональными временными отклонениями > психосоматоз с органическими расстройствами > психоз с дезинтеграцией Эго.

определенное количество рецепторов на принимающем импульс нейроне (Damasio, 2006). Изменения в количестве и распределении высвобожденного химического вещества (нейромедиатора, нейромодулятора, нейрогормона) или даже изменение в относительном балансе нейромедиаторов в определенном секторе головного мозга может повлиять на быстроту импульсной активности коры и спровоцировать депрессию, бурную радость или даже манию. Дамасио суммирует работу нейрохимической системы организма следующим образом: нейронные сигналы дают толчок химическим сигналам, которые, в свою очередь, дают толчок другим химическим сигналам. Эти вторичные химические сигналы могут изменить функции многих клеток и тканей (включая мозг) и изменить первоначальные регулирующие циклы, которые их инициировали. При этом мыслительный процесс может замедлиться или ускориться, создание новых образов или воспоминание старых может уменьшиться или увеличиться, как и концентрация внимания. Это физическая сторона ментального. Однако как физическое состояние мозга влияет на ментальность, так и ментальное состояние (наши мысли и эмоции) влияют на физическое состояние мозга. Постоянно угнетающие человека мысли могут привести к переактивации определенных участков мозга, а затем к их “интоксикации” излишним количеством нейромедиатора или нейрогормона, а затем к депрессии или другой болезни, при которой работа нейромедиаторов и нейронов уже изменена, и организм показывает патологическую стабильность. К сожалению, современная официальная медицинская практика не учитывает этой взаимозависимой двойной направленности и не практикует использование ментального лечения физиологических заболеваний.

2.4. Влияние стресса на эндокринную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система при стрессе.

Нейромедиатор предназначен для одного типа рецептора и пересекает только одну синаптическую щель – в этом его отличие от нейромодулятора и гормона. Используя меньше энергетических ресурсов, чем нейромедиаторы, гормоны циркулируют дольше и идут к другим железам, органам, тканям, клеткам и нейросетям, медленно воздействуя на рецепторы по всему организму, поэтому сбалансировать гормональные эффекты труднее. Система нейромедиаторов и гормональная система соединяются с помощью нейромодуляторов. Например, некоторые нейромодуляторы гипоталамуса функционируют как нейрогормоны гипофиза, что помогает связать воедино нейронный и гормональный ответы на действия и стимулы окружающей среды (Carr, 2008a; Daruna 2004). Окситоцин (гипоталамический нейропептид) функционирует как нейромедиатор и как гормон. Он влияет на чувство привязанности, связан с опытом кормления грудью, уменьшает стресс и улучшает развитие нервной системы ребенка. Некоторые эмоциональные состояния вызывают естественное увеличение выработки этого гормона. Некоторые нейропептиды играют даже тройную роль, являясь одновременно нейромодуляторами, нейромедиаторами и гормонами (von Bohlen and Halbach, Dermietzel, 2006). Нейроны имеют рецепторы почти для всех пептидов эндокринной системы, что способствует интеркоммуникации между нервной системой и эндокринной. Неприятные ощущения в животе при эмоциональном

состоянии беспокойства могут быть объяснены таким взаимодействием (von Bohlen and Halbach, Dermietzel, 2006).

Гормональной системе требуется обратная связь, чтобы понять, когда перестать вырабатывать повышенное количество гормона при стрессе. Стимулированный стрессом гипоталамус секретирует кортикотропин-рилизинг-гормон в сосудистую систему, связанную с главной железой в мозге – гипофизом, что стимулирует повышенную активность гипофиза. Гипофиз регулирует адренкортикотропный гормон в крови (АКТГ). Повышение адренкортикотропного гормона гипофизом ведет к повышенному секретированию глюкокортикоидов³ корой адреналиновой железы⁴, находящейся сверху почки (адреналиновая железа или надпочечник) (von Bohlen and Halbach, Dermietzel, 2006). Верхний слой адреналиновой железы – адреналиновая кора (или кора надпочечников) завершает петлю, вырабатывая кортизол (относится к глюкокортикоидам) в сосудистую систему, ведущую к гипофизу и гипоталамусу. Кортизол, главный гормон стресса, находит все возможные рецепторы для себя на своем пути, подготавливая организм к стрессу. Кортизол увеличивает приток веществ, которые необходимы, чтобы отреагировать на стресс. Гипоталамус и гипофиз прекращают секрецию адренкортикотропного гормона и кортикотропин-рилизинг-гормона, тем самым завершая стрессовый цикл оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Однако если уровень кортизола остаётся высоким слишком длительное время, то происходят подавление иммунной системы и нарушения в работе эндокринной системы. При бурном ответе организма на стресс адренкортикотропный гормон (АКТГ) гипофиза, помимо стрессового надпочечникового эффекта, может также осуществлять вне-надпочечниковые эффекты, важные для перестройки метаболизма. АКТГ стимулирует рост клеток надпочечников и синтез кортизола. Секреция АКТГ и кортизола осуществляется в ответ на периодический выброс кортикотропин-рилизинг-гормона.

Если человек думает, что угрожающая ситуация для него не прошла, то нейромедиаторы неокортекса, амигдалы и гиппокампа остаются вовлеченными в стрессовый цикл, а гипоталамус продолжает стимулировать гипофиз с помощью кортикотропин-рилизинг-гормона. Гипофиз, в свою очередь, продолжает вырабатывать много адренкортикотропного гормона и стимулировать секрецию кортизола в надпочечниках, т.е. гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система продолжает работать в стрессовом режиме. В итоге, нормальная работа эндокринной и иммунной систем организма нарушается.

³ Глюкокортикоиды играют роль в регулировании метаболизма глюкозы, синтезируются в адреналиновой коре и имеют структуру стероида (название glucocorticoids от glucose + cortex + steroid). Глюкокортикоиды имеют свои рецепторы почти во всех клетках и являются частью механизма обратной связи.

⁴ На верхней части почек находятся адреналиновые железы (надпочечники). Надпочечник состоит из двух структур — коркового вещества и мозгового вещества, которые регулируются нервной системой. Мозговое вещество служит основным источником адреналина и норадреналина. Гормоны, продуцируемые в корковом веществе, относятся к кортикостероидам. Некоторые из клеток коркового вещества принадлежат к системе “гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников”. Кора надпочечников состоит из трех слоев (клубочковый, пучковый и сетчатый). В пучковой зоне образуются глюкокортикоиды, к которым относится кортизол.



Рис. 22. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система при стрессе.

Нейромедиаторы коры (1) (вверху справа на рисунке), нейромедиаторы амигдалы (2), гиппокампа (3) активно участвуют в стрессовой ситуации. Гипоталамус (4) (вверху слева на рисунке), который контролирует гипофиз (5), усиливает секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона при стрессе, что, в свою очередь, усиливает секрецию в гипофизе (5) аденокортикотропного гормона (АКТГ). (Гипофиз также влияет на щитовидную железу, среди функций которой – метаболизм, и околощитовидную железу, регулирующую уровень кальция в крови). В ответ на стимул от аденокортикотропного гормона гипофиза, кора надпочечников (6) увеличивает секретирование кортизола. (Надпочечники влияют на поджелудочную железу, регулирующую уровень сахара в крови, и на секрецию женских и мужских гормонов). От коры надпочечников (6) повышенный уровень кортизола идет к гипоталамусу (4) и гипофизу (5), чтобы подавить излишнюю выработку стрессовых гормонов и тем самым завершить стрессовый цикл (называется - негативный цикл). По принципу негативной обратной регуляции повышение уровня кортизола в крови снижает секрецию кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, а значит и аденокортикотропного гормона гипофизом. Кора больших полушарий (неокортекс), амигдала и гиппокамп получают обратную связь через этот цикл.

2.5. Влияние стресса на иммунную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система при депрессии.

Иммунитет - это способность организма противостоять изменению его нормального функционирования под воздействием внешних факторов. Различают два типа иммунитета: неспецифический (врожденный или видовой, например, человек не подвержен заболеваниям животных) и специфический (формируется на протяжении всей жизни человека в результате контакта его иммунной системы с различными антигенами, сохраняет память о перенесенной инфекции и препятствует ее повторному возникновению). Антигенами называются структурно чужеродные для данного конкретного организма вещества, способные вызвать иммунный ответ, то есть, другими словами, антиген связан со специфичностью и иммуногенностью.⁵ *Иммунная система* человека представляет собой комплекс органов и клеток, способных выполнять иммунологические функции. *Центральные органы* иммунной системы – это *костный мозг и тимус*, источники формирования и дифференцировки лимфоидных клеток иммунной системы. Из этих органов иммунные клетки мигрируют по кровеносному руслу⁶ в периферические органы, где участвуют в иммунном ответе. *Периферические* иммунные органы - это селезенка, лимфатические узлы, а также миндалины носоглотки, лимфоидные (пейеровы) бляшки кишечника, многочисленные лимфоидные узелки, расположенные в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, дыхательной трубки, уrogenитальных путей. В костном мозге из стволовой лимфоидной клетки происходит развитие В-лимфоцитов (В-клеток), а в тимусе из стволовой лимфоидной клетки происходит развитие Т-лимфоцитов (Т-клеток). По мере созревания Т- и В-лимфоциты покидают костный мозг и тимус и заселяют периферические лимфоидные органы, расселяясь соответственно в Т- и В-зонах (Галактионов, 1998). Вся система работает с обратной связью.

⁵ Иммуногенность – это способность активировать иммунную систему для формирования эффекторов, нейтрализующих антигенную чужеродность.

⁶ Кровь состоит из *клеток* (44%) (все они восходят к одному и тому же типу стволовых клеток костного мозга), взвешенных в жидком межклеточном веществе сложного состава – *плазме* (54%). В плазме крови до 91% воды, до 8% белков и около 2% низкомолекулярных соединений. *Главные клетки крови* – *эритроциты* (красные кровяные тельца), *лейкоциты* (белые кровяные тельца) и *тромбоциты*, представляющие собой мелкие клеточные фрагменты, которые помогают восстанавливать стенки поврежденных сосудов в процессе свертывания крови. Эритроциты остаются в пределах кровеносных сосудов, заполнены гемоглобином, который переносит кислород и углекислый газ и дает красный цвет эритроцитам. Лейкоциты борются с инфекцией, переваривают остатки разрушенных клеток и т.п., выходя для этого через стенки небольших кровеносных сосудов в ткани. Лейкоциты делятся на три главные группы: (1) гранулоциты (нейтрофилы, атакующие и переваривающие микроорганизмы; базофилы, выделяющие гистамин, участвующий в воспалительных процессах; и эозинофилы, помогающие в разрушении паразитов и влияющие на аллергические реакции), (2) моноциты, которые, выходя из кровяного русла, становятся макрофагами, атакуют и пожирают микроорганизмы и (3) лимфоциты, участвующие в иммунном ответе (В-лимфоциты, производящие антитела и Т-лимфоциты, убивающие клетки, инфицированные вирусом и регулирующие активность других лейкоцитов). Есть еще лимфоцитоподобные клетки, называемые естественными киллерами (природными, натуральными, нормальными, NK) (Клетки крови: общие сведения, 2011).



Рис. 23. Созревание и циркуляция иммунных клеток в лимфоидной и кроветворной системе. Обратная связь.

Созревание и циркуляция иммунных клеток в лимфоидной и кроветворной системе, которая является единым комплексом, зависит от работы центральных (первичных) и периферийных (вторичных) органов иммунной системы. К первичным органам относятся костный мозг и тимус, где созревают и дифференцируются иммунные клетки и через кровеносное русло поступают в периферийные органы – селезенку, лимфоидные (пейеровы) бляшки кишечника, лимфатические узлы и другие части периферийной иммунной системы. Лимфоидные узлы образуются в месте слияния лимфатических сосудов. Вторичные органы служат для развития иммунного ответа. То, что дальше происходит в периферийной иммунной системе, влияет на весь организм и на первичные органы иммунной системы через обратную связь.

Конечной целью иммунной системы является уничтожение чужеродного агента, которым может оказаться болезнетворный микроорганизм, инородное тело, ядовитое вещество или переродившаяся клетка самого организма. Иммунная система пытается сохранить тот генетический материал, который первоначально имеет, но распознавание возбудителей усложняется из-за их способности к адаптации и из-за искусственного инфицирования организма человека.

Иммунная система защищает организм от инфекции в несколько этапов, при этом с каждым этапом повышается специфичность защиты: (1) первый этап - это физические барьеры, ограждающие от попадания бактерий и вирусов (естественное устройство носа, кожи, ушей, кишечника, где слизистые оболочки, жирные кислоты, входящие в состав секрета сальных желёз кожи, высокая кислотность желудочного сока, нормальная микрофлора организма и т.д. выполняют роль естественного барьера); (2) далее идет неспецифическая врожденная реакция органов и клеток иммунной системы, характеризующаяся реакцией на чужеродные тела независимо от их особенностей, отсутствием иммунологической памяти и неспособностью создать длительную невосприимчивость к конкретной инфекции; (3) затем специфическая приобретенная иммунная реакция, при которой иммунитет высокоспецифичен по отношению к конкретному типу антигена, а столкновение с новым антигеном приводит к иммунологической памяти, которая позволяет механизмам приобретенного иммунитета развивать более быструю и более сильную ответную реакцию при каждом появлении такого же возбудителя.

Итак, в случае преодоления вирусами кожного покрова и слизистых оболочек организма в действие вступают механизмы экстренной неспецифической защиты

(врожденного иммунитета): макрофаги, интерфероны, естественные киллеры. Если вирусу удастся преодолеть барьеры врожденного иммунитета, он вызывает развитие адаптивного (специфического) иммунитета с появлением Т-клеток и противовирусных антител. Антитела служат главным препятствием для распространения вируса в другие клетки и ткани, особенно для проникновения его в кровотоки (Иммунитет к вирусной инфекции: введение, 2011). *Лейкоциты* (общее обозначение белых клеток крови) представляют собой главное клеточное звено (1) врожденного и (2) приобретенного типов иммунитета.

(1) К клеткам *врожденной иммунной реакции*, относятся следующие *фагоциты (тип лейкоцитов)*: макрофаги⁷, нейтрофилы⁸, естественные киллеры⁹, дендритные клетки¹⁰, тучные клетки¹¹ и другие.

Фагоциты распознают и уничтожают чужеродные частицы либо путём фагоцитоза (заглатывания и последующего внутриклеточного переваривания) либо, в случае крупных чужеродных тел (например паразитов или крупных опухолевых клеток), путём выделения разрушительных частиц и уничтожения “врага” вне клетки фагоцита. После фагоцитоза, макрофаги и дендритные клетки могут также участвовать в презентации антигена (в процессе, при котором фагоциты перемещают патогенный материал обратно на свою поверхность и презентуют его другим клеткам иммунной системы). Этот процесс важен в формировании приобретенного антигенспецифического иммунитета. Активированные макрофаги образуют и секретируют особый тип многофункционального провоспалительного

⁷ Макрофаги (от др.греч. - большой пожиратель) способны к активному захвату и перевариванию бактерий, остатков погибших клеток и других чужеродных или токсичных для организма частиц. Макрофаги представляют собой клетки многоцелевого назначения, обитающие в тканях и производящие широкий спектр биохимических факторов (ферменты, регуляторные факторы и т.д.). Кроме того, макрофаги выполняют роль уборщиков, избавляя организм от изношенных клеток, а также роль антиген-презентирующих клеток, активирующих звенья приобретенного иммунитета.

⁸ Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную группу фагоцитов. Во время острой фазы воспаления, в частности, в результате бактериальной инфекции, нейтрофилы мигрируют к очагу воспаления. Они обычно являются первыми клетками, реагирующими на очаг инфекции.

⁹ Естественные киллеры (другие названия – природные, нормальные, натуральные киллеры - от англ. Natural killer, NK) представляют собой популяции лимфоидных клеток, лишенных признаков Т- или В-лимфоцитов, неспецифически проявляющие цитотоксичность. Естественные киллеры являются одним из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунитета, и основной их функцией является уничтожение клеток организма, недоступных для действия Т-киллеров.

¹⁰ Дендритные клетки представляют собой фагоциты в тканях, которые соприкасаются с внешней средой, то есть расположены они, главным образом, в коже, носу, лёгких, желудке и кишечнике. Они названы так, поскольку напоминают дендриты нейронов своей разветвленностью и наличием многочисленных отростков, но эти дендритные клетки не связаны с нервной системой (не дендриты нейронов). Дендритные клетки служат связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, так как они презентуют антиген Т-клеткам для создания приобретенного иммунитета.

¹¹ Тучные клетки находятся в соединительной ткани и слизистых оболочках и участвуют в регуляции воспалительной реакции. Они очень часто связаны с аллергией и анафилактическим шоком (аллергическая реакция).

цитокина.¹² Этот цитокин уничтожает раковые клетки и клетки, инфицированные вирусом, помогает активировать другие клетки иммунной системы. Вот некоторая функциональная активность цитокинов, секретируемых активированными макрофагами: интерлейкин-1 (тип цитокина) – лихорадка и активация продукции интерлейкин-6; интерлейкин-6 (тип цитокина) - активация лимфоцитов и повышение температуры; интерлейкин-8 (тип цитокина) - увеличение продукции антител; ФНО-а (фактор некроза опухолей *a*) (тип цитокина) – усиление тока лимфы через лимфатические узлы, повышение температуры тела, мобилизация метаболитов (Галактионов, 1998). Конечный результат биологической активности интерлейкин-1 и интерлейкин-6 – это усиление фагоцитарного ответа, подавление размножения бактерий и вирусов, усиление презентации антигена в иммуногенной форме, и отсюда - усиление специфического иммунного ответа. При инфицировании клеток вирусом начинает вырабатываться интерферон. Интерфероны – это цитокины, подавляющие внутриклеточное размножение вирусов. Интерфероны повышают генерацию антивирусных цитоксических Т-клеток (Т-киллеров). Активность естественных киллеров усиливается в 20-100 раз под влиянием интерферонов (Галактионов, 1998). Таким образом, цитокины (cytokines) являются продуктами иммунокомпетентных клеток, и в то же время иммунокомпетентные клетки служат мишенями действия цитокинов. Есть провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию и активацию клеток-участников воспаления, противовоспалительные цитокины с альтернативным характером действия, ограничивающие развитие воспаления, цитокины, регулирующие клеточный и гуморальный иммунный ответ и т.д. Цитокины (“цитокин” - общий термин) являются теми посредниками, которые обеспечивают связь иммунной системы со стволовыми кроветворными клетками, с эндокринной и нервной системами. Через них иммунная система оказывает регуляторное влияние на различные органы и ткани, может активировать или подавлять их функции, регулировать метаболизм, процессы физиологической и репаративной регенерации.

(2) В развитии *специфического приобретённого иммунного* ответа принимают участие три основных клеточных типа: *В-лимфоциты (В-клетки), Т-лимфоциты (Т-*

¹² Цитокины считаются гуморальными регуляторами межклеточных отношений в иммунной системе. “Гуморальный” означает так или иначе связанный с соками организма (кровь, лимфа), в противоположность понятию “клеточный”, указывающему на связь с клетками организма (клеточного происхождения). Считается, что иммунитет, определяемый наличием в соках организма защитительных антител, есть гуморальный иммунитет, а иммунитет, обусловливаемый деятельностью фагоцитов или соответствующими изменениями в коллоидах тканей (клетках) - клеточный иммунитет. Все клетки иммунной системы имеют определенные функции и работают в четко согласованном взаимодействии, которое обеспечивается специальными биологически активными веществами - цитокинами - регуляторами иммунных реакций. Цитокины - это специфические белки, с помощью которых разнообразные клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий, создавая “цитокиновую среду”, причем адресное действие цитокинов обеспечивается наличием соответствующих цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях. Каждый из цитокинов может активировать или подавлять несколько процессов, включая свой собственный синтез и синтез других цитокинов, а также образование и появление на поверхности клеток цитокиновых рецепторов.

клетки) и антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки) (Галактионов, 1998).

Клетки врожденного иммунитета (неспецифического), такие, как например макрофаги, являются важными посредниками в процессе активации механизмов приобретённого специфического иммунитета. Участие макрофагов в специфическом иммунном ответе заключается в захвате, внутриклеточном переваривании и выводе неразрушенной до конца части антигена в иммуногенной форме на клеточную поверхность, где он распознается В- и Т-клетками (Галактионов, 1998). Макрофаги не создают специфической памяти на антиген. У них есть распознавание наиболее общих антигенов. Именно на неспецифическом этапе развития противоинфекционного иммунитета закладываются основы для формирования специфического ответа, т.е. переработка антигенов микроорганизмов в их иммуногенную форму для клеточной специфической защиты.

К основным клеткам *приобретенного иммунитета* относятся *лимфоциты*, которые являются *подтипом лейкоцитов*. Большая часть лимфоцитов отвечает за специфический приобретённый иммунитет. Основными типами лимфоцитов являются В-клетки и Т-клетки (*В-лимфоциты и Т-лимфоциты*).

В-клетки отвечают за *гуморальное звено* приобретенного иммунитета, они участвуют в формировании гуморального иммунного ответа посредством активной продукции специфических иммуноглобулинов (антител) и формируют пул В-клеток памяти. В-клетки выделяют антитела в плазму крови, тканевую жидкость, лимфу, причем атака В-клеток направлена против бактерий и некоторых вирусов. У человека гуморальная регуляция подчинена нервной регуляции и составляет совместно с ней единую систему. Это собственно система нейрохимической регуляции (гормоны, нейромедиаторы, нейромодуляторы, иммуотрансмиттеры).

Т-клетки представляют собой основу *клеточного звена* приобретенного иммунного ответа. Т-клетки распознают чужеродные агенты, такие как патогенные микроорганизмы, только после того, как антигены (специфические молекулы чужеродного тела) будут обработаны и презентованы в сочетании с собственной (“своей”) биомолекулой, которая называется молекулой главного комплекса гистосовместимости (англ. main histocompatibility complex, МНС).¹³ Спектр молекул МНС уникален для каждого организма и определяет его биологическую индивидуальность, что позволяет отличать “своё” (гистосовместимое) от “чужого” (несовместимого). Т-клетки действуют на следующие объекты: злокачественные клетки, клетки, инфицированные микроорганизмами, трансплантированные органы и ткани. В атаке участвует вся клетка, поэтому ответ называется клеточным. Распознавание чужеродных клеток осуществляется антигенраспознающими Т-клеточными рецепторами на поверхности Т-клеток. Т-клетки осуществляют регуляторное воздействие как на гуморальный, так и на клеточный иммунный ответ, а именно: регуляция приобретенного иммунитета с помощью специальных белков (в

¹³ Комплекс гистосовместимости – это комплекс близкосцепленных генов. Этот комплекс контролирует различные функциональные проявления иммунной реактивности. Первоначально было обнаружено, что гены комплекса контролируют реакцию тканевой несовместимости, отсюда и название комплекса.

частности, цитокинов), активация В-клеток для образования антител¹⁴, а также регуляция активации фагоцитов для более эффективного разрушения микроорганизмов (Галактионов, 1998). Среди Т-клеток различают ряд подтипов, в частности, *Т-киллеры*, *Т-хелперы* и *Т-супрессоры* (регуляторные Т-клетки).

Т-киллеры представляют собой подгруппу Т-клеток, функцией которых является разрушение собственных клеток организма, инфицированных вирусами или другими патогенными внутриклеточными микроорганизмами, либо клеток, которые повреждены или неверно функционируют (например опухолевые клетки). Разрушение собственных клеток Т-киллерами важно, в частности, для предотвращения размножения вирусов.

Т-хелперы регулируют реакции как врожденного, так и приобретенного иммунитета, и позволяют определять тип ответа, который организм окажет на конкретный чужеродный материал. Эти клетки не участвуют непосредственно в уничтожении инфицированных клеток или возбудителей. Вместо этого, они управляют иммунным ответом, направляя другие клетки на выполнение этих задач. Цитокины, выделяемые Т-хелперами, стимулируют размножение Т-клеток, выработку антител В-клетками, инициируют процесс воспаления с участием фагоцитов. В-лимфоцит активируется лишь при наличии Т-хелперного фактора. Вирус иммунодефицита, вызывающий СПИД, заражает, главным образом, Т-хелперы.



Рис. 23. Созревание и циркуляция иммунных клеток в лимфоидной и кровяной системе. Обратная связь.

Созревание и циркуляция иммунных клеток в лимфоидной и кровяной системе, которая является единым комплексом, зависит от работы центральных (первичных) и периферийных (вторичных) органов иммунной системы. К первичным органам относятся костный мозг и тимус, где созревают и дифференцируются иммунные клетки и через кровеносное русло поступают в периферийные органы – селезенку, лимфоидные (пейеровы) бляшки кишечника, лимфатические узлы и другие части периферийной иммунной системы. Лимфоидные узлы образуются в месте слияния лимфатических сосудов. Вторичные органы служат для развития иммунного ответа. То, что дальше происходит в периферийной иммунной системе, влияет на весь организм и на первичные органы иммунной системы через обратную связь.

Т-супрессоры (Т-регуляторы) контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-хелперов и Т-киллеров. Цитокины, выделяемые Т-супрессорами, подавляют активность всех типов лейкоцитов, в том числе и

¹⁴ Антитела - это растворимые гликопротеины, присутствующие в сыворотке крови, тканевой жидкости или на клеточной мембране, которые распознают и связывают антигены (чужеродные объекты определенной структуры). Антитела используются иммунной системой для идентификации и нейтрализации чужеродных объектов, например бактерий и вирусов.

фагоцитов. В нормальной ситуации сразу после того, как иммунные механизмы выполнили свои задачи и удалили погибшие клетки, активизируются механизмы контроля (Т-супрессоры) за иммунными процессами и происходит уничтожение избыточного количества иммунных лейкоцитов и антител, соответствующими клетками иммунной системы. Однако может произойти сбой в иммунной системе и возникнуть заболевание иммунной системы (иммунодефицит¹⁵, аллергические¹⁶ и аутоиммунные¹⁷ процессы). Существует интегральная реакция на физические, психосоциальные и инфекционные стимулы окружающей среды. Например, были найдены общие рецепторы для гормонов, нейромедиаторов и белых кровяных клеток (лимфоцитов) (Lekander, 2002). Синапсы между иммунными и нейронными клетками найдены в лимфоидных тканях (Findlay, 2008). Взаимодействие между симпатическими нервами и иммунными клетками найдено в желудочно-кишечном тракте (Pert, 1999). Организм интерпретирует активность цитокинов (мессенджеры лимфоцитов) как внутренний сигнал болезни, и регуляторные центры мозга вызывают сон, отдых и даже депрессию (Lekander, 2002). Стресс увеличивает выделение глюкокортикоидов (glucocorticoids) из коры адреналиновых желез (надпочечников). Глюкокортикоиды имеют свои рецепторы почти во всех клетках и являются частью механизма обратной связи в иммунной системе. Глюкокортикоиды обладают мощным иммунорегулирующим действием.

¹⁵ Иммунодефицит (врожденный и приобретенный) возникает в результате повреждения одного или нескольких компонентов иммунного аппарата, что ведет к снижению сопротивляемости организма по отношению к инфекции. Организм не может бороться с патогенами (патогены: вирусы, бактерии, грибки, простейшие, паразитические черви).

¹⁶ Аллергия – сверхчувствительность иммунной системы организма при повторных воздействиях аллергена. Аллерген – это антиген внешней среды, инициирующий аллергическую реакцию. Вырабатываемые антитела приводят к гиперчувствительности. Существуют различные гипотезы, объясняющие этот феномен: одна из них – гипотеза о влиянии гигиены (“hygiene hypothesis”), утверждающая, что переход к соблюдению норм гигиены предотвращает контакт организма со многими антигенами, что вызывает недостаточную нагрузку иммунной системы (в особенности у детей), и иммунная система начинает реагировать на безобидные антигены. Длительные исследования в развивающихся странах показывают увеличение иммунных расстройств по мере роста благосостояния и, соответственно, чистоты в стране (Addo-Yobo et al, 2007). Однако, с другой стороны, эту закономерность можно объяснить повышенным использованием химических искусственных веществ в пище и в быту и худшей экологической обстановкой в развитых западных странах.

¹⁷ Аутоиммунные заболевания - это класс разнородных по клиническим проявлениям заболеваний, развивающихся вследствие патологической выработки аутоиммунных антител или размножения аутоагрессивных клонов киллерных клеток, приводящих к повреждению и разрушению нормальных тканей и к развитию аутоиммунного воспаления (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, инсулинозависимый диабет), то есть происходит борьба с “воображаемым врагом”. Аутоиммунная атака может проходить на клеточном уровне, где главную роль играют дендритные клетки, макрофаги, Т-киллеры и на уровне антител, где главная роль принадлежит В-клеткам и их антителам. При этих заболеваниях наблюдается снижение функции регуляторных Т-клеток (супрессоров), которые в норме тормозят развитие иммунного ответа и предотвращают агрессию против собственных здоровых тканей организма. Срыв естественной толерантности к тому или иному собственному веществу приводит к развитию аутоиммунных процессов или аутоиммунному заболеванию. Возможно, что патологически измененная ткань становится иммуногенной (вызывающей иммунную реакцию) для организма хозяина.

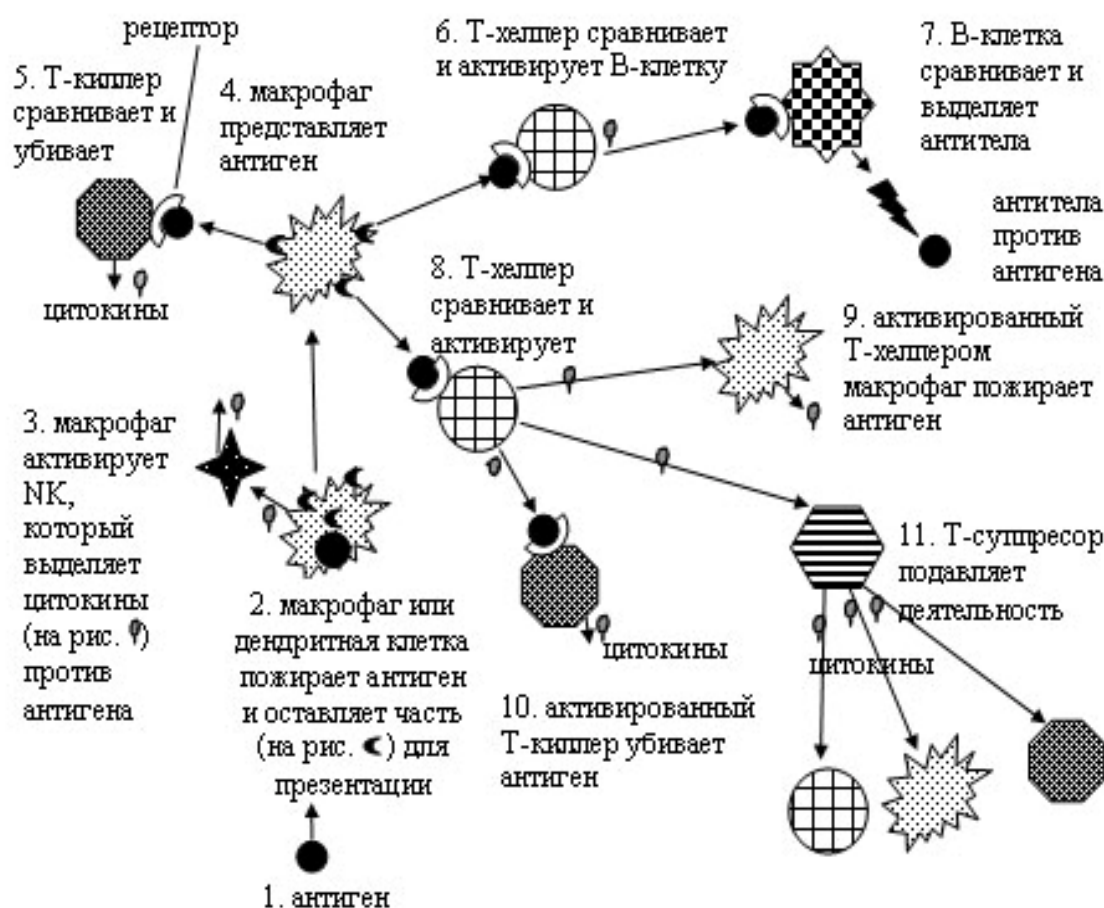


Рис. 25. Иммунный ответ.

На рисунке кружки в крупную клетку обозначают Т-хелперы, пятна с точками и с острыми углами – макрофаги, маленькие черные кружки – антигены, а черные значки похожие на полумесяц – остатки антигена, шестиугольники с разной штриховкой – разные Т-клетки, значки по всему полю рисунка, похожие на шарики с хвостиком – цитокины, белые полумесяцы на клетках – рецепторы, четырёхугольная звезда слева - естественный киллер (NK), а значок, похожий на молнию справа вверху, обозначает антитела. Иммунный ответ начинает клетка, которая может презентовать антиген – дендритная клетка или макрофаг. Антиген (1) (на рисунке внизу) сумел пройти через физические барьеры. Макрофаг или дендритная клетка сталкивается с антигеном, но они могут различить только самых общих врагов (неспецифичных). Макрофаг (берем один макрофаг для удобства) пожирает антиген, выделяет цитокины (на рисунке значок, похожий на маленький шарик с хвостиком) и оставляет частицы антигена для презентации (2). Макрофаг (3) активирует естественного киллера (NK), который выделяет цитокины, чтобы убить антиген. Макрофаг (4) презентирует антиген и другим клеткам. Т-киллер (5) активирует свои рецепторы, сравнивает антиген со своими молекулами, выделяет цитокины и убивает антиген, обходясь без помощи Т-хелперов. Т-хелпер (6) активирует свои рецепторы, сравнивает антиген со своими молекулами, выделяет цитокины и активирует В-клетку. В-клетка (7) активирует свои рецепторы, сравнивает со своими молекулами и выделяет антитела. Антитела направлены на борьбу с антигеном. Вырабатывается специфический иммунитет (приобретенный). Т-хелпер (8) (в центре) также активирует другие макрофаги (и другие фагоциты) (9), которые пожирают антиген. Т-хелпер (8), выделяя цитокины, способствует размножению других Т-киллеров (10), и Т-киллер сравнивает антиген с имеющимися своими молекулами, выделяет цитокины и убивает антиген (10). Т-хелпер (8) способствует размножению также Т-супрессоров (11), которые прекращают работу Т-киллеров, Т-хелперов, макрофагов, выделяя свои цитокины.

Они угнетают активность лимфоцитов, снижают количество лимфоцитов в крови, тормозят продукцию антител В-лимфоцитами, уменьшают продукцию цитокинов разными иммунокомпетентными клетками, угнетают фагоцитарную активность лейкоцитов. Проявление иммуностимулирующего или иммуноослабляющего эффекта зависит от концентрации глюкокортикоидного гормона в крови. В низких концентрациях глюкокортикоиды оказывают скорее иммуностимулирующее действие. Им свойственно также противоаллергическое действие. В более высоких концентрациях глюкокортикоиды оказывают иммуносупрессивное (подавляющее и ослабляющее иммунную систему) действие, причем интенсивность иммуносупрессии прямо пропорциональна концентрации глюкокортикоидов в крови. Из-за иммуносупрессивного действия глюкокортикоидов происходит сжатие тимуса (англ. "thymus", русс. "тимус" или "вилочковая железа") через уменьшение формирования новых лимфоцитов, которые образуют ткань тимуса (Sapolsky, 1998). Связанная с этим дисфункция поджелудочной железы (pancreas) может вызвать инсулиновый диабет с повреждением сосудистой системы, может возникнуть атеросклероз из-за увеличения выброса адреналина, а также и остановка сердца и ухудшение процесса заживления ран (Findlay, 2008).

Если кортизол (тип глюкокортикоида, участвующий в стрессовой оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники) не может прекратить стрессовую реакцию через обратную связь с гипоталамусом или гипофизом, это приводит к негативным последствиям для организма, в частности, к повреждению обратной связи кортизола с иммунной системой и к долговременному токсикозу иммунной системы.

Негативные эмоции косвенно способствуют иммунной дисрегуляции из-за увеличения выработки провоспалительных цитокинов (proinflammatory cytokine production) (Kiecolt-Glaser et al., 2002a). Например, было установлено, что раны студентов перед экзаменом заживлялись на 40% медленнее (Findlay, 2008). Поведение людей также изменяется, если они испытывают стресс, они меньше берегут себя (плохой сон, плохое питание, отсутствие физических упражнений, злоупотребление сигаретами, спиртным и т.д.). К этому добавляются эндокринологические и иммунологические последствия, которые, в свою очередь, все больше увеличивают депрессию.

Подавленная иммунная система может позволить раковым клеткам размножаться (Kiecolt-Glaser et al., 2002b). Психологические и поведенческие факторы оказывают влияние на организм в развитии и лечении этой болезни (Spiegel, Sephton, 2001). Даже сдача экзамена изменяет синтез иммунных мессенджеров интерлейкина-2 (interleukin-2), уменьшая иммунную защиту (Kiecolt-Glaser et al., 2002b). Рак груди связывают с длительным стрессом и длительной переактивацией оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники у женщин после 9 лет менопаузы (Findlay, 2008).

Естественные киллеры (NK cells), Т-киллеры (killer T cells), макрофаги (macrophages) и В-клетки (B cells) с помощью интерферонов и интерлейкинов (interferons and interleukins) являются естественным средством в борьбе с раком (Kiecolt-Glaser et al., 2002b). Активированные макрофаги оказывают определенное противоопухолевое действие. Они выделяют цитокин интерлейкин-1. Под влиянием интерлейкина-1 и при контакте Т-лимфоцитов с антигеном выделяется интерлейкин-2. Интерлейкин-2 эффективен в борьбе против злокачественных опухолей. Основными продуцентами интерлейкина-2 являются Т-хелперы

(Галактионов, 1998). Интерлейкин-2 воздействует на естественные киллеры и макрофаги, вызывает появление Т-киллеров (истребителей опухолевых клеток), стимулирует образование антител В-клетками.

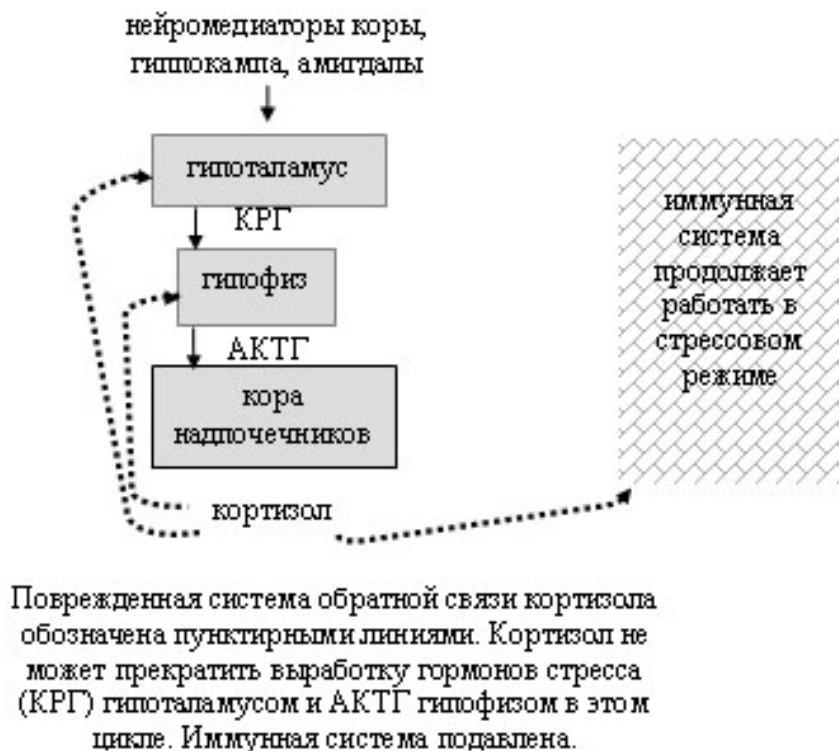


Рис. 26. Взаимодействие иммунной системы с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой при депрессии.

На рисунке представлена связь иммунной системы с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой при депрессии. Пунктирная линия показывает поврежденные пути цикла, за который отвечает кортизол.

При депрессии гипоталамус постоянно вырабатывает слишком много кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), который стимулирует слишком много адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе, который в свою очередь стимулирует переизбыток секреции кортизола в коре надпочечников. Кортизол обычно помогает справиться со стрессом и способствует прекращению выделения гормонов стресса гипоталамусом и гипофизом (негативный цикл). Но при депрессии обычный стрессовый негативный цикл поврежден, стресс продолжается и гормоны стресса продолжают выделяться и стимулировать секрецию кортизола. Кортизол надпочечников не может повлиять на гипоталамус и гипофиз и прекратить выработку гормонов стресса. Иммунная система подавлена, так как длительное время все силы были брошены на преодоление стрессовой ситуации и организм работал в стрессовом режиме, пренебрегая интересами иммунной системы.

Социальная поддержка и психотерапия ведут к улучшенному самочувствию и желанию заботиться о своем организме (сон, питание, привычки, релаксация). В этом случае организм лучше сопротивляется болезням. Позитивные чувства, мысли,

отношение и доступность духовных ресурсов связывают с лучшим самочувствием и с изменениями в работе автономной нервной и иммунной систем (Daruna, 2004).

2.6. Воздействие лекарства на нейроны.

Назначение лекарственных препаратов вместо корректировки социальных факторов и использования альтернативного лечения при длительном стрессе, несомненно, ведет к быстрому улучшению самочувствия, но бессмысленно в долгосрочной перспективе. Происходит привыкание к действию лекарств, зависимость, необходимость увеличить дозу, побочный негативный эффект. Все это может привести к нейротоксикозу, так как все лекарства – это токсиканты (яды) и обладают нейротоксичностью при неправильной дозировке. Самодостаточность организма при стрессе заблокирована под действием лекарств, а социальные стрессоры не устранены.

Используемые лекарства, влияющие на психику и нервную систему, можно подразделить на следующие группы: нейролептики, антидепрессанты, психостимуляторы, транквилизаторы и ноотропные препараты¹⁸ (Куценко, 2002).

Главным местом приложения действия психофармакологических препаратов и наркотиков является синапс, и именно синапс является главным пунктом в передаче импульса нейроном, что влияет на функционирование всего мозга. Если молекулы лекарственного препарата сходны по своей структуре с молекулами некоторых нейромедиаторов, то это позволяет им обманывать механизмы синаптической передачи. Лекарственные вещества и наркотики нарушают действие нейромедиаторов, либо занимая их место на рецепторе, либо мешая обратному захвату или ингибированию ферментами. Например, ЛДС¹⁹ мешает серотонину затормаживать приток сенсорных сигналов, открывая доступ в сознание для самых разнообразных мельчайших стимулов, постоянно воздействующих на органы чувств. Кокаин усиливает эффект допамина, занимая его место на рецепторных участках. Подобным же образом действуют морфины и другие опиаты, быстро занимающие рецептивные участки эндорфинов.²⁰ Действие амфетаминов обусловлено тем, что они подавляют обратное поглощение норадреналина пресинаптическими окончаниями, в результате чего накопление избыточного количества нейромедиатора в синаптической щели приводит к чрезмерной степени бодрствования мозговой коры. Эффект транквилизаторов объясняется, главным образом, тем, что они облегчают нейромедиатору ГАМК выполнять свою тормозную функцию в лимбической системе, что приводит к усилению тормозного эффекта этого нейромедиатора. Никотин, взаимодействуя с постсинаптической мембраной, воспроизводит действие ацетилхолина. Если яд кураре блокирует

¹⁸ Ноотропы - нейрометаболические стимуляторы, оказывающие активирующее влияние на умственную деятельность.

¹⁹ ЛДС - это сильнодействующий наркотик.

²⁰ Эндорфины, динорфины, энкефалины являются эндогенными (внутренними, присущими организму) опиоидными пептидами и являются “собственными морфинами мозга”, способствуя снятию болевых ощущений. Они взаимодействуют со специальными опиоидными рецепторами, с которыми взаимодействуют и опиоиды, экзогенно вводимые в организм (вводимые из внешней среды).

действие ацетилхолина на постсинаптической мембране в нервно-мышечном синапсе, то ботулотоксин, напротив, препятствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптической мембраны. Услуга “ботокс” означает инъекции ботулотоксина в район мимических мышц. Это вещество препятствует высвобождению ацетилхолина из пресинаптической мембраны, и следовательно, если нет “проявления жизни” в ацетилхолиновых рецепторах – нет “проявления жизни” и на лице (нет сокращений мелких мышц лица – и нет морщин) (Котина, 2004).

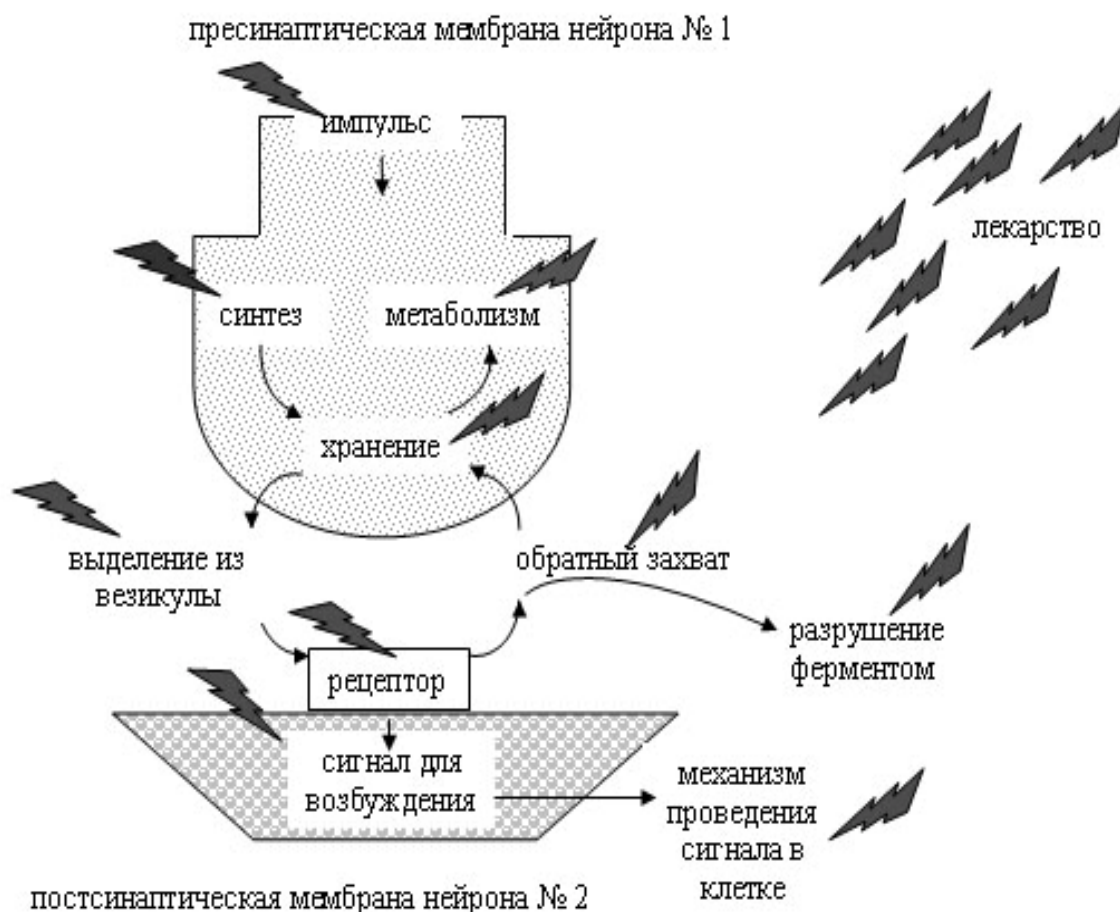


Рис. 27. Места воздействия лекарственных препаратов на синапс.⁵⁴

На рисунке схематично представлены этапы оборота нейромедиаторов и обозначены места воздействия лекарства на синапс с помощью черных стрелок-молний. Черные стрелки-молнии символизируют лекарство. Импульс передается от пресинаптической мембраны (нейрон № 1) к постсинаптической мембране (нейрон № 2). Лекарство воздействует на синтез нейромедиатора в аксоне нейрона № 1, его хранение в везикулах, выделение нейромедиатора в синаптическую щель из везикулы при прохождении импульса по аксону. Лекарство может оказывать воздействие на рецептор принимающего нейрона № 2 и, следовательно, на сигнал для возбуждения, на механизм дальнейшего проведения сигнала в постсинаптической мембране, количество рецепторов на постсинаптической мембране и качество их работы, а также может воздействовать на разрушение нейромедиатора ферментом в синаптической щели, на обратный захват избытка нейромедиатора и метаболизм.

В основе воздействия лекарственных препаратов на передачу нервного импульса лежат следующие механизмы: влияние на синтез, хранение, высвобождение и обратный захват нейромедиаторов, а также непосредственное воздействие на

селективные рецепторы (изменение сродства рецепторных структур к нейромедиаторам, изменение скорости синтеза, разрушения и распределения рецепторов в тканях и модификация состояния механизмов сопряжения между рецепторами и эффекторной системой клетки).

Чем в большей степени лекарственный препарат структурно напоминает естественный биорегулятор, тем специфичней его действие на организм, при этом, в зависимости от свойств, он либо имитирует эффект биорегулятора (агонист), либо блокирует его (антагонист) (Куценко, 2002). Однако такой лекарственный препарат может оказывать влияние лишь на часть эффектов, контролируемых в организме естественным биорегулятором, и потерянные свойства биорегулятора из-за применения лекарственного препарата ведут к ухудшению работы организма в какой-то другой области (побочный эффект лекарства).

Лекарственный препарат может уменьшить количество нейромедиатора, что означает нарушение механизма синтеза нейромедиатора. Такие вещества, изменяющие количество нейромедиатора в синаптической щели в момент передачи нервного импульса, обладают высокой токсичностью. Степень возбуждения в постсинаптической мембране зависит от комплекса нейромедиатор-рецептор в единицу времени, и, следовательно, зависит от концентрации нейромедиатора в синаптической щели (Куценко, 2002). Таким образом, *нарушаются механизмы синтеза нейромедиаторов, их высвобождения и разрушения.*

Действие лекарства на рецепторы нередко сопровождается существенным изменением *количественных и качественных характеристик рецепторов*, потому что число селективных рецепторов определяется их типом и соотношением скоростей процессов их разрушения и синтеза, на что влияет связывание рецептора с нейромедиатором (Куценко, 2002). Рецепторы – это белки, и их синтез не отличается от синтеза других белков.

Куценко приводит пример синтеза никотинергического рецептора.²¹ После сборки полипептидной цепи на соответствующих полисомах, белковая молекула встраивается в мембрану шероховатого эндоплазматического ретикулума, а затем с фрагментами этой мембраны переходит в везикулы аппарата Гольджи. Везикулы перемещаются в окончания нервных отростков с цитоплазматическим током, сливаются с клеточной мембраной, а вследствие экзоцитоза молекула оказывается на поверхности клетки (Куценко, 2002).

Происходит увеличение количества рецепторов при длительной блокаде рецепторов лекарством-антагонистом эндогенного лиганда (т.е. нейромедиатора, гормона, нужного для рецептора), либо повреждение лекарством-антагонистом проводящих путей, по которым нервный импульс поступает к клетке-мишени (Куценко, 2002).

Иногда вредная внешняя среда (пестициды, токсины и др.) способна вызывать нарушение биологических процессов: изменяется синтез, биодоступность и наблюдается разрушение тех или иных рецепторов. В итоге, изменяются свойства как биорецепторных систем, так и организма в целом, в частности, его чувствительность к лекарствам.

²¹ Описание синтеза никотинергического рецептора по Куценко (2002).

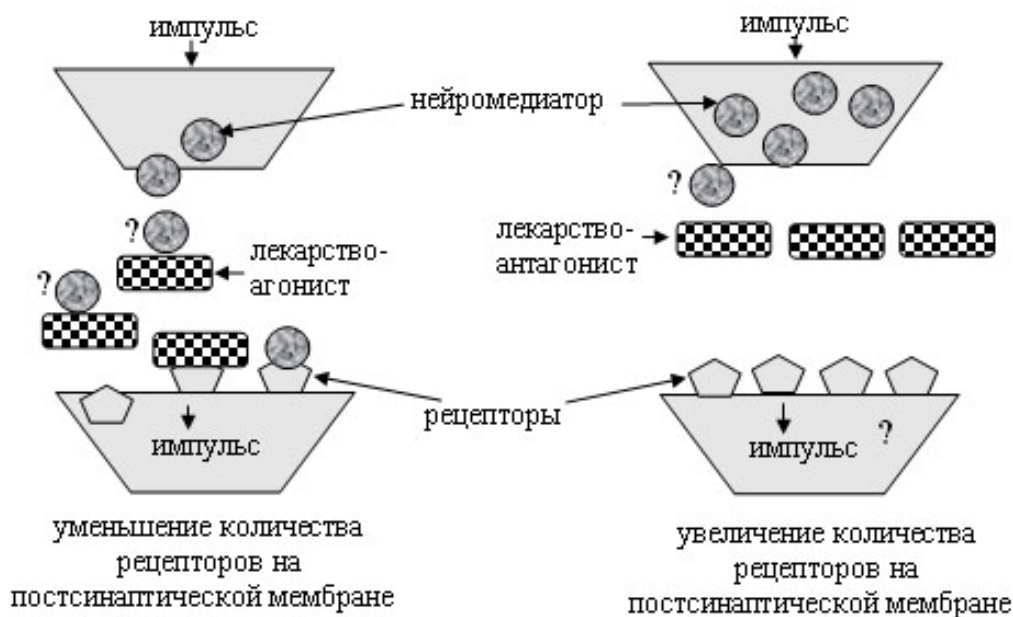


Рис. 28. Уменьшение и увеличение рецепторов под влиянием действия лекарства (агониста и антагониста) в синапсе.

Слева на рисунке - схема воздействия лекарства-агониста на синапс: лекарство-агонист, как и естественный нейромедиатор, оседает на рецептор постсинаптической мембраны принимающего нейрона и дает сигнал клетке о приеме импульса. В это время в синаптической щели скапливается слишком много естественного нейромедиатора (на рисунке знак вопроса означает – “где найти свободный рецептор для естественного нейромедиатора?”). Рецепторы не успевают формироваться из-за нарушения естественного процесса синтеза и распада, и количество рецепторов уменьшается. Справа на рисунке – схема воздействия лекарства-антагониста на синапс: антагонист блокирует связывание нейромедиатора с рецептором (на рисунке знак вопроса означает – “как пробраться нейромедиатору к своему рецептору?”) и, следовательно, препятствует и приему импульса (на рисунке знак вопроса), при этом происходит увеличение количества рецепторов или повреждение проводящих путей, предназначенных для нервного импульса.

Может наблюдаться уменьшение количества рецепторов при длительном воздействии на них со стороны лекарства-агониста, предназначенного для связи нейромедиатор-рецептор, либо из-за воздействие со стороны самого нейромедиатора вследствие скопления его в несвойственных организму концентрациях. При хроническом стимулировании структуры развивается постепенное, но стойкое снижение числа рецепторов за счет неспособности процессов синтеза компенсировать усиленный распад рецепторов, так как разрушение рецептора, который принимает как свой нейромедиатор, так и похожее лекарственное химическое соединение, и синтез идут параллельно (Куценко, 2002). Наблюдается десенситализация рецепторов (снижение выраженности реакции клеток на лекарство), развивающаяся вследствие уменьшения числа рецепторов к нему под воздействием агониста. Это, по сути, переход рецептора в новое состояние после его взаимодействия с агонистом, при котором продолжение действия вещества не приводит к дополнительной активации эффекторной системы. Рецептор переходит в неактивное состояние. Это случается под воздействием лекарственных препаратов в возрастающих концентрациях длительное время.

Применение лекарств, воздействующих на мозг и нервную систему, сопровождается нейротоксичностью, при которой происходит нарушение структуры и функций нервной системы в той или иной степени, поэтому систематический прием психофармакологических препаратов может приводить к нарушению функций центральной нервной системы (Куценко, 2002).

2.7. Нейроученые о стрессе и влиянии социальных факторов на психическое и физиологическое состояние организма.

Нейроученые довольно сильно продвинулись в исследованиях стрессовых ситуаций. Н.Н. Кудрявцева и Д.Ф. Августиневич в своей критике (Кудрявцева, Августиневич, 2006: 33) на исследование Бертон и коллег (Berton et al., 2006) пишут: “Применив очень небольшую модификацию модели сенсорного контакта, разработанной в Институте цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск) (Kudryavtseva, 1991) американские коллеги нашли, что уровень BDNF²² значительно увеличивается в прилежащих ядрах мозга самцов мышей под влиянием опыта социальных поражений при агрессивных столкновениях с более сильным партнером в течение 10 дней. Они отмечали, что побежденные животные демонстрируют поведение избегания по отношению к другому партнеру. Это поведение “избегание-подходы” (avoidance-approach behaviour) или социальное избегание (social withdrawal) сохранялось в течение 4 недель даже по отношению к незнакомому партнеру. Избегание социальных контактов, формируемое под влиянием негативного опыта социальных поражений, авторы рассматривали как показатель депрессии самцов мышей (Tsankova, Berton, Renthal et al., 2006)”. И далее Кудрявцева и Августиневич пишут что, для того, чтобы предотвратить повышение BDNF, нужно было постоянно вводить антидепрессанты. Американские исследователи также исследовали транскрипцию генов в прилежащих ядрах (DNA – microarrays analysis) у побежденных самцов и обнаружили, что транскрипция 309 генов увеличивалась по отношению к контролю сразу же после социальных поражений, при этом у 127 генов она была повышенной еще 4 недели спустя. Антидепрессанты предотвращали большую часть транскрипционных изменений после поражения. Транскрипция – это процесс синтеза РНК (рибонуклеиновая кислота) с использованием ДНК в качестве матрицы, происходящий во всех живых клетках (мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота). Другими словами, это перенос генетической информации с ДНК на РНК,²³ участвующей в синтезе белка.

²² BDNF (brain derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга.

²³ РНК - рибонуклеиновая кислота. ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота обеспечивает передачу и реализацию генетической программы живого организма из поколения в поколение. ДНК - это долговременное хранение информации о структуре РНК и белков. Белки состоят из соединенных в цепочку пептидной связью аминокислот. В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом, при синтезе в большинстве случаев используется 20 стандартных аминокислот. Их комбинации дают большое разнообразие свойств молекул белков. Часто аминокислоты в составе белка подвергаются посттрансляционным модификациям, которые могут возникать и до того, как белок начинает выполнять свою функцию, и во время его “работы” в клетке. Функции белков в клетках живых организмов более разнообразны, чем функции других биополимеров – полисахаридов и ДНК: некоторые функционируют как ферменты, помогающие протеканию биохимических реакций и обмену веществ; другие образуют цитоскелет, поддерживая форму клетки; другие участвуют в сигнальных системах клеток, при

Кудрявцева и Августинович также обнаружили изменение экспрессии генов в структурах мозга побежденных самцов, как и их американские коллеги. Экспрессия генов – это процесс, в котором наследственная информация от гена (последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок – и может регулироваться на всех стадиях процесса, т.е. во время транскрипции, трансляции²⁴ и пост-трансляционных модификаций белков. Изменение экспрессии генов связано с изменением структуры и функции клетки. Экспрессия одного гена может влиять на функции других генов в целом организме. Кудрявцева и Августинович не согласны со сроками развития депрессии. Они считают, что после 10 дней развивается тревожное состояние, а после повторного опыта социальных поражений в течение 20-30 дней развивается депрессия. В процессе эксперимента они сравнивали три группы мышей: побежденных самцов с повторным опытом социальных поражений, победителей с повторным опытом социальных побед и контрольных мышей. Условия эксперимента были следующими. Пара самцов проживает в одной клетке, разделенной прозрачной перегородкой с отверстиями и двумя отсеками. Раз в день перегородку убирают, и в первых столкновениях выявляется победитель и побежденный. Победитель демонстрирует свою агрессивность и непобедимость каждый день. У его жертвы появляется подавленный тип поведения. Атаки могут длиться секунды и носить ритуальный характер, т.е. не прямое нападение, а постоянная демонстрация угрозы – враждебное поведение, попытки копать под перегородкой, нанесение вреда имуществу жертвы, а именно раскапывание и разбрасывание гнезда и подстилки. Но ожидание неблагоприятного развития событий и социальный стресс длятся все остальное время.

Было обнаружено, “что уровни мРНК моноаминоксидазы А и серотонинового транспортера в ядрах шва среднего мозга, где находится максимальное скопление серотониновых нейронов, у побежденных самцов существенно выше, чем у контроля и победителей (Filipenko, Beilina, Alekseyenko et al., 2002). Необходимо отметить, что при развитии депрессии, как у людей, так и у животных, максимальное число изменений находят именно в серотонинергической системе мозга” (Кудрявцева, Августинович, 2006: 34). Происходят стойкие специфические нейрохимические изменения в мозгу в состоянии тревоги, затрагивающие, в основном, серотонин на всех уровнях его метаболизма.

Как отмечают Кудрявцева и Августинович, у мышей-победителей происходило увеличение экспрессии генов тирозингидроксилазы и дофаминового транспортера в вентральной тегментальной области мозга (Filipenko, Alekseyenko, Beilina, et al., 2001), а экспрессия генов каппа-опиоидных рецепторов в этой структуре мозга у них снижалась в сравнении с контролем и побежденными самцами (Goloshchapov, Filipenko, Bondar et al., 2005); изменения в экспрессии этих генов отражают

иммунном ответе и в клеточном цикле. Все белки разделяют на две большие группы – простые и сложные белки. Простые белки содержат только аминокислоты, сложные белки имеют также неаминокислотные группы. В организме человека не синтезируются все необходимые аминокислоты, и организму необходимо потребление белков извне, с пищей.

²⁴ Трансляцией называют осуществляемый рибосомой синтез белка из аминокислот на матрице информационной (или матричной) РНК (иРНК или мРНК). мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота, которая содержит информацию о первичной аминокислотной последовательности.

измененное состояние дофаминергических и опиоидергических систем мозга в результате повторного опыта побед (Kudryavtseva, Madorskaya, Vakshtanovskaya, 1991). Сначала, как описывает Н.Кудрявцева в статье “Тревога как социальная болезнь” (Кудрявцева, 2004), в результате неизбежного стресса серотонинергическая система активируется – возрастает уровень серотонина и его метаболита (то есть осуществляется попытка сбалансировать страх) во многих структурах мозга, при этом работает его фермент, обеспечивающий синтез серотонина в нейроне. Но организм не справляется, и на 10-ый день социального стресса усиливается экспрессия генов, продукты которых (моноаминоксидаза и серотониновый транспортер) инактивируют серотонин в синаптической щели, снижая эффект его избыточного негативного воздействия. Из-за постоянного выброса серотонина развивается истощение серотонинергической системы и появляются психоэмоциональные расстройства (особенно те, к которым есть генетическая предрасположенность). Вовлекаются другие нейромедиаторы в этот процесс. Изменение регуляторной деятельности мозга ведет к нарушению многих физиологических функций, как например, снижается половая активность и уровень полового гормона тестостерона, репродуктивность, появляются язвенные болезни в желудочно-кишечном тракте, изменяется реакция на боль, ухудшение обоняния, появляется психогенный иммунодефицит. Например, “трансплантат опухолевых клеток, пересаженный тревожным животным, растет быстрее, чем в контроле”, “меняется социальное и индивидуальное поведение, даже в ситуациях, не внушающих опасности. Если животным, находящимся в состоянии тревоги, предоставить возможность пить либо воду, либо раствор этилового спирта, потребление алкоголя у них увеличивается и быстро развивается экспериментальный алкоголизм. (Это вполне объяснимо: алкоголь обладает анксиолитическими²⁵ свойствами.) Вдобавок у животных ухудшаются процессы обучения и социального распознавания” (Кудрявцева, 2004: 10-15). Если угнетенных самцов избавить от угнетателей и поместить в комфортные условия, эмоциональное расстройство не проходит быстро, что свидетельствует о глубине изменений в организме.

Кудрявцева и Августиневич отмечают, что антидепрессанты улучшают метаболизм нейромедиаторов мозга, облегчая при этом депрессивное состояние, но у 50% пациентов наблюдаются рецидивы болезни (Кудрявцева, Августиневич, 2006). Авторы статьи выдвигают гипотезу, что именно устойчивость измененной экспрессии генов лежит в основе рецидивов многих болезней. Такой подход не от гена к поведению, а от поведения к гену позволяет изучать механизм вовлечения генов в развитие психоэмоциональных расстройств, вызванных социальным стрессом (депрессия, тревога, патологическая агрессия и др.).

Библиография

- Alvarez, D.N., Wiegert, O., Krugers, H. J. (2006) "Stress, Corticosteroid Hormones and Hippocampal Synaptic Function" in *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*, Vol. 5, No 5: 521-529.
- Berton, O., McClung, C.A., Dileone, R.J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S.J., Graham, D., Tsankova, N.M., Bolanos, C.A., Rios, M., Monteggia, L.M., Self, D.W., Nestler, E.J. (2006) "Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathways in Social Defeat Stress" in *Science*, 2006, Vol. 311: 864-868.

²⁵ Анксиолитики - лекарства для снятия тревожного состояния.

- Carr, R. (2008a) "Neurotransmitters, Neuromodulators and Hormones: Putting It All Together" in Noah Hass-Cohen and Richard Carr (eds.) *Art Therapy and Clinical Neuroscience*, London and Philadelphia, Jessica Kingsley Publishers: 76-91.
- Damasio, A. (2006) *Descartes' Error*, London, Vintage.
- Daruna, J.H. (2004) *Introduction to Psychoneuroimmunology*, San Diego, CA, Elsevier Academic Press.
- Filipenko, M.L., Alekseyenko, O.V., Beilina, A.G., Kamynina, T.P., Kudryavtseva, N.N. (2001) "Increase of Tyrosine Hydroxylase and Dopamine Transporter mRNA levels in Ventral Tegmental Area of Male Mice under Influence of Repeated Aggression Experience" in *Molecular Brain Research*, 96(1-2): 77-81.
- Filipenko, M.L., Beilina, A.G., Alekseyenko, O.V., Dolgov, W., Kudryavtseva, N.N. (2002) "Repeated Experience of Social Defeats Increases Serotonin Transporter and Monoamine Oxidase A mRNA levels in Raphe Nuclei of Male Mice" in *Neuroscience Letters*, Vol. 321: 25-28.
- Findlay, J.C., (2008) "Immunity at Risk and Art Therapy" in Noah Hass-Cohen and Richard Carr (eds.) *Art Therapy and Clinical Neuroscience*, London and Philadelphia, Jessica Kingsley Publishers: 207-222.
- Goloshchapov, A.V., Filipenko, M.L., Bondar, N.P., Kudryavtseva, N.N., Van Ree, J.M. (2005) "Decrease of Kappa-opioid Receptor mRNA level in Ventral Tegmental Area of Male Mice after Repeated Experience of Aggression" in *Molecular Brain Research*, Vol. 135: 290-298.
- Hass-Cohen, N. (2008a) "Partnering of Art Therapy and Clinical Neuroscience" in Noah Hass-Cohen and Richard Carr (eds.) *Art Therapy and Clinical Neuroscience*, London and Philadelphia, Jessica Kingsley Publishers: 21-42.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Robles, T. F., Heffner, K. L., Loving, T. J., Glaser, R. (2002b) "Psycho-oncology and Cancer: Psychoneuroimmunology and Cancer" in *Annals of Oncology*, 13 (Supplement 4): 166-169.
- Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F., Glaser, R. (2002a) "Psychoneuroimmunology: Psychological Influences on Immune Function and Health" in *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(3): 537-547.
- Kudryavtseva, N.N. (1991) "The Sensory Contact Model for the Study of Aggressive and Submissive Behaviour in Male Mice" in the journal *Aggressive Behavior*, Vol.17: 285-291.
- Kudryavtseva, N.N., Madorskaya, I.A., Bakshtanovskaya, I.V. (1991) Social Success and Voluntary Ethanol Consumption in Mice of C57BL/6J and CBA/Lac strains in *Physiology & Behavior*, Vol. 50: 143-146.
- Lekander, M. (2002) Ecological Immunity: the Role of the Immune System in Psychology and Neuroscience" in *European Psychologist*, 7(2): 98-115.
- Madrigal, J., García-Bueno, B., Caso, J., Pérez-Nievas, B., Leza, J. (2006) "Stress-Induced Oxidative Changes in Brain" in *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*, Vol. 5, No 5: 561-568.
- Pert, C.B. (1999) *Molecules of Emotion: the Science Behind Mind-body Medicine*, New York, Simon & Schuster.
- Sapolsky, R.M. (1998) *Why Zebras Don't Get Ulcers: an Updated Guide to Stress, Stress Related Diseases and Coping*, New York, W.H.Freeman and Company.
- Spiegel, D., Sephton, S. (2001) "Psychoneuroimmune and Endocrine Pathways in Cancer: Effects of Stress and Support" in *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, Vol. 6, No 4 (October): 252-265.
- Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R.L., Nestler, E.J. (2006) "Sustained Hippocampal Chromatin Regulation in a Mouse Model of Depression and Antidepressant Action" in *Nature Neuroscience*, Vol. 9: 519-525.
- Von Bohlen und Halbach, O., Dermietzel, R. (2006) *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects*, Wienheim, Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Галактионов, В.Г. (1998) *Иммунология*, Москва, изд-во МГУ.
- Котина. Е. (2004) "Переносчики мыслей" в журнале *Химия и жизнь – XXI век*, № 12: 26-27.
- Кудрявцева, Н. (2004) "Тревога как социальная болезнь" в *Химия и жизнь – XXI век*, № 11: 10-15.
- Кудрявцева, Н.Н., Августиневич, Д.Ф. (2006) "Молекулярные механизмы социального поведения: комментарии к статье Berton et al., Science, 2006" в журнале *Нейронауки* 4(6) – 2006: 33-35.

- Куценко, С.А. (2002) *Основы токсикологии*, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.
- Селье, Г. (1960) *Очерки об адаптационном синдроме*, М., Медгиз.