

СТРЕСС И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

В. А. Розанов

*Институт инновационного и последипломного образования,
Одесский национальный университет имени И.И.Мечникова, Одесса, Украина*

Последние десятилетия характеризуются неуклонным увеличением доли нарушений психического здоровья в структуре общественного здоровья. По данным ВОЗ психические расстройства ответственны за 13% глобального бремени болезней, при этом 10% взрослых в любой данный момент времени имеют то или иное расстройство и у 25% расстройство может развиваться в течение жизни [32]. Психическое здоровье – это не только отсутствие психических и поведенческих расстройств, его главный критерий – психосоциальное благополучие [31, 34]. Современный человек все меньше сталкивается с естественными биологическими стрессорами, которые требуют немедленных действий, и все больше испытывает давление психологических факторов, обусловленных цивилизацией, на которые он не может реагировать обычными способами, присущими его природе. Тем не менее, стресс современной жизни, будучи психосоциальным по сути, реализуется через вполне определенные биологические механизмы, затрагивающие неизменную биологическую сущность человека. Мысль Фрейда о том, что цивилизация делает человека невротиком, высказанная в начале XX века, в начале XXI приобретает новое звучание и наполняется новым высокотехнологичным биологическим содержанием.

Это связано с достижением нового уровня знаний в области биомедицинских наук, в целом, и успехами исследований нейроэндокринологии стресса, в частности [18, 27, 30, 42, 68]. На фоне разнообразия моделей, определений и подходов к пониманию стресса [5, 37, 41, 61, 62] появляются возможности глубже понять сложные взаимосвязи социальных, психологических и биологических факторов. Индивидуум как носитель генов и как личность, с присущей ему психологией, в силу взаимодействия генов и среды в широком смысле слова (социум, группа, семья) при посредничестве поведенческих реакций, в процессе развития формирует в конечном итоге уязвимость или устойчивость, болезнь или здоровье. В рамках одной из таких моделей, предложенной Р. Martikainen [46], социальные обстоятельства, отражающие структуру и орга-

низацию общества, действуют на уровне индивидуума через биологические механизмы стресса и наряду с сопутствующими поведенческими проявлениями (стилем жизни) в конечном итоге определяют здоровье, в том числе и психическое (рис. 1). В данном обзоре мы сконцентрируемся на нейробиологических механизмах стресса.

Гипоталамо-гипофизарно-кортикоидная ось

В реализации различных фаз стресс-реакции в организме участвует множество регуляторных систем – центральная нервная система, вегетативная нервная система и система нейро-эндокринной регуляции. В рамках последнего механизма особая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарно-кортикоидной оси (ГГКО) (рис. 2), особенно когда речь идет о длительно действующих (хронических) негативных сигналах социальной среды. Центральным звеном этого механизма является гипоталамическая зона мозга – главный регулятор метаболических процессов, насыщенный скоплениями нейросекреторных клеток. Как часть лимбической системы, гипоталамус тесно взаимодействует с префронтальной корой мозга, лимбической системой, центрами обработки сенсорной информации и стволовыми структурами, тем самым участвуя в интеграции эмоциональных реакций, сферы принятия решений и нейро-эндокринной регуляции обмена веществ и различных видов поведения. Нейроны гипоталамуса не только имеют обширные входящие и исходящие связи в пределах мозговых структур, но и являются коллектором информации обо всех внутренних процессах в организме через рецепторы к гормонам, метаболитам и прочим физиологически активным молекулам.

Под влиянием внешних негативных стимулов (стрессовых сигналов) или внутренних переживаний (эмоциональных реакций, связанных, например, с фрустрацией или ожиданием неприятного события), опосредованных вышеупомянутыми мозговыми структурами, включается хорошо изученный механизм межклеточных взаимодействий, охватывающих нервную, эндокринную и иммун-

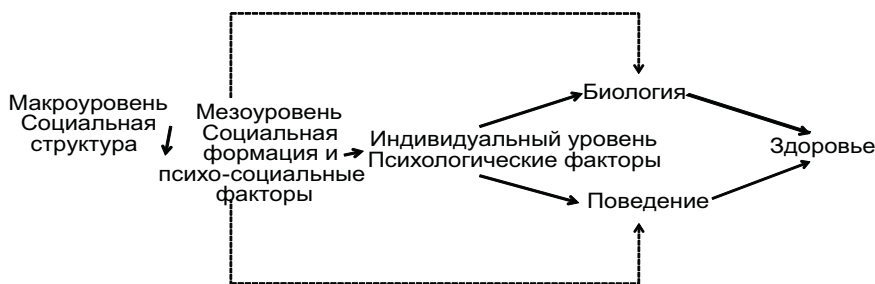


Рис. 1. Модель психосоциального стресса П. Мартикайнен и соавт.

ную системы и отражающийся на состоянии всех органов и тканей. Ключевым внутриклеточным сигналом при этом является активация (скорее всего, как следствие входящего нейронного электрического сигнала) протоонкогена *c-fos*, кодируемого геном *FOS* из числа немедленных ранних генов, являющихся транскрипционными факторами. Следствием его активирующего влияния является экспрессия гена *CRH*, в след за чем клетки паравентрикулярного ядра гипоталамуса начинают секретировать полипептид, известный как кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ, *CRH*) или кортиколиберин. КРГ через межклеточные пространства мигрирует в передний гипофиз, где стимулирует продукцию клетками меланотрофами проопиомеланокортина (ПОМК) – крупного полипептида, являющегося предшественником целого ряда регуляторов: АКТГ, эндорфина, липотропинов и меланотрофинов. Непосредственно в нервной ткани его продуктами являются АКТГ и эндорфин. Определенную роль в регуляции выброса АКТГ также играют гормоны задней доли гипофиза – окситоцин и аргинин-вазопрессин, особенно при хроническом стрессе. В последнее время стало ясно, что кортиколиберин служит не только для трансляции сигнала от гипоталамуса к гипофизу, но и является центральным медиатором, который образуется в различных отделах мозга и участвует во многих нейрональных процессах, влияя на поведение и настроение [8, 27, 68, 54].

Как видно из рис. 2, помимо саморегуляции на уровне ауторецепторов к КРГ, повышение концентрации АКТГ в крови по механизму обратной связи через рецепторы гипоталамуса тормозит дальнейший синтез КРГ. Повышение уровня кортизола в крови, индуцированное АКТГ через соответствующие рецепторы клеток коркового вещества надпочечников, тормозит секрецию КРГ по аналогичному механизму. Тем самым формируется несколько контуров негативной обратной связи, которая обеспечивает «удерживание в рамках» всей этой системы, не позволяя ей слишком сильно реагировать на различные стимулы. Это принципиально важно, поскольку ГГКО, с одной стороны, обязана реагировать на всевозможные раздражители, как внешние (травма, боль, конфликтная ситуация, несправедливость), так и внутренние (переживание негативных эмоций, фрустрация или ожидание неприятного события), а с другой – должна в идеале оставаться в пределах физиологических интервалов своих

основных регуляторов. Основным патологическим проявлением является срыв механизмов обратной связи, нарушения биоритмики и стабильно высокий уровень гормонов стресса. Однако при

некоторых состояниях (тяжелый хронический стресс, на фоне развившегося посттравматического синдрома или тяжелой депрессии) возможна и другая ситуация – гипокортиколизм, то есть стабильно низкий уровень кортизола. По-видимому, это обусловлено гиперактивностью механизма обратной связи за счет повышенной чувствительности центральных рецепторов к кортизолу [58].

Постоянные аperiодические кратковременные стрессовые воздействия стимулируют всю систему ГГКО и, благодаря успешному преодолению возникающих ситуаций, создают ощущение самодостаточности и успешности, формируя тем самым важное чувство удовлетворенности и благополучия – ключевой компонент ощущения здоровья. По другому разворачиваются события, если стресс слишком силен и невыносим, или если он становится хроническим. Такой стресс связан с многочисленными нарушениями психического и физического здоровья, которые опосредованы неблагоприятными влияниями кортизола и кортиколиберина [24, 42, 62].

Повреждающая роль кортизола и кортиколиберина

Повышение концентрации кортизола является опасным для организма, поэтому вначале его избыточные количества связываются с белками сыворотки крови. Если концентрация кортизола продолжает расти, часть его начинает циркулировать в крови в свободном виде и появляется в моче и слюне (что используется в диагностических целях). Учитывая упомянутую ритмику и импульсный характер выброса кортизола, все диагностические процедуры имеют смысл только при условии многократных измерений в течение суток и получения динамического профиля. Свободный кортизол легко проникает через плазматические мембраны и барьеры и связывается со специфическим рецепторным бел-

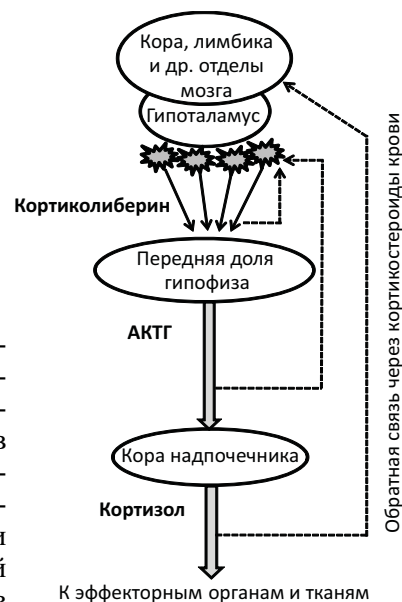


Рис. 2. Гипоталамо-гипофизарно-кортикоидная ось – контуры регуляции

ком, который представлен во всех видах тканей и клеток, включая нервную ткань. Комплекс кортизола с рецепторным белком является транскрипционным фактором, он участвует в активации целого ряда генов, стимулируя образование новых белков-ферментов, биорегуляторов и модуляторов различных систем организма, включая иммунную систему. В итоге происходят значительные метаболические перестройки в различных тканях, особенно в мышцах, жировой ткани, костях и в печени. Кортизол усиливает глюконеогенез, повышает уровень глюкозы в крови и снижает интенсивность ее утилизации тканями, противодействуя тем самым инсулину. Одновременно кортизол усиливает липолиз и протеолиз, увеличивая свободный пул аминокислот и жирных кислот, а также подавляет способность иммунных клеток реагировать на различные химические сигналы, ослабляя воспалительную реакцию. Кортизол в долгосрочной перспективе также снижает уровень коллагена в коже, нарушает обмен веществ в мышцах и особенно в костной ткани, усиливая остеопороз. В целом хроническое повышение уровня кортизола чревато диабетом, ослаблением прочности костей и преждевременным старением. Систематические стрессы приводят также к перенапряжению катехоламиновых механизмов, а поскольку кортизол усиливает эффекты адреналина и норадреналина, формируется устойчивый гипертонус сосудов. Все это закономерным образом приводит организм к тому или иному хроническому заболеванию, поражающему сердечно-сосудистую систему, почечную ткань, печень, мышцы или костный скелет. Иными словами хронический или тяжелый повреждающий стресс постепенно разрушает физическое здоровье, оказывая влияние, по-видимому, и на вероятность возникновения злокачественных опухолей [9, 14, 20, 56, 62, 68, 69].

С другой стороны, кортизол имеет несколько очень важных точек приложения действия непосредственно в мозгу, более всего в структурах лимбической системы. Важнейшей мишенью кортизола является гиппокамп, где плотность рецепторов к этому гормону особенно высока. В физиологических условиях в этой структуре кортизол, потенцируя эффекты катехоламинов, обеспечивает запоминание эмоционально важной информации, в том числе о событиях, которых следовало бы избегать. Клеточные элементы гиппокампа в процессе формирования следов памяти используют глутаматергические механизмы, связанные с перевозбуждением, вследствие чего сами легко повреждаются при стрессе, гипоксии и нейроинтоксикациях. Многочисленные экспериментальные исследования и данные нейровизуализации у людей показывают, что в условиях хронического стресса повышенные концентрации кортизола оказывают прямое нейротоксическое действие на нейроны гиппокампа. В итоге в связи с гибелью нейронов объем гиппокампа уменьшается, и это становится причи-

ной когнитивных нарушений, в частности ослабления автобиографической памяти, из-за чего индивидуум, как полагают, теряет способность вырабатывать успешные стратегии совладания с проблемными ситуациями. Таким образом, кортизол, который при нормативном уровне стресса обеспечивает формирование поведенческих реакций, ответственных за умение избегать опасности или успешно справляться с ними, при хроническом или тяжелом повреждающем стрессе ухудшает функционирование и ослабляет приспособляемость к жизненным трудностям [21, 38, 44, 49].

Вторым важным образованием мозга, на которое влияет патологически повышенный уровень кортизола, является амигдала. Это ядро также является частью лимбической системы и выполняет роль регулятора таких эмоций как настороженность, страх, тревога, ярость, агрессия. В силу этого амигдала участвует в реализации поведенческих реакций, связанных с реагированием на опасность, социальным доминированием, или наоборот, подчинением, что сопряжено с проявлением (или подавлением) агрессии. При нормативных сигналах среды эти реакции выполняют важные социальные функции, поддерживая статус индивидуума и обеспечивая социальное функционирование, однако при хроническом стрессе гиперактивация амигдалы порождает постоянную тревогу, панические атаки и способствует развитию депрессии. Следует при этом иметь в виду, что и гиппокамп, и амигдала, и другие структуры лимбической системы, а также фронтальная кора имеют нейронные проекции в гипоталамус и участвуют в «запуске» ГГКА при стрессовых ситуациях «психологического» характера (связанных с переживаниями, обусловленными социальными интеракциями, а не с прямой физической угрозой). Таким образом, скорее всего здесь имеют место механизмы киндлинга, когда подпороговые хронические стимулы, накапливаясь, порождают хроническое перевозбуждение миндалины или гиппокампа, за которым уже следуют нейротоксические эффекты кортизола на упомянутые структуры [12, 66, 77].

В эти реакции свой вклад вносит и кортиколиберин, который как уже говорилось, не только стимулирует выброс АКТГ в системе «гипоталамус-гипофиз», но и синтезируется в различных отделах мозга – коре, амигдале и стволе. Нейроны разных структур, продуцирующие кортиколиберин, имеют связи с паравентрикулярным ядром гипоталамуса (главным источником КРГ) и ствольными образованиями – голубым пятном и ядрами шва, которые являются основными источниками норадреналина и серотонина и имеют проекции в префронтальную кору. Голубое пятно – компонент ретикулярной формации, содержащее богатые адреналином нейроны и участвующее в физиологической реакции на напряжение и тревогу. Ядра шва в свою очередь участвуют в поддержании циркадных ритмов. В силу этого кортиколиберин при стрессе стимулирует ней-

роэндокринные реакции через ГГКО, эмоциональные реакции страха и тревоги через амигдалу, когнитивные и поведенческие реакции напряжения через кортикальные нейроны и вегетативные реакции через стволовые структуры. Он также вносит вклад в развитие нарушений сна и депрессии, влияя на серотониновую систему [6, 35, 51].

Все перечисленные механизмы во многом объясняют, почему хронический или тяжелый повреждающий стресс сопровождается тревогой, напряжением, подавленным настроением, то есть важнейшими предпосылками депрессии – самого распространенного последствия хронического стресса. Обычно эти изменения преходящи и в большинстве случаев сменяются восстановлением устойчивого настроения. В то же время у некоторых индивидуумов (примерно у 10% женской части популяции и у 3% мужской) результатом стресса становится клиническая депрессия, примерно у такого же количества лиц после тяжелых травматических событий развивается посттравматический стрессовый синдром (ПТСР), у значительного числа лиц со временем развиваются различные аддикции. Таким образом, негативное воздействие стресса охватывает большие контингенты, но расстройства психического здоровья формируются лишь у наиболее уязвимой части популяции.

Проблема стресс-диатеза

Предрасположенность к возникновению тех или иных нарушений психического здоровья рассматривается в рамках модели диатеза или уязвимости. Применительно, например, к суицидальному поведению, известны соответствующие модели J.Mann и D.Wasserman [45, 70]. Предрасположенность рассматривается ими как генетически обусловленная или конституционная особенность. Наблюдения с использованием классических методов психогенетики (семейный, близнецовый и метод приемных детей) убедительно свидетельствуют о том, что гены вносят существенный вклад в развитие нарушений психического здоровья. Их влияние оценивается в пределах от 20 до 80% в зависимости от патологии, но, как правило, близко к 50% [23, 48]. В последнее время опубликовано множество важных работ, обобщенных в обзорах, из которых следует, что генные маркеры целого ряда мозговых систем (серотонинергической, дофаминергической, норадренергической и ГАМК-ергической) а также гены, ответственные за ГГКО и гены, кодирующие важные регуляторы клеточных процессов в нервной ткани, например, нейротрофические факторы, проявляют связь с суицидальным поведением [11, 59]. Гены, отвечающие за базовые механизмы нейрональной активности, и гены контроля системы стресс-реагирования оказались тесно связанными с суицидальной попыткой, чертами личности и некоторыми параметрами стресса, испытываемого индивидуумом [71–73]. Особое внимание при-

влекают гены серотониновой и дофаминовой систем, поскольку дефицит серотонина является важнейшим механизмом депрессии, а истощение дофаминовой системы нарушает способность получать удовольствие от повседневной деятельности [4]. В то же время, факт носительства «генов уязвимости» хотя и повышает риск, но сам по себе еще ничего не означает. Для проявления патологии необходимо наличие стресса достаточной силы. В этом проявляется механизм взаимодействия генов и среды, когда средовое влияние усиливает роль генов уязвимости.

Исследования последних лет показывают, что генетическая предрасположенность к формированию ряда расстройств носит интерактивный характер. Определенной вехой и ориентиром стало лонгитюдное исследование [16], в котором было показано, что гомозиготные носители функционального полиморфизма промоторного участка гена серотонинового транспортера (короткого аллеля) чаще дают клиническую депрессию при накоплении негативных жизненных событий, если они испытали повреждающий стресс в раннем детстве. Аналогично, носители определенного полиморфизма гена, кодирующего моноаминоксидазу-А, при условии ранней детской травматизации, затем в период подросткового взросления с большей вероятностью формируют антисоциальное расстройство личности. Носители варианта гена, кодирующего белок из семейства нейрофилинов, изменяющего эффективность связывания кортизола с его рецептором, чаще получают диагноз посттравматического стрессового расстройства, если в детстве они были жертвами различных видов насилия [10, 15].

Таким образом, тяжелый стресс (воздействие высоких концентраций кортизола) является дополнительным условием формирования стресс-диатеза. Это воздействие особенно опасно, если оно имеет место на ранних этапах развития, поскольку затем проявляет себя в течение всей жизни, вплоть до старости. В течение раннего детства имеют место критические периоды уязвимости, когда кортизол оказывает сильное и необратимое повреждающее влияние на перечисленные выше мозговые структуры. В конечном итоге эффекты стрессовых воздействий оказываются определенным образом взаимосвязанными – более ранние события фактически предопределяют повышенную чувствительность к последующим негативным влияниям. Стресс, перенесенный в детстве, при наличии генов уязвимости, формирует биологические и психологические стили реагирования на текущие стрессовые события психосоциального характера. Поскольку социальное окружение с определенным уровнем стрессовой нагрузки, как правило, сопутствует индивидууму в течение всей его жизни (например, в связи с низким социо-экономическим статусом), среда в виде негативных влияний и недостатка социальной поддержки может с удвоенной силой провоцировать нарушения психического здоровья.

Явление, при котором гормональные эффекты, обусловленные сигналами среды, создают персистирующие биологические и поведенческие ответы, получило специальное название – гормональное средовое программирование. Программирование, как таковое, вытекает из известного «организующего» эффекта гормонов. Этот механизм хорошо изучен на примере половых стероидов, детерминирующая роль которых в развитии биопсихологических различий между полами установлена и, как считалось, ими же и ограничивалась [13, 55, 76]. Но в последние годы наблюдается сплошной поток исследований, свидетельствующих о том, что гормоны стресса участвуют в программировании в не меньшей степени, передавая и трансформируя сигналы среды в устойчивые биологические перестройки в организме, отражающиеся на его поведении и стресс-реагировании. Гормональное программирование обусловлено механизмом действия кортизола и других стероидов: все они, связываясь с белковыми рецепторами, выполняют функцию транскрипционных факторов – мощных регуляторов экспрессии генома. Многие транскрипционные факторы управляются по механизму положительной обратной связи – чем выше их концентрация, тем активнее их биосинтез, что ведет к устойчивым трансформациям. В этих перестройках участвуют также эпигенетические механизмы, о которых пойдет речь далее. Рецепторы к кортизолу экспрессируются практически во всех клетках нашего тела, а регулируемые ими гены имеют теснейшее отношение к процессам развития, управлению обменом и иммунной системой, они широко представлены в развивающемся и зрелом мозге. Все это объясняет, как на фоне имеющихся предрасположенностей за счет ранних стрессовых воздействий формируется своеобразный стресс-уязвимый фенотип, который в гораздо большей степени предрасполагает к формированию нарушений психического здоровья в течение всей жизни (рис. 3). Данная схема базируется на представлениях об эндофенотипах – многочисленных и взаимосвязанных биологических механизмах, лежащих в основе психических расстройств и поведенческих нарушений. Из схемы также вытекает, что нормативно пройденный период детства может обеспечить позитивное психическое здоровье даже при наличии генов уязвимости. Более того, одни и те же гены в диаметрально разных условиях среды могут оказаться либо протективными, либо несущими уязвимость [1, 7, 26, 36, 65].

Повреждающий стресс на разных этапах развития

В последние годы представлено много доказательств на экспериментальных моделях и на клиническом материале (с очень хорошей согласованностью проявлений у грызунов, приматов и людей), что разнообразие стрессовые ситуации

и негативные жизненные события раннего периода развития вызывают долговременные анатомические и функциональные нарушения в различных мозговых структурах. При этом специальное внимание уделялось фактору времени – периоду, в течение которого наносилось повреждающее стрессовое воздействие. На основании этого значительного массива информации, обобщенного сравнительно недавно в ряде обзоров [25, 28, 30, 42, 52, 75], можно сделать следующие выводы. Наиболее сильным повреждающим влиянием обладают пренатальные негативные воздействия. Если мать во время беременности испытывала сильный стресс, интенсивную тревогу или депрессию, или же получала глюкокортикоиды, это может привести к снижению веса и размеров тела плода при рождении, снижению размеров гиппокампа, клеточным нарушениям в мозге. В последующей истории жизни у такого ребенка с высокой вероятностью могут проявиться многочисленные нарушения психического здоровья, включая депрессию, аддикции, тревожные расстройства, асоциальные проявления, синдром гиперактивности и дефицита внимания. Все это связывают с множественными нарушениями клеточных механизмов в мозге и преимущественным поражением гиппокампа, дофаминергических структур мезолимбической системы и амигдалы.

Ранний постнатальный стресс связан, прежде всего, с дисфункциональными материнско-детскими взаимоотношениями, нарушениями механизмов привязанности ребенка к матери. Многочисленные наблюдения за грызунами и приматами убедительно показали, что недостаток материнского тепла и ухода приводит к негативному программированию ГГКО мозга, причем в этот процесс активно вовлекается гипоталамическая область. В итоге, наряду с нарушениями аффективной сферы и поведенческими расстройствами, в последующем при взрослении могут проявляться метаболические дисфункции, ди-



Рис. 3. Механизмы формирования стресс-уязвимости

абет, нарушения пищевого поведения (анорексия или булимия). Одной из особенностей стресса в данном периоде жизни является формирование не только готовности к постоянному повышению активности ГГКО, но и противоположное явление – гипокортикозолизм, признаками которого могут быть синдром «ингибированного ребенка», депрессия и ожирение.

Стресс в подростковом периоде имеет свои особенности. Именно в этом периоде наиболее ярко начинают проявляться все психопатологии и поведенческие расстройства, обусловленные гормональным негативным средовым программированием, имевшим место в пренатальном и раннем постнатальном периоде развития. Эти расстройства возникают в ответ на тот или иной стрессовый эпизод в жизни подростка, при этом высокая реактивность ГГКО и сопряженных систем сопровождается у таких индивидуумов изменениями в структурах фронтальной коры, снижением размеров поясной извилины, а также уменьшением размеров гиппокампа. Вследствие этого симптоматика смещается в сторону личностных расстройств, асоциальности, конфликтности, нарушений навыков преодоления жизненных трудностей и склонности к самоповреждениям (суицидальности).

Следует отметить, что негативные тенденции у жертв ранней травмы наблюдаются вплоть до зрелого и позднего возраста, а не ограничиваются только периодом взросления. У пожилых людей это проявляется в торможении нейрогенеза (за счет стволовых клеточных элементов) в гиппокампе и раннем ослаблении когнитивных функций. Таким образом, стресс ранних периодов жизни ответственен за нарушения памяти у пожилых. Возможно именно в связи с этим общее соматическое здоровье и высокая мышечная активность после 45 лет, связанная с более эффективной продукцией стволовых клеток, препятствует этому [30, 33, 42].

Стресс, эпигенетика и поведение

Определяющая (программирующая) роль ранних стрессовых событий связана не только с ролью стероид-рецепторных комплексов как регуляторов генома. Еще одним механизмом, на который в последние годы обращают все большее внимание, является эпигенетическое моделирование генома в процессе социальных интеракций. Толчком послужили работы конца XX столетия, в которых было показано, что разлука детенышей макак-резус с матерями в первый месяц жизни или отнятие новорожденных крысят от матери на несколько часов сразу после рождения приводит к устойчивой гиперактивности ГГКО [39, 40, 63]. В последующем такие животные проявляли повышенный интерес к алкоголю и у них чаще возникали проявления депрессии. При этом оказалось, что материнское поведение программирует число рецепторов к кортизолу в гиппокампе. Работы последних лет продемонстрировали, что такое программирование может быть связано с эпигенети-

ческими эффектами – метилированием ДНК по цитозину, что приводит к торможению экспрессии генов, или ацетилованием (или иным модифицированием) белковой части хроматина, что приводит к активации экспрессии [17, 47, 64, 74]. Такое дифференциальное управление геномом в значительной мере объясняет длительные, программирующие эффекты социальных взаимодействий, отношений между ребенком и родителями, прежде всего матерью, а также всем его социальным окружением. Эпигеном становится своеобразным интерфейсом между статическим геномом и меняющейся средой, дополняя и без того сложные взаимоотношения между генотипами и средовыми сигналами [64].

Использование эпигенетических механизмов и особенно сведений о возможности их трансгенерационной передачи для объяснения самых разных эффектов среды стало увлекательным направлением современной науки. Ряд опубликованных работ связывают токсические воздействия, обусловленные поведенческими проявлениями, которые принято рассматривать как признаки нарушений психического здоровья (курение, алкоголь, наркотизация, лекарственная зависимость), с трансгенерационной передачей соответствующих наклонностей не только через гены предрасположенности, но и по механизмам родительского импринтинга, то есть «мягкой наследственности», отражающей влияние сигналов среды на экспрессию генов и их постоянное подкрепление этими сигналами [30].

Заключение. Биопсихосоциальный синтез

Все вышеизложенное во многом объясняет с биологических позиций механизмы «утраты благополучия» и возникновения того, что характеризуется как неспособность справляться в психоэмоциональном плане с естественными трудностями жизни и что влечет за собой многообразные по своим проявлениям последствия тревоги и депрессии – увеличение потребления алкоголя и никотина, аутодеструктивные тенденции, рисковое и суицидальное поведение, иными словами – нарушения психического здоровья [22]. О значении социальных и более высоких – экзистенциальных и духовных аспектов этой проблемы свидетельствует ухудшение психического здоровья популяций в период ломки устойчивых экономических отношений и перехода от одной системы жизнеустройства к другой, что характерно для постсоветских стран [2, 57, 60].

Современная наука стремится объединить на междисциплинарном уровне биологические, психологические и социальные аспекты этой проблемы. Позволит ли более глубокое понимание того, как нейробиологические механизмы префронтальной коры, лежащие в основе когнитивных процессов, становятся причиной запуска гиперактивности систем стресса, найти новые эффективные модуляторы этого механизма? Пока поиск способов осла-

бить эффекты психосоциального стресса лежит в плоскости психологии, поэтому предстоит глубже понять биологические механизмы психологических процессов. Точно так же, как негативные мысли и тревога являются следствием стресса и объясняются эффектами кортизола и кортиколиберина, подъем уровня кортизола возникает вслед за тревожными состояниями и негативными мыслями, то есть в этом замкнутом цикле трудно выявить причину и следствие [50]. В свою очередь, оптимистический когнитивный стиль ослабляет эффект жизненного стресса, а сессии когнитивно-бихевиоральной терапии и медитации отчетливо корректируют уровень кортизола [19, 29, 43]. Новые данные по психоэндокринологии стресса и нейробиологии трево-

ги и депрессии, а также достижения нейровизуализации расширяют горизонты исследований и гипотез, направленных на выявление нейрональных субстратов стрессоустойчивости или разработку комплексных подходов предикции нарушений психического здоровья на основе генетических и эпигенетических представлений [3, 67]. Преодоление «уязвимо-го эндофенотипа» вероятно будет осуществляться посредством сочетания подходов. С одной стороны, это могут быть высокотехнологичные методы предикции, например, на основе изучения генетических полиморфизмов, с другой – все более совершенные приемы коррекции, например, на основе новых психотерапевтических практик или «эпигенетических лекарств».

ЛИТЕРАТУРА

1. Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт, 2000. 262 с.
2. Положий Б.С. Стрессы социальных изменений и расстройства психического здоровья // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 1996. № 1–2. С. 136–149.
3. Розанов В.А. О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития // Укр. мед. журн. 2010. Т. 1. С. 92–97.
4. Розанов В.А., Моховиков А.Н., Вассерман Д. Нейробиологические основы суицидальности // Укр. мед. журн. 1999. Т. 6. С. 5–12.
5. Стресс и постстрессовые расстройства: личность и общество / Под ред. С.Г.Сувиасян, А.С.Тадевосян, С.С.Чшмаритян, Н.Г.Манасян. Ереван: Асогий, 2003. 348 с.
6. Aguilera G., Kiss A., Liu Y. et al. Negative regulation of corticotropin releasing factor expression and limitation of stress response // Stress. 2007. Vol. 10, N 2. P. 153–161.
7. Andersen S.L. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? // Neurosci. Biobehav. Rev. 2003. Vol. 27. P. 3–18.
8. Arborelius L., Owens M.J., Plotsky P.M. et al. CRF, depression and anxiety // J. Endocrinol. 1999. Vol. 160. P. 1–12.
9. Bauer M.E. Stress, glucocorticoids and ageing of the immune system // Stress. 2005. Vol. 8, N 1. P. 69–83.
10. Binder E.B., Bradley R.G., Wei L. et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults // JAMA. 2008. Vol. 299. P. 1291–1305.
11. Bondy B., Buettner A., Zill P. Genetics of suicide // Mol. Psychiatry. 2006. Vol. 11. P. 336–351.
12. Bremner J.D. Traumatic stress: effects on the brain // Dialogues Clin. Neurosci. 2006. Vol. 8, N 4. P. 445–461.
13. Brennan J., Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. P. 509–521.
14. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress // Eur. J. Pharmacol. 2003. Vol. 463, N 1–3. P. 235–272.
15. Caspi A., McClay J., Moffitt T.E. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // Science. 2002. Vol. 297. P. 851–854.
16. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // Science. 2003. Vol. 301. P. 386–389.
17. Champagne F.A., Curley J.P. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development // Neurosci. Biobehav. Rev. 2009. Vol. 33, N 4. P. 593–600.
18. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G.P. Endocrinology of the stress response // Annu. Rev. Physiol. 2005. Vol. 67. P. 259–284.
19. Cruess D.G., Antoni M.H., McGregor B.A. et al. Cognitive-behavioral stress management reduces serum cortisol by enhancing benefit finding among women being treated for early stage breast cancer // Psychosom. Med. 2000. Vol. 62, N 3. P. 304–308.
20. De Kloet E.R. Hormones and the stressed brain // Ann. NY Acad. Sci. 2004. Vol. 1018. P. 1–15.
21. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects // Front. Neuroendocrinol. 2006. Vol. 27. P. 180–192.
22. Friedli L. Mental health, resilience and inequalities. WHO Regional Office for Europe, 2009. 55 p.
23. Gilger J.W. Contribution and promise of human behavioral genetics // Hum. Biol. 2000. Vol. 72, N 1. P. 229–255.
24. Goodyear I.M., Park R.J., Netherton C.M. et al. Possible role of cortisol and dehydroepiandrosteron in human development and psychopathology // Br. J. Psychiatry. 2001. Vol. 179. P. 243–249.
25. Gunnar M.R., Cheatham C.L. Brain and behaviour interfaces: stress and the developing brain // Infant Mental Health. 2003. Vol. 24. P. 195–211.
26. Hayashi R., Wada H., Ito K. et al. Effects of glucocorticoids on gene transcription // Eur. J. Pharmacol. 2004. Vol. 500, N 1–3. P. 51–62.
27. Heim C., Nemeroff C.B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies // Biol. Psychiatry. 2001. Vol. 49. P. 1023–1039.
28. Heim C., Newport D.J., Mletzko T. et al. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in human // Psychoneuroendocrinology. 2008. Vol. 33. P. 693–710.
29. Hirsch J.K., Wolford K., Lalonde S.M. et al. Optimistic explanatory style as a moderator of the association between negative life events and suicide ideation // Crisis. 2009. Vol. 30, N 1. P. 48–53.
30. Hochberg Z., Feil R., Constancia M. et al. Child health, developmental plasticity and epigenetic programming // Endocrine Rev. 2011. Vol. 32, N 2. P. 159–224.
31. Huppert F. Positive mental health in individuals and populations // The science of wellbeing / F.Huppert, N.Bayliss, B.Keverne (Eds.). Oxford: Oxford University Press, 2005. P. 307–340.
32. Improving health systems and services for mental health. World Health Organization, 2009. 102 p.
33. Karten Y.J., Olariu A., Cameron H.A. Stress in early life inhibits neurogenesis in adulthood // Trends Neurosci. 2005. Vol. 28. P. 171–172.
34. Keyes C.L.M. Social well-being // Soc. Psychol. Quarterly. 1998. Vol. 61, N 2. P. 121–140.
35. Korosi A., Baram T.Z. The central corticotropin releasing factor system during development and adulthood // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 583, N 2–3. P. 204–214.
36. Kumar R., Thompson E.B. Gene regulation by the glucocorticoid receptor: structure: function relationship // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 94, N 5. P. 383–394.
37. Lazarus R., Folkman S. Stress, appraisal, and coping. NY: Springer Publishing Company, 1984.
38. Lee A.L., Ogle W.O., Sapolsky R.M. Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus // Bipolar Dis. 2002. Vol. 4, N 2. P. 117–128.
39. Liu D., Diorio J., Day J.C. et al. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats // Nature Neurosci. 2000. Vol. 8. P. 799–806.
40. Liu D., Diorio J., Tannenbaum B. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress // Science. 1997. Vol. 277. P. 1659–1662.
41. Lundberg U. Stress, subjective and objective health // Int. J. Soc. Welfare. 2006. Vol. 15. P. 41–48.
42. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition // Nature Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10, N 6. P. 434–445.
43. MacLean C.R., Walton K.G., Wenneberg S.R. et al. Effects of the Transcendental Meditation program on adaptive mechanisms: changes in hormone levels and responses to stress after 4 months of practice // Psychoneuroendocrinology. 1997. Vol. 22, N 4. P. 277–295.
44. Magarinos A.M., McEwen B.S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors // Neuroscience. 1995. Vol. 69. P. 89–98.

45. Mann J.J. Neurobiology of suicide // *Nature Med.* 1998. Vol. 4, N 1. P. 25–30.
46. Martikainen P, Bartley M., Lahelma E. Psychosocial determinants of health in social epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 31. P. 1091–1093.
47. Meaney M.J., Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? // *Trends in Neurosciences.* 2005. Vol. 28, N 9. P. 456–463.
48. Moffitt T.E. Genetic and environmental influences in antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research // *Adv. Genet.* 2005. Vol. 55. P. 41–104.
49. Ohl F., Michaelis T., Vollmann-Honsdorf G.K. et al. Effect of chronic psychosocial stress and long-term cortisol treatment on hippocampus-mediated memory and hippocampal volume: a pilot-study in tree shrews // *Psychoneuroendocrinology.* 2000. Vol. 25, N 4. P. 357–363.
50. Ohmura Y., Yoshioka M. The roles of corticotropin releasing factor (CRF) in responses to emotional stress: is CRF release a cause or result of fear/anxiety? // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2009. Vol. 8, N 6. P. 459–469.
51. Owens M.J., Nemeroff C.B. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor // *Pharmacol. Review.* 1991. Vol. 43. P. 425–473.
52. Paus T., Keshavan M., Giedd J.N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? // *Nature Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. P. 947–957.
53. Paz-Filho G., Wong M.-L., Licinio J. Circadian rhythms of the HPA axis and stress // *Adrenal Physiology and Diseases (Chapter 27)* / G.Chrousos (Ed.). <http://www.endotext.org/adrenal/adrenal27/adrenalframe27.htm>
54. Raffin-Sanson M.L., de Keyser Y., Bertagna X. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions // *Eur. J. Endocrinol.* 2003. Vol. 149, N 2. P. 79–90.
55. Ray R., Josso N. Sexual differentiation // *Pediatric Endocrinology / Maria New (Ed.)*. 2009. <http://www.endotext.org/pediatrics/index.htm>
56. Reiche E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K. Stress, depression, the immune system, and cancer // *Lancet Oncol.* 2004. Vol. 5, N 10. P. 617–625.
57. Rozanov V.A. Suicides in the countries of the former Soviet Union // *European Psychiatry (abstr. Book 15th AEP Congress, Madrid, 17–21 March, 2007)*. Vol. 22. C. S04.03.
58. Ruiz J.E., Barbosa N.J., Schoedl A.F. et al. Psychoneuroendocrinology of posttraumatic stress disorder // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007. Vol. 29, Suppl. 1. P. 7–12.
59. Rujesku D., Thalmeier A., Moller H.-J. et al. Molecular genetics findings in suicidal behavior: what is beyond the serotoninergic system? // *Arch. Suicide Res.* 2007. Vol. 11. P. 17–40.
60. Rutz W. Social psychiatry and public mental health: present situation and future objectives. Time for rethinking and renaissance? // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 113, Suppl. 429. P. 95–100.
61. Schneiderman N., Ironson G., Siegel S.D. Stress and health: Psychological, behavioral, and biological determinants // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005. Vol. 1. P. 607–628.
62. Stress and mental health: contemporary issues and prospects for the future / W.R.Avisen, I.H.Gotlib (Eds.). NY: Plenum Press, 1994. 340 p.
63. Suomi S.J., Collins M.L., Harlow H.F. et al. Effects of maternal and peer separations on young monkeys // *J. Child Psychol. Psychiatr.* 1976. Vol. 17, N 2. P. 101–112.
64. Szyf M. The early life environment and the epigenome // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009. Vol. 1790, N 9. P. 878–885.
65. Tabery J. Biometric and developmental gene-environment interactions: Looking back, moving forward // *Development Psychopathology.* 2007. Vol. 19. P. 961–976.
66. Tarquini N. Neurobiological hypothesis relating to connections between psychopathy and childhood maltreatment // *Encephale.* 2006. Vol. 32. P. 377–384.
67. Taylor S.E., Burklund L.J., Eisenberger N.I. et al. Neural bases of moderation of cortisol stress responses by psychosocial resources // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2008. Vol. 95, N 1. P. 197–211.
68. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // *J. Psychosom. Res.* 2002. Vol. 53, N 4. P. 865–871.
69. Valenti G. Neuroendocrine hypothesis of aging: the role of corticoadrenal steroids // *J. Endocrinol. Invest.* 2004. Vol. 27, Suppl. 6. P. 62–63.
70. Wasserman D. (Ed.). *Suicide. An unnecessary death.* London: Martin Dunitz, 2001. 287 p.
71. Wasserman D., Geijer T., Rozanov V. et al. Suicide attempt and basic mechanisms in neural conduction: Relationships to the SCN8A and VAMP4 genes // *Am. J. Med. Gen. Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2005. Vol. 133B, N 1. P. 116–119.
72. Wasserman D., Sokolowski M., Rozanov V. et al. Genetic variation in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulatory factor, T-box 19, and the angry/hostility personality trait // *Genes, Brain and Behavior.* 2007. Vol. 6. P. 321–328.
73. Wasserman D., Sokolowski M., Rozanov V. et al. The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress // *Genes, Brain and Behavior.* 2008. Vol. 7, N 1. P. 14–19.
74. Weaver I.C.G., Cervoni N., Champagne F.A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior // *Nature Neurosci.* 2004. Vol. 7. P. 847–854.
75. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. Vol. 32, N 6. P. 1073–1086.
76. Wilhelm D., Palmer S., Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals // *Physiol. Rev.* 2007. Vol. 87. P. 1–28.
77. Wolf O.T. Stress and memory in human: twelve years of progress? // *Brain Res.* 2009. Vol. 1293. P. 142–154.

СТРЕСС И ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

В. А. Розанов

В современном мире проблемы, связанные с психическим здоровьем, постепенно перемещаются на приоритетные позиции в структуре общественного здоровья. Одной из основных причин этого является психосоциальный стресс, который реализуется через вполне определенные биологические механизмы, затрагивающие неизменную биологическую сущность человека. Ключевым звеном является гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, важнейшие компоненты которой (кортиколиберин и кортизол) ответственны за нейротоксические повреждения, эмоциональные и вегетативные реакции и, в конечном итоге, поведенческие и психические расстройства и соматические заболевания. Неблагоприятные социальные обстоятельства и стрессовые события жизни формируют устойчивые профили

транскрипции, что имеет последствия в виде нарушений психического здоровья индивидуума. Эти изменения активности генов способны к трансгенерационной передаче, что отчасти объясняет семейный характер многих психологических проблем и поведенческих нарушений. На современном этапе наука пытается понять, как указанные биологические механизмы модулируются позитивными психологическими стилями, оптимизмом и личностными способностями преодолевать стресс.

Ключевые слова: психическое здоровье, психосоциальный стресс, нейробиологические механизмы, уязвимость, устойчивость, онтогенез, критические периоды, генетическая предрасположенность, взаимодействие генов и среды, эпигенетические трансформации.

STRESS AND MENTAL HEALTH (NEUROBIOLOGICAL ASPECTS)

V. A. Rozanov

In modern world, the mental health issues are gradually shifting in direction of public health top priorities. Partially it is due to the psychosocial stress, which involves specific biological mechanisms and has to do with the biological nature of the human being. Special role belongs to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and its key components like corticoliberin and cortisol are responsible for neurotoxic damage, emotional and vegetative reactions, and ultimately behavioral and mental disorders and somatic problems. Unfavorable social circumstances and stressful life events form the stable transcription profiles that influence the

individual's mental health. These changes can be transmitted throughout generations and that partially explains the family nature of many psychological problems and behavior disorders. Modern science tries to understand how positive psychological attitudes, optimism and personal coping styles are moderated by the mentioned biological mechanisms.

Key words: mental health, psychosocial stress, neurobiological mechanisms, vulnerability, individual stability, ontogenesis, critical points, hereditary predisposition, gene/environmental interactions, epigenetic transformations.

Розанов Всеволод Анатольевич – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической психологии Института инновационного и последипломного образования Одесского национального университета имени И.И.Мечникова; e-mail: vsevolod.rozanov@mail.ru, rozanov@te.net.ua