



Стресс, сон и нейропептиды

В.М.Ковальзон



Владимир Матвеевич Ковальзон, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института проблем экологии и эволюции им.А.Н.Северцова РАН, член правления Международного научно-практического общества сомнологов. Специалист по экспериментальному изучению сна. Неоднократно публиковался в "Природе".

ВОЛЬТЕР в своем "Кандиде" рассказывает старинную восточную притчу о двух лягушках, попавших в горшок со сметаной. Одна из них, осознав безнадежность ситуации, смирилась с судьбой и утонула. Вторая же продолжала барахтаться, пока не сбила сметану в масло и не выскочила наружу. Эта мудрая история наглядно иллюстрирует два крайних типа поведения в стрессорной ситуации: так называемую поисковую активность и отказ от поиска выхода из создавшегося положения. Термин "поисковая активность" был введен в психофизиологию лет пятнадцать назад отечественными учеными — В.С.Ротенбергом и В.В.Аршавским. У животных поиск проявляется в "исследовательской" активности, агрессии или бегстве, а отказ от него — в замирании со всеми признаками страха.

Поисковая активность — важнейший психологический механизм, который повышает вероятность выживания проявляющих ее особей, по сравнению с другими, остающимися пассивными в трудных ситуациях. Благодаря поисковой активности возрастает устойчивость организма к вредным воздействиям, поэтому научное ее обоснование значительно изменяет и дополняет теорию стресса Ганса Селье. Согласно последней, под влиянием сильного внешнего стимула после кратковременного периода перестройки, адаптации, наступает состояние повышенной устойчивости организма. Но через более или менее длительное время при продолжении внешнего действия этот период внезапно и без

всяких дополнительных условий сменяется фазой истощения, и сопротивляемость резко падает. Возникает ситуация, когда положительное действие стресса, мобилизующего ресурсы организма, переходит в свою противоположность.

Впоследствии Селье ввел понятия "хороший" и "плохой стресс", или дистресс. В книге "Стресс без дистресса" он подчеркивает, что не знает, почему "стресс рухнувшей надежды" с большей вероятностью, чем, например, стресс от чрезмерной физической нагрузки, приводит к развитию заболевания. Где тот "гомункулус" в нашем мозгу, который отделяет "хорошие" стрессорные воздействия от "плохих"?

В рамках традиционного подхода это действительно необъяснимо, поскольку он базируется на представлении об организме как "страдательном" и пассивном объекте приложения стрессорных воздействий. Между тем и человеку, и высшим животным свойственно различное поведение, и есть основание полагать, что в экстремальных условиях именно данный фактор определяет степень устойчивости организма. В специальной серии исследований Ротенберг и Аршавский продемонстрировали, что активный поиск и пассивность у крыс и кроликов оказывают противоположное влияние на течение искусственно вызванных патологий — эпилепсии, аллергического отека, аритмии сердца и др.

Изучение психофизиологических аспектов устойчивости человека к стрессу показывает, что различные виды повседневного, эмоционального стресса служат одним из основных факторов, нарушающих естественный сон. С другой стороны, нарушения сна весьма важны для индивидуальной устойчивости к эмоциональному стрессу. Специальная общественная комиссия "Сон, катастрофы и социальная политика", созданная в США в 1988 г., пришла к выводу, что стресс и связанные с ним хронические нарушения

сна—бодрствования, свойственные урбанизированному человечеству, — одна из главных причин различных инцидентов и катастроф, в том числе Чернобыльской аварии. Характер производственной деятельности современного человека диктует необходимость строгого соблюдения гигиены сна, в то время как его образ жизни плохо согласуется с этими требованиями¹. Изучение взаимосвязи психофизиологических механизмов стресса и сна поможет решить эту проблему.

Естественный сон включает в себя по сути два состояния — медленный (медленноволновый, ортодоксальный) сон и быстрый (парадоксальный) сон, столь же принципиально отличные друг от друга, сколь и от бодрствования. Наличие двух фаз "внутри" естественного сна, открытое 40—45 лет назад американскими психологами Н.Клейтманом, Ю.Азеринским и В.Дементом, а также французским нейрофизиологом М.Жуве, и поныне остается одним из самых загадочных и интригующих в современной психофизиологии. Действительно, во время сна, когда все органы чувств "выключены", периодически возникает чрезвычайно высокая активность головного мозга и других систем организма, за исключением мышечной, которая, напротив, полностью подавлена. Именно в это время, в период парадоксальной фазы, человек видит сновидения.

Парадоксальный сон обнаружен у всех исследованных теплокровных животных — млекопитающих и птиц. Несмотря на громадное количество работ, посвященных изучению обеих фаз сна, вопрос "для чего нужен сон?" и поныне остается риторическим. Однако имеются некоторые данные, свидетельствующие о наличии особо тесных, интимных взаимоотношений между механизмами сна и эмоционального стресса. В свое время мы провели обширное

¹ Корен С. Тайны сна. М., 1997.

Крыса на "островке опасности".



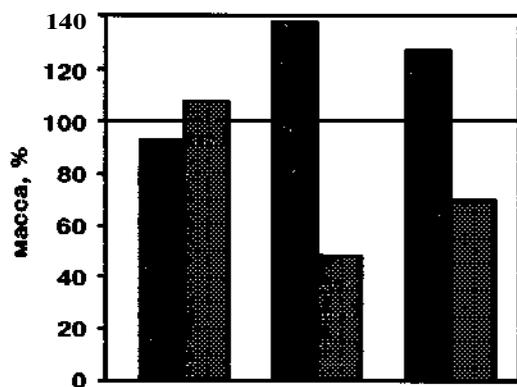
исследование на белых крысах, которых подвергали разнообразным воздействиям².

Одних животных на четверо суток помещали на маленькие островки, окруженные водой. Такая методика уже давно применяется на подопытных животных для искусственного лишения сна, особенно парадоксального: когда мышцы расслабляются, животные падают в воду. Других крыс погружали на один час в холодную воду или помещали в тесные банки. Наконец, две группы крыс лишали парадоксального сна, используя разработанный нами прием. Животных, находящихся в комфортных условиях с избытком воды и пищи, при появлении на регистрирующем приборе признаков парадоксального сна будили, раздражая "центр бодрствования" слабым электрическим током. Поскольку раздражение поступало в глубину головного мозга, в область ретикулярной формации ствола, минуя органы чувств, животное не ощущало его как навязанное и потому не испытывало отрицательных эмоций и других побочных последствий, неизбежных, если бы их будили, скажем, шумом или прикосновением.

Ковальзон В.М. Парадоксы парадоксального сна // Природа. 1982. № 8. С.74—79.

Эмоциональность крыс до и после воздействия оценивали с помощью специальных тестов. Сразу после испытания определяли массу двух гормональных желез — надпочечников и тимуса (вилочковой железы, основного органа иммунной системы), которые четко реагируют на стресс: поскольку надпочечники начинают производить больше гормонов, они увеличиваются в размере, а тимус, наоборот, уменьшается. Кроме того, классический признак стресса — появление язв желудка, поэтому у подопытных крыс под микроскопом изучали состояние его слизистой оболочки.

Что же обнаружилось? Крысы вообще весьма устойчивы к различным сильным воздействиям. Однако четырехсуточное пребывание на островках вызывало у них сильнейший стресс: животные выглядели измученными и больными, резко теряли в весе, шерсть взъерошивалась; значительно увеличивались надпочечники, а тимус уменьшался, появлялись язвы желудка. Когда же животных снимали с "островка опасности", поисковая активность резко повышалась и снижался уровень страха (отказа от поиска). Крысы же, испытывавшие только стрессорное воздействие, поведение не меняли, хотя увеличение надпочеч-



Диаграмма, иллюстрирующая показатели стресса (масса надпочечников — показана цветом — и тимуса) в трех группах крыс по сравнению с контрольными группами (100%): слева — лишенных сна методом пробуждений, в центре — подвергавшихся стрессу, справа — сидевших на островах.

ников и уменьшение тимуса у них были такими же.

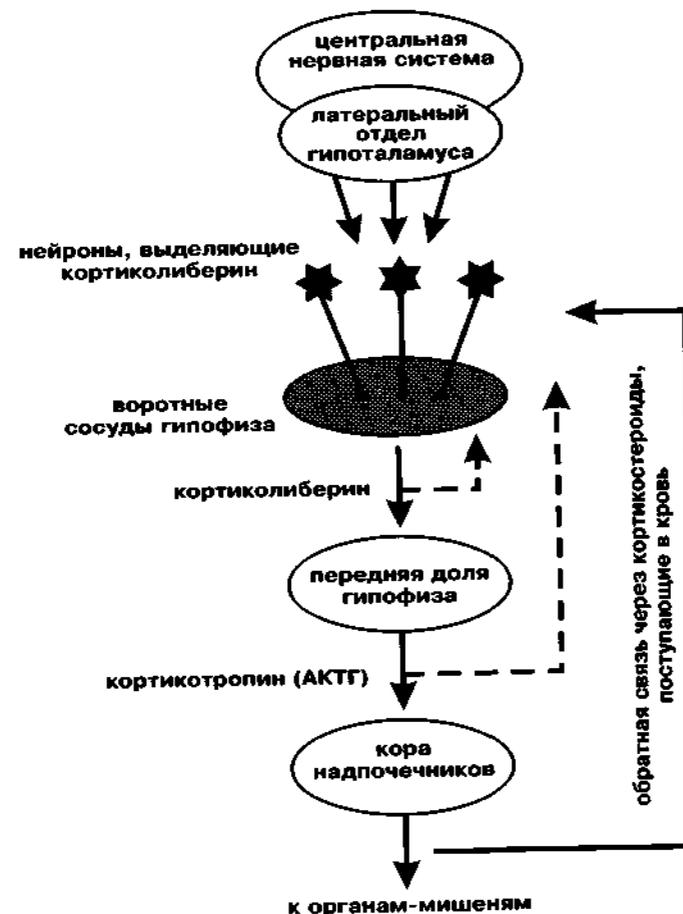
Точно так же вели себя и крысы, лишенные парадоксального сна методом пробуждений. Таким образом, ни стресс в отдельности, ни лишение парадоксального сна не влияли на эмоциональность животных, а лишь их сочетание, возникавшее при пребывании подопытных животных на островках. Однако наиболее интересным фактом, обнаруженным в этом исследовании, оказалось небольшое, но статистически достоверное УМЕНЬШЕНИЕ веса надпочечников и тенденция к увеличению веса тимуса у крыс, лишенных парадоксального сна методом пробуждений, т.е. некий АНТИ-СТРЕССОРНЫЙ сдвиг в организме! Иными словами, при отсутствии парадоксальной фазы сна подавлялась система стресса.

В то время мы не могли найти физиологического объяснения этому факту, поскольку в организме не было известно веществ, способных подавить гормональную ось стресса: гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников. Гипоталамус — небольшое образование на нижней поверхности головного мозга — выделяет пептидный гормон

кортиколиберин. Регуляторные пептиды — это сравнительно недавно открытые фрагменты белков, продукты их прицельного расщепления, эволюционно древние передатчики; они широко распространены в организме и играют важную роль в целом ряде физиологических процессов. Пептиды мозга, нейропептиды, в целом живут в организме дольше, чем "классические" нейротрансмиттеры (аденозин, ацетилхолин, у-аминомасляная кислота, гистамин, глутаминовая кислота, дофамин, норадреналин, серотонин), менее специфичны по отношению к белкам-рецепторам, с которыми они связываются; они переносятся током ликвора (спинномозговой жидкости) и диффундируют по межклеточной жидкости, влияя на более обширные области в мозге, иногда довольно удаленные от места выброса.

Итак, нейропептид кортиколиберин, действуя на переднюю часть гипофиза (нижнего придатка мозга), вызывает секрецию другого пептидного гормона — кортикотропина. Тот в свою очередь стимулирует кору надпочечников, вырабатывающую гормоны иной химической природы — кортикостероиды, оказывающие мощное влияние на все органы и ткани, включая и головной мозг. Под воздействием кортикостероидов в организме развивается стресс-реакция: усиливаются обменные процессы, подавляются иммунные и воспалительные реакции, меняется концентрация нейротрансмиттеров в различных отделах мозга, повышается секреция и кислотность желудочного сока и др. Легко проникающая в головной мозг, стероидные гормоны тормозят выработку кортиколиберина, и стрессорная реакция затухает как бы сама собой, по принципу отрицательной обратной связи.

Более 20 лет назад группа швейцарских специалистов получила соединение, которое способно блокировать стресс-реакцию независимо от проникающих извне кортикостероидов. Из пропущенной через искусственную почку венозной крови 14 кроликов,



Гормональная ось стресса.

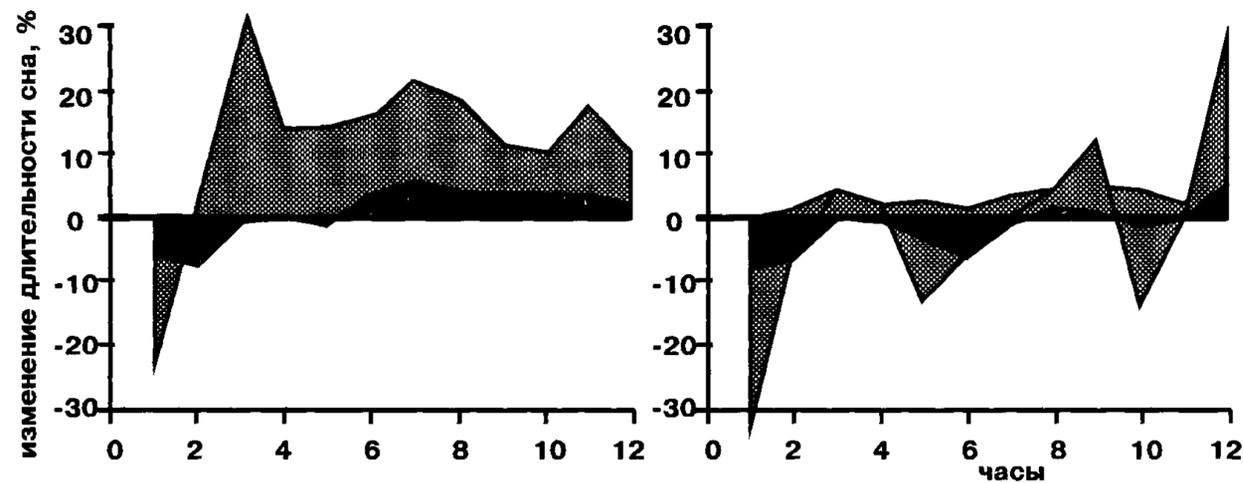
которые предварительно прошли сеанс электросна³, исследователям удалось выделить 0.3 мг вещества. Им оказался небольшой, ранее неизвестный пептид, способный, по мнению первооткрывателей, увеличивать наиболее глубокую стадию медленного сна. Вещество назвали дельта-сон индуцирующим пептидом, ДСИП (Delta Sleep-Inducing Peptide, DSIP). Подроб-

ное изложение истории его открытия и изучения, полной драматизма, выходит за рамки данной статьи⁴.

Образование и выделение этого пептида в нейросекреторных ядрах гипоталамуса тесно связаны с серотонином, одним из важнейших веществ-передатчиков в головном мозге и, возможно, находится под его контролем. Серотонин играет особую роль в формировании депрессии, что

³ Электросон — раздражение слабым электрическим током определенных точек в глубине мозга, "центров сна", открытых в 40-е годы лауреатом Нобелевской премии швейцарским физиологом В.Гессом.

⁴ Ковальзон В.М. Поиски "гормона сна" // Природа. 1983. № 4. С.13—21; Ковальзон В.М., Иноуэ Ш. Диалог о "веществах сна". Гипотезы. Прогнозы // Будущее науки. (Международный ежегодник.) М., 1990. Т.23. С.210—225; Крюгер Дж.М., Ковальзон В.М. Вещества сна: иллюзии и реальность // Наука и человечество, 1992-1994. (Международный ежегодник.) М., 1994. С.50-57.

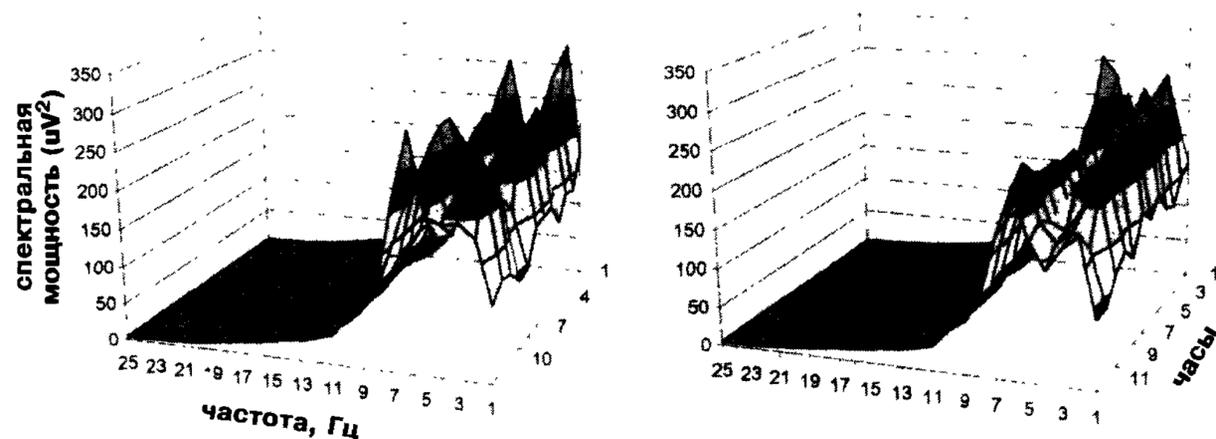


Изменения сна у крыс с удаленными надпочечниками после стресса; (слева) и после стресса и введения кортикостерона (справа). По оси абсцисс — время от начала опыта, по оси ординат — изменение продолжительности сна относительно контрольной группы (нулевой уровень). Фаза парадоксального сна выделена цветом.

впервые обнаружил отечественный психофармаколог И.П.Лапин. Известно, что для этого заболевания характерны, с одной стороны, определенные нарушения сна, а с другой — повышенный уровень кортикостероидов в организме, т.е. как бы состояние постоянного эмоционального стресса. Есть и другие примеры из клиники, которые, как и приводимые здесь экспериментальные факты, указывают на связь эмоционального стресса и сна.

В лаборатории М.Жуве было показано, что в состоянии эмоциональ-

ного напряжения в головном мозге активируются нейроны, выделяющие серотонин; он в свою очередь способствует образованию некоторых пептидов в гипоталамусе, в том числе и физиологически активных фрагментов кортикотропина, вышеупомянутого ДСИП и др. Все эти вещества обладают снотворным действием, однако в реальном эксперименте существенный рост продолжительности сна не наблюдается. Возникает предположение, что какой-то механизм поддерживает состояние относительного равновесия в системе бодрствование—сон. Не



Спектрограмма электрической активности головного мозга кроликов: в норме (слева) и после введения ДСИПа (справа).

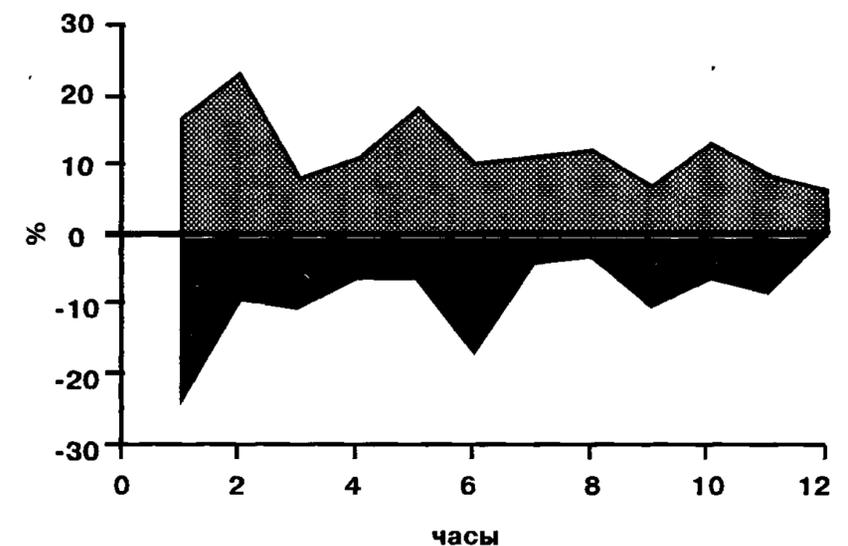
связан ли он с выбросом кортикостероидов? Для проверки этой гипотезы автор данной статьи провел в лаборатории М.Жуве в Лионе серию опытов на крысах с удаленными надпочечниками. Животных после кратковременного эмоционального стресса (крыс сажали на 1 ч в тесные пеналы, чего они очень не любят) возвращали в "родные" клетки и в течение 12 ч регистрировали сон.

Оказалось, что у крыс без надпочечников стресс, действительно, значительно увеличивал продолжительность последующего сна, особенно медленной фазы. Однако если перед стрессорным воздействием животным вводили гормон коры надпочечников, т.е. как бы делали их вновь нормальными на несколько часов, то продолжительность сна не изменялась. Следовательно, исходная гипотеза подтвердилась: между эмоциональным стрессом и сном действительно существует отрицательная обратная связь, включающая в себя в качестве промежуточного звена кортикостероиды. У крыс с удаленными надпочечниками такая связь разорвана и мозговая система стресса оказывается расторможенной.

Таким образом, подавление сна приводит к подавлению стресса, а растормаживание системы стресса вызывает растормаживание системы

сна. И это взаимодействие происходит, видимо, при участии серотонина и некоторых нейропептидов, таких как фрагменты кортикотропина и ДСИП.

Изучая действие этого вещества в опытах на кроликах и крысах, мы, как ни странно, не смогли подтвердить его снотворных свойств. К такому же результату пришли и исследователи из Швейцарии, США, Венгрии и других стран. Ситуация казалась парадоксальной, но нам удалось нащупать пути для ее разрешения. Биохимический анализ показал, что пептид ДСИП крайне нестабилен и в организме разрушается под действием ферментов через несколько минут. Мы решили проверить, что будет, если вместо самого ДСИПа вводить его искусственные производные, так называемые структурные аналоги, строение которых очень сходно со структурой самого ДСИПа, но устойчивость гораздо выше. Большая группа таких аналогов была синтезирована В.Н.Калихевичем и С.И.Чуркиной (Санкт-Петербургский университет) и И.И.Михалевой и И.А.Прудченко (Институт биоорганической химии им.М. М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН). Мы изучили действие этих аналогов на сон подопытных кроликов и белых крыс при различных дозах и способах введения и получили ряд новых и неожиданных результатов.



Изменение медленного сна кроликов под воздействием двух аналогов ДСИПа (вверху — с жестким молекулярным остовом, внизу — с гибким остовом) по сравнению с контролем (нулевой уровень). Первый аналог удлиняет сон, а второй — укорачивает.

Оказалось, что, модифицируя молекулу ДСИПа, можно как увеличить, так и уменьшить продолжительность сна у животных. Причем выраженность, характер и динамика эффекта зависят от структуры вводимого вещества. Например, одни пептиды влияют в большей степени на медленный сон, другие — на парадоксальный, а третьи — на обе фазы. У одних максимум эффекта приходится на период, непосредственно следующий за введением препарата, а у других этот пик запаздывает на несколько часов. Разнообразие эффектов настолько велико, что создается поразительное впечатление о возможном управлении такой сложной функцией организма, как естественный сон, изменяя структуру одной-единственной исходной молекулы!

Механизмы действия на сон ДСИПа и его аналогов пока мало изучены. Известно, однако, что этот пептид играет важную роль в эндокринной регуляции организма, подавляя выброс гормонов стресса и стимулируя гормоны роста. Поскольку и те, и другие участвуют в регуляции сна, можно предположить, что ДСИП действует на сон не столько напрямую, сколько косвенно, через гормональные системы, с которыми он связан. По нашему мнению, пептид ДСИП — первый представитель не известного ранее класса регуляторов "высокого уровня", координирующий деятельность различных систем организма.

Таким образом, благодаря исследованию нейропептидов из хаоса противоречивых и разрозненных данных начинают проступать контуры очень сложной системы взаимодействия механизмов стресса и сна. Эта система представляет собой по сути биохимическую основу для современных представлений об эмоциональном стрессе, о которых говорилось в начале статьи. Однако изучение нейропептидов и других связанных с

ними веществ, образующихся в нашем организме и опосредующих взаимодействие стресса и сна, может иметь не только теоретический, но и весьма важный практический выход,

Дело в том, что действие аналогов ДСИПа на сон носит мягкий, модулирующий характер и коренным образом отличается от эффекта снотворных и успокоительных препаратов, которые до сих пор производятся на основе веществ, чуждых нашему организму (барбитураты, бензодиазепины, циклопирролоны и т.п.). Именно поэтому создание нового класса снотворных и стресс-протективных средств на базе аналогов ДСИПа весьма перспективно. Такие лекарства, структурно близкие к биохимическим регуляторам нашего организма, могут обладать небывалыми свойствами: например, способствовать быстрому засыпанию, либо устранять нежелательные ночные пробуждения и т.п. Вводить их будут скорее всего путем закапывания в нос. Потребность в подобных препаратах в современной фармакологии чрезвычайно велика,

Этими проблемами и занимается созданный нами в рамках проекта РФФИ небольшой научный коллектив, объединяющий физиологов, психологов и биохимиков. Следует отметить, что изучение влияния нейропептидов на сон и стресс у подопытных животных — дело весьма трудоемкое и кропотливое. Неудивительно, что работы в этой области до недавнего времени продвигались довольно медленно. Однако в настоящее время использование компьютеров позволило резко сократить утомительные рутинные процедуры. Нам удалось создать программы, позволяющие проводить основные этапы в автоматическом или полуавтоматическом режиме. Такие методические усовершенствования значительно ускоряют исследования в данной области,

Работа поддержана грантами РФФИ 96-04-49072, 96-15-9778, 98-06-80122.