

УДК 57.052;57.053;57.054

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ТРАНСЛЯЦИОННОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГИППОКАМПА К ДИСТАНТНОМУ ФОКАЛЬНОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ МОЗГА: ЦЕНА СТРЕССОРНОГО ОТВЕТА

Обзор

© 2019 Н.В. Гуляева^{1,2*}

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: nata_gul@mail.ru

² Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ, 115419 Москва, Россия

Поступила в редакцию 07.06.2019

После доработки 24.08.2019

Принята к публикации 24.08.2019

Фокальные поражения мозга (в первую очередь инсульт и черепно-мозговая травма) с большой вероятностью индуцируют развитие впоследствии когнитивных и депрессивных расстройств, часто коморбидных. Ассоциация этих осложнений с изменениями гиппокампа (несмотря на отсутствие первичного повреждения этой структуры), а также отсутствие четкой зависимости между вероятностью развития депрессии и деменции и тяжестью и локализацией первичного поражения послужили основой для новой гипотезы о дистантном повреждении гиппокампа, как ключевом звене патогенеза когнитивных и психических расстройств. В соответствии с этой гипотезой избыток кортикостероидов, секретированных после фокального поражения мозга, особенно у пациентов с аномальным стрессорным ответом в связи с дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), взаимодействует с кортикостероидными рецепторами гиппокампа, индуцируя сигнальные пути, стимулирующие нейровоспаление и последующие события, включая нарушения нейрогенеза и нейродегенерацию. В этой статье проанализированы молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с регуляторной ролью ГГНО и множественными функциями кортикостероидных рецепторов гиппокампа. Функциональные и структурные повреждения гиппокампа, региона мозга, селективно уязвимо при действии внешних факторов и отвечающего на них повышением секреции цитокинов, составляют основу для нарушения когнитивных функций и развития психопатологии. Эта концепция подтверждается собственными экспериментальными данными, результатами других групп, а также результатами проспективных клинических исследований постинсультных осложнений. Предложены клинически релевантные биохимические подходы к прогнозу риска постинсультных/посттравматических когнитивных и депрессивных расстройств путем оценки биохимических маркеров индивидуального стрессорного ответа пациента. Обсуждены патогенетически обоснованные пути предупреждения последствий фокального поражения мозга воздействием на ключевые молекулярные мишени, ассоциированные с дисфункцией гиппокампа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, кортикостероиды, глюкокортикоидный рецептор, минералокортикоидный рецептор, цитокины, инсульт, черепно-мозговая травма, депрессия, деменция.

DOI: 10.1134/S0320972519110083

Нас убивает не стресс, а наша реакция на него.

Ганс Селье, «*The Stress of Life*»

Сложная структура гиппокампа (разные поля, септо-темпоральный градиент) и его связи с другими ключевыми структурами мозга объясняют его центральное место в реализации раз-

личных форм поведенческой пластичности и ответа на действие факторов внешней среды. Гиппокамп, важнейшая структура мозга, вовлеченная в рабочую и пространственную память, а

Принятые сокращения: 11HSD – 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа; АКТГ – адренкортикотропный гормон; БА – болезнь Альцгеймера; А β – амилоид β ; BDNF – мозговой нейротрофический фактор; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; КС – кортикостероид(ы); ГР – глюкокортикоидный рецептор; ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; МСI – мягкие когнитивные нарушения; МР – минералокортикоидный рецептор; PSD – постинсультная депрессия; TrkB – рецептор тропомиозин-зависимой киназы B; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ЦНС – центральная нервная система.

* Автор является выпускником кафедры биохимии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

также в эмоциональные формы поведения животных и человека, очень пластичный отдел мозга, что, собственно, предсказуемо для ключевой мнемонической структуры. Однако это лишь одна сторона медали. Другая сторона, очевидно, отражающая цену такой пластичности, обеспечивающей центральную роль в формировании памяти и эмоций, — это селективная чувствительность гиппокампа к действию многочисленных стрессорных факторов, включая ишемию, судорожную активность, травмы головы, старение и т.п. [1]. Неудивительно, что гиппокамп является важнейшей мишенью действия «гормонов стресса», в первую очередь, кортикостероидов (КС) в мозге. Вместе с нейромедиаторами КС регулируют многочисленные функции гиппокампа при развитии и во взрослом организме, а дисфункция кортикостероидной регуляции составляет патогенетическую основу многих болезней мозга, как неврологических, так и психических.

КС — класс стероидных гормонов, выполняющих роль ключевых гормонов стрессорного ответа, призванных способствовать преодолению стресса. Действуя через специфические внутриклеточные рецепторы в мозге и на периферии, КС регулируют поведение, а также метаболические, сердечно-сосудистые, иммунные и нейроэндокринные функции. Действие КС опосредовано глюкокортикоидными (ГР) и минералокортикоидными рецепторами (МР), представителями суперсемейства ядерных рецепторов, которые, связавшись с лигандом, действуют как факторы транскрипции и могут непосредственно модулировать экспрессию генов. Взаимодействуя с другими факторами транскрипции, КС могут опосредованно регулировать активность ряда генов. В последнее время описаны мембраносвязанные ГР и МР [2], опосредующие быструю негеномную сигнализацию и активирующие пути трансдукции сигнала, такие как протеинкиназные каскады для модуляции других транскрипционных факторов и активации или репрессии генов-мишеней. Эти многочисленные механизмы лежат в основе КС-зависимой регуляции важнейших функций в самых разных клетках центральной нервной системы (ЦНС) и периферических органов.

Адекватный ответ на стресс критичен для выживания и адаптивного поведения. У млекопитающих стрессорный ответ опосредован в первую очередь секрецией КС с участием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), а также реакцией симпатической нервной системы и высвобождением катехоламинов при адренергической нейротрансмис-

сии. Активация этих путей обеспечивает как быстрый адаптивный ответ, так и последующие многоуровневые продолжительные изменения в мозге, лежащие в основе долговременной памяти, формирующей адаптивный опыт. Нормальная активность ГГНО (ритмическое и эпизодическое высвобождение КС из надпочечников) необходима для поддержания гомеостаза. Отрицательные обратные связи, реализуемые КС, включают многочисленные механизмы, ограничивающие активацию ГГНО и потенциально пагубную избыточную продукцию КС [3] (рис. 1, а). Адекватная секреция КС мощно регулируется комплексом нейронных цепей, контролирующих быстрые механизмы обратной связи, включая негеномные эффекты КС, обеспечивающие моментальное ингибирование секреции гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и гипофизарного адренотропного гормона (АКТГ), в то время как промежуточные и долговременные геномные механизмы включают модуляцию лимбических сетей и периферических метаболических посредников. Нарушение функции этого механизма обратной связи (например, в результате тяжелого и/или хронического стресса) приводит к хронически повышенным уровням КС, которые оказывают повреждающий эффект на гиппокамп, структуру с высокой плотностью ГР и МР и по этой причине очень чувствительную к КС. Хроническая экспозиция КС вызывает повреждение нервных клеток и атрофию дендритов, снижает нейрогенез в гиппокампе и нарушает синаптическую пластичность.

Недавно мы предложили новую гипотезу о принципиальном участии механизмов стрессорного ответа (включая дисфункцию ГГНО, взаимодействие секретированных КС с рецепторами в гиппокампе и последующее нейровоспаление) в дистантном повреждении гиппокампа, лежащем в основе вызванных фокальными поражениями мозга (например, постинсультных и посттравматических), когнитивных нарушений/деменции и депрессивных расстройств [4]. В данной статье мы представляем критический обзор данных литературы и собственных результатов для уточнения и укрепления молекулярной части этой концепции. Будут представлены данные и логические основания, подтверждающие, что феномен дистантной уязвимости гиппокампа тесно связан с функционированием ГГНО и, следовательно, с индивидуальной стресс-реактивностью. Будут рассмотрены биохимические механизмы КС-зависимого стрессорного ответа, а также трансляционное значение концепции.

РЕЦЕПТОРЫ КС, ГГНО И СТРЕССОРНЫЙ ОТВЕТ

Стресс как таковой является также причиной самого себя и своим собственным результатом.

Ганс Селье

КС оказывают широкий спектр эффектов в ЦНС: от регуляции транскрипции генов, клеточной сигнализации, модуляции структуры синапса, трансмиссии и функции глии до контроля поведения. De Kloet et al. [2] справедливо рассматривают высвобождение КС из надпочечников в рамках циркадианного ритма и после стресса, как лучший пример интеграции тела и сознания с окружающей средой. КС координируют функции клеток и органов во временных промежутках от миллисекунд до часов, дней и даже продолжительности жизни. Несомненно, рецепторы КС демонстрируют удивительную пластичность, связанную с их определяющей ролью в судьбе организма. В середине 1960-х гг. было сделано первое наблюдение, на котором базируется современная концепция действия КС в мозге. В лимбической системе мозга были открыты рецепторы КС, опосредующие регуляцию нейронных сетей, обеспечивающих активность ГГНО и поведенческую адаптацию. В середине 1970-х гг. были идентифицированы 2 различных типа ядерных рецепторов КС, МР и ГР, которые координированно играют ключевую роль в стероидном контроле ГГНО и поведения [5]. Опосредованное КС действие отрицательной обратной связи реализуется активацией как ГР, так и МР на центральном уровне, в основном, в гиппокампе (рис. 1, а). ГР широко представлены в регионах мозга и периферических органах, в то время как плотность МР значительна только в отдельных структурах мозга, и гиппокамп является самым важным примером такой структуры. Начиная с 1990-х гг., De Kloet и его группа прицельно исследуют баланс процессов, опосредованных МР и ГР, в контроле гомеостаза, как фактора, определяющего «здоровье и болезнь» [6]. Эффекты КС могут сильно различаться, в зависимости от типа рецепторов, области мозга, типа клеток и физиологического контекста, причем эти изменения, в конце концов, зависят от дифференциальных взаимодействий МР и ГР с другими белками, которые определяют связывание лигандов, транслокацию в ядро и транскрипционную активность [7].

КС, попавшие в мозг, связываются с двумя типами внутриклеточных рецепторов, которые регулируют транскрипцию связанных с КС генов, высокоаффинным МР и ГР с примерно на

порядок более низкой аффинностью, а также оказывают быстрые негеномные эффекты на возбудимость и активацию нейронов в гиппокампе, гипоталамусе, амигдале и префронтальной коре, таким образом в течение минут влияя на когнитивные функции, адаптивное поведение и нейроэндокринную систему [8, 9]. ГР и МР, демонстрирующие в гиппокампе высокую степень колокализации, в основном находятся в цитоплазме без лиганда, а после связывания с лигандом происходит их транслокация в ядро с последующим выполнением функций транскрипционных факторов. Таким образом, их субклеточная локализация является важным компонентом их биологической активности [10]. Предполагалось, что МР действуют в проактивном режиме для предотвращения нарушений гомеостаза, а дополнительная активация ГР в реактивном режиме поддерживает восстановление после стресса. Трансляционным последствием является то, что дисбаланс МР и ГР обуславливает поведенческие дефициты и нейроэндокринные нарушения, усиливающие уязвимость организма к зависимым от стресса заболеваниям мозга. МР реагируют при низких концентрациях КС, а для дополнительной активации ГР требуются более высокие концентрации. Было высказано предположение о том, что занятость МР в нейронах гиппокампа важна для стабильности происходящей трансмиссии, базальной активности и чувствительности системы стрессорного ответа, поведенческой реактивности и выбора ответа. Дополнительная проходящая активация ГР подавляет возбудимость, облегчает восстановление после стрессорного ответа и способствует сохранению информации.

Таким образом, баланс эффектов, опосредованных МР и ГР, представлялся критичным для долговременного контроля, специфических аспектов нейронной активности, способности реагировать на стресс и поведенческой адаптации, опосредованных КС [11]. Эти предположения были подтверждены экспериментально в последующих исследованиях, которые показали, что устойчивость поведения зависит от сбалансированных процессов, опосредованных МР и ГР; мозговые МР способствуют процессам оценки, поиску типа преодоления стресса, обучению и извлечению памяти; мозговые ГР способствуют восстановлению, рациональным решениям и контекстуальной памяти, при этом транскрипционные факторы и ко-регуляторы придают специфичность эффектам, опосредованным МР и ГР [12]. КС осуществляют быстрое негеномное воздействие на нейроны поля СА1 гиппокампа через классические МР, доступные снару-

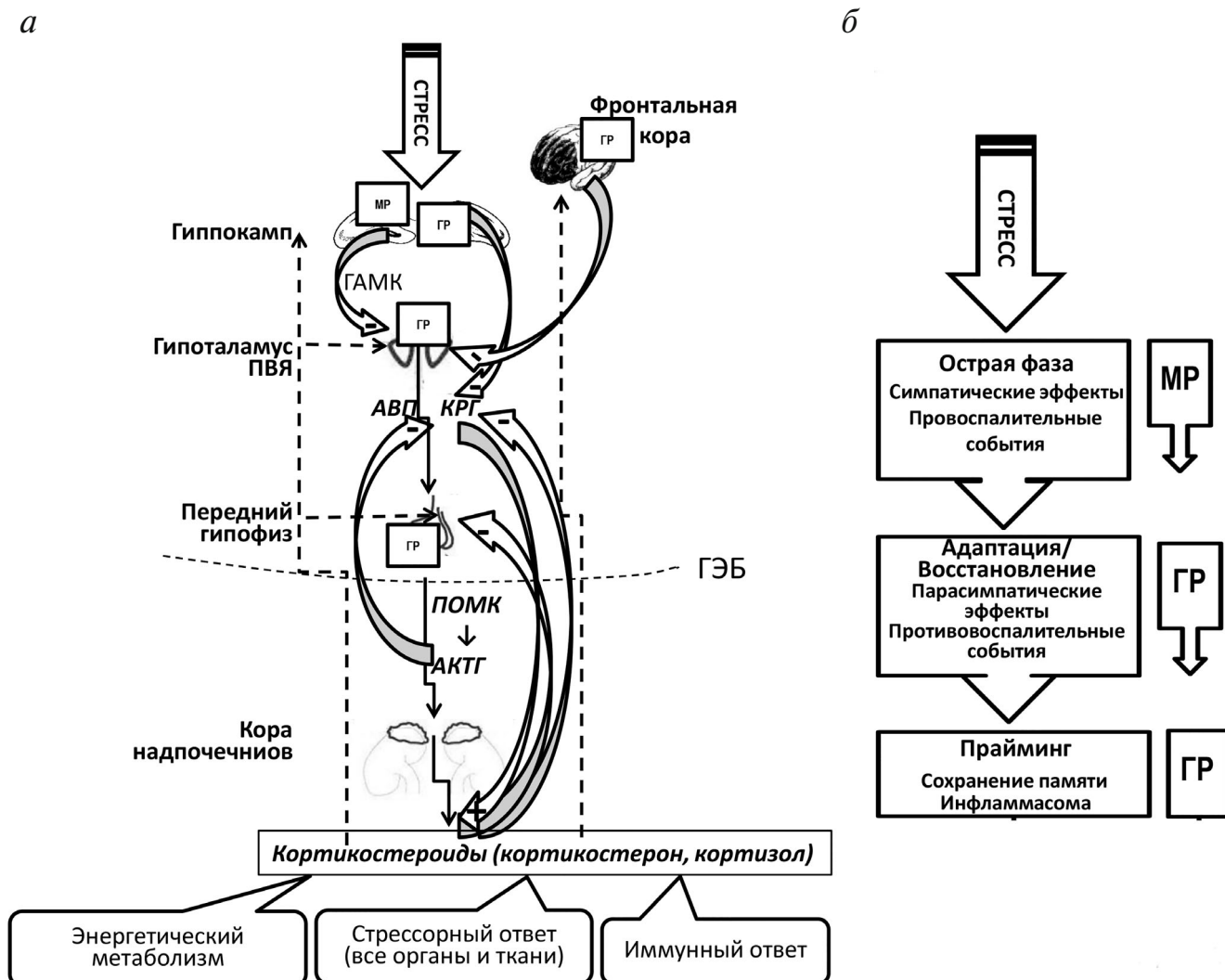


Рис. 1. Регуляция ГГНО, КС и участие рецепторов КС в стрессорном ответе. *а* – Организация стрессорного ответа в ГГНО [3, 14, 62, 63, 93]. В пределах основной нейроэндокринной оси стрессор вызывает высвобождение секреторного аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) и аргинин-вазопрессина (АВП) из нейросекреторных нейронов медиального паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса в портальный кровоток гипофиза на уровне срединного возвышения; пептиды транспортируются через порталные сосуды в передний гипофиз, обеспечивая доступ к кортикотрофам. Эти секреторные агенты стимулируют расщепление про-опиомеланокортина (ПОМК) до АКТГ и высвобождение АКТГ из гипофиза в системное кровообращение, индуцируя синтез и высвобождение кортикостероидов (КС), кортизола (у человека и некоторых животных) или кортикостерона (у большинства животных, в т.ч. грызунов) из коркового слоя надпочечников. Базальное высвобождение КС возрастает в несколько раз после действия стрессорного фактора. КС поступают в кровообращение и осуществляют как периферическое, так и центральное действие, достигая однотипных рецепторов практически во всех органах и тканях, включая мозг (КС свободно проходят гемато-энцефалический барьер, ГЭБ). Клеточные эффекты КС опосредованы глюкокортикоидными рецепторами (ГР) и минералокортикоидными рецепторами (МР). ГР экспрессируются в большинстве структур и регионов мозга, связанных с ГГНО, в то время как в гиппокампе экспрессированы и МР. Регуляция ГГНО опосредована многоуровневыми петлями обратной связи между структурами ГГНО и мозга, в первую очередь гиппокампа и фронтальной коры. В гипоталамусе ингибиторный ГАМКергический вход в нейроны ПВЯ усиливается посредством возбуждающего гиппокампального выхода, при этом гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) ингибирует секрецию кортикотроффа. Циркулирующие КС оказывают влияние на гипоталамус, ингибируя последующую секрецию КРГ, и гипофиз, ингибируя секрецию АКТГ. Циркулирующий АКТГ также оказывает влияние на гипоталамус, ингибируя секрецию КРГ. Эти петли отрицательной обратной связи приводят к существенному снижению уровня КС в крови после прекращения действия стрессорного фактора. Стресс подавляет экспрессию МР в гиппокампе, а затем снижает экспрессию ГР в гиппокампе, индуцируя гиперсекрецию КРГ и АВП и, в конце концов, гиперактивность ГГНО; *б* – рецепторы КС и нейроэндокринный стрессорный ответ [2, 6, 8, 12, 96, 105]. Разные фазы стресс-реакции, восстановления после стресса и адаптации связаны с различными паттернами секреции КС и активации МР и ГР (детали в тексте)

жи плазматической мембраны и обладающие на порядок более низким сродством к кортикостерону, чем ядерный вариант, участвующий в нейротропности. Соответственно, этот «мембранный рецептор» должен играть важную роль, когда уровни КС высоки, т.е. в начальной фазе стрессорного ответа. De Kloet et al. [2] показали, что в этой фазе КС способствуют возбудимости гиппокампа, усиливая эффект других стрессорных гормонов. Эти пермиссивные негеномные эффекты могут вносить вклад в быстрые поведенческие ответы и кодирование связанной со стрессом информации. Важно, что КС, как было показано, модулируют гиппокампальные синапсы. Дендритные шипики представляют собой постсинаптические структуры синапсов, необходимые для синаптической пластичности и когнитивной функции. Быстрые негеномные модуляции шипиков были описаны после аппликации кортикостерона (модель острого стресса в гиппокампе), и эти модуляции, по-видимому, опосредованы МР [13]. За быстрыми эффектами МР следуют более медленные, опосредованные ГР эффекты, которые облегчают подавление временно повышенной возбудимости, восстановление после стрессорного опыта и сохранение информации для будущего использования (контекстуализация, рационализация и сохранение опыта в памяти) [12] (рис. 1, б).

Эти последовательные фазы когнитивной деятельности зависят от синаптической метапластичности, регулируемой координированной активацией МР и ГР, включая использование корегуляторов и факторов для контекст-зависимой специфичности действия стероидов; они могут модулироваться генетическими факторами и (ранним) опытом. Интересно, что воспалительные ответы на повреждение (см. следующий раздел), по-видимому, управляются сходным образом сбалансированными процессами, опосредованными МР и ГР, включая иницирующие, завершающие и прайминговые механизмы, участвующие в стрессе-адаптации [12].

Таким образом, различия в распределении и аффинности ГР и МР, а также их участие как в быстрых негеномных («мембранные» рецепторы КС), так и в медленных, опосредованных генами эффектах на нейроны (внутриклеточные рецепторы КС), обеспечивают тонкую и хорошо отрегулированную ассоциацию природных (например, индуцированных стрессом) сдвигов уровня КС со сложным паттерном изменений нейронной активности, зависимой от времени и региона мозга, и, следовательно, с определенными поведенческими, в частности, когнитивными и эмоциональными паттернами. Эта система «один гормон/два рецептора» работает сба-

лансированно, модулируя широкий спектр активностей ЦНС.

МР играют ключевую роль в поддержании циркадианных ритмов АКТГ и кортизола путем модуляции высвобождения КРГ и аргинин-вазопрессина [14]. Они связываются как с альдостероном, так и с глюкокортикоидами, при этом сродство последних к МР выше, чем к тесно связанным с ними ГР. МР мозга имеют «2 лица», условно названные «Соль и Стресс». «Соль» имеет отношение к регуляции солевого аппетита и реципрокно к возбуждению, мотивации и вознаграждению через сеть альдостерон-чувствительных нейронов, экспрессирующих МР, с проекциями из ядра одиночного пути и циркумвентрикулярных органов, а «Стресс» относится к ядерным и мембранным рецепторам лимбической системы переднего мозга, которые работают, как переключатель в выборе оптимального пути преодоления стресса [15]. Вследствие минимального проникновения альдостерона через гемато-энцефалический барьер и отсутствия нейронального фермента 11 β -гидростероиддегидрогеназы (11HSD) типа 2 (внутриклеточный «привратник») МР в нейроне полностью заняты лигандом даже при низких физиологических уровнях КС и представляют собой ключевой фактор формирования высших когнитивных функций, таких как запоминание, обучение и настроение [16]. Активация лимбических МР способствует селективному вниманию, извлечению памяти и процессам оценки и при этом ассоциирована с эмоциональными проявлениями, такими как страх и агрессия. Соответственно, повышение концентрации КС активирует ГР в лимбических сетях переднего мозга, лежащих в основе исполнительных функций и сохранения памяти; эти эффекты ГР вносят вклад в баланс с МР-зависимыми эффектами на гомеостаз, возбудимость и поведенческую адаптацию [15]. Таким образом, к ключевым модуляторам функций МР относятся ГР, которые могут влиять на функционирование МР образованием гетеродимеров и дифференциальными геномными или негеномными ответами на экспрессию генов и активность ферментов 11HSD, определяющих доступность активных КС в клетке [17].

Результаты, полученные на линиях генетически модифицированных мышей, подтверждают важность ГР в регуляции ГГНО: нарушение активности ГР активирует, а повышенные уровни белка ГР ингибируют ГГНО. Генетическое снижение уровня белка ГР и инактивация гена ГР в мозге снижает тревожное поведение, что указывает на центральную роль ГР в эмоциональном поведении. У животных с мутациями

ГР изменены свойства нейронов поля СА1 гиппокампа и гиппокамп-зависимая эксплицитная память. Сравнение животных с мутациями МР и ГР свидетельствует о необходимости МР, но не ГР для поддержания гранулярных клеток зубчатой фассии [18]. Тем не менее, именно ГР считается основным медиатором стрессорного ответа процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и функциональной интеграции новорожденных нейронов гиппокампа. Экспрессия ГР непосредственно регулирует баланс возбуждения и торможения, ключевой для нормального нейрогенеза у взрослых. Видимо, именно дисбаланс возбуждающих и тормозных процессов лежит в основе aberrантной функциональной интеграции новорожденных нейронов, связанной с психическими и пароксизмальными заболеваниями мозга [19].

ГР кодируются геном *NR3C1*. Трансдукция сигнала КС включает несколько последовательных стадий, приводящих к трансактивации таргетного гена: связывание лиганда, транслокацию комплекса лиганда с активированным ГР в ядро, связывание ДНК, взаимодействие с ко-активатором и задействование функциональных транскрипционных механизмов. Каждая стадия может быть нарушена, и это приведет к изменению передачи сигнала КС. В частности, при синдроме глюкокортикоидной резистентности может быть снижен уровень функциональных ГР, сродство и связывание КС, нарушена транслокация ГР в ядро, снижено или отсутствовать связывание с ДНК и/или посттранскрипционные модификации ГР. К настоящему времени описано 26 мутаций гена *NR3C1* с потерей функции в контексте различных заболеваний, при этом клинические проявления в основном ассоциированы с гиперкортизолизмом без регуляторной петли отрицательной обратной связи на ГГНО. Некоторые полиморфизмы ГР (*ER22/23EK*, *GR-9β*) связаны с глюкокортикоидной резистентностью и с более близким к здоровому метаболическим профилем, в то время как другие связаны с гиперчувствительностью к КС (*N363S*, *BclI*) [20]. Недавно идентифицированы геномные локусы, на которых селективно связываются либо МР, либо ГР; показано, что в гиппокампе члены семейства транскрипционных факторов NeuroD специфически ассоциированы со связанной с МР ДНК. С использованием мышей со специфическим нокаутом МР в переднем мозге было показано, что NeuroD действует перmissive, усиливая опосредованную МР транскрипцию, и, видимо, работает именно этот механизм специфического связывания МР против ГР, а не конкуренция за связывание с ДНК [21].

Потенциал-чувствительные Ca^{2+} каналы гиппокампа относятся к наиболее важным мишеням КС. Занятость ГР лигандом поддерживает стабильную электрическую активность нейронов гиппокампа. Если уровни КС низкие, Ca^{2+} токи L-типа в клетках поля СА1 гиппокампа невелики, а когда КС растут, амплитуда Ca^{2+} токов L-типа увеличивается, и этот процесс требует связывания гомодимеров ГР с ДНК. Хроническая перегрузка Ca^{2+} может повышать уязвимость лимбических клеток к дополнительным провокациям, например, при эпилептических или ишемических эпизодах [22]. ГР способны существенно изменять количество митохондриальных транскриптов [23]. Регуляция митохондриальной транскрипции стрессом и КС может быть важной для многих чувствительных к стрессу тканей, включая мозг.

Целый ряд стрессоров, как физических, так и психологических, индуцирует эпигенетические модификации, которые позволяют объяснить, каким образом факторы внешней среды, которые не влияют на последовательность ДНК, оказывают такие существенные и продолжительные эффекты на физиологию и поведение. В гранулярных нейронах зубчатой фассии обнаружен новый быстрый негеномный механизм: КС через ГР способствуют проведению сигнала по протеинкиназному пути ERK-MAPK к нижележащим ядерным киназам MSK1 и Elk-1. Активация этого сигнального пути приводит к фосфорилированию серина10 (S10) и ацетилированию лизина14 (K14) в гистоне H3 (H3S10p-K14ac) с последующей индукцией ранних генов *c-Fos* и *Egr-1* [24, 25]. КС, высвобождающиеся в рамках стрессорного ответа и действующие через ГР, усиливают сигнал через путь ERK1/2/MSK1-Elk-1 и таким образом повышают влияние на эпигенетические механизмы и экспрессию генов. В контроле эпигенетических и транскрипционных ответов на психологический стресс важная роль принадлежит гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК) [24].

Таким образом, КС оказывают влияние на мозг через геномные механизмы, в которых участвуют как ГР, так и МР, которые непосредственно связываются с ДНК, а также через негеномные и эпигенетические механизмы. КС, как через геном, так и негеномно, действуют синергично с нейротрансмиттерами, нейротрофическими факторами и другими медиаторами стресса (рис. 2), определяя тем самым настоящие и будущие ответы организма на стрессогенное окружение.

Ключевая роль нейротрофических факторов, в первую очередь мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в нейропластичности

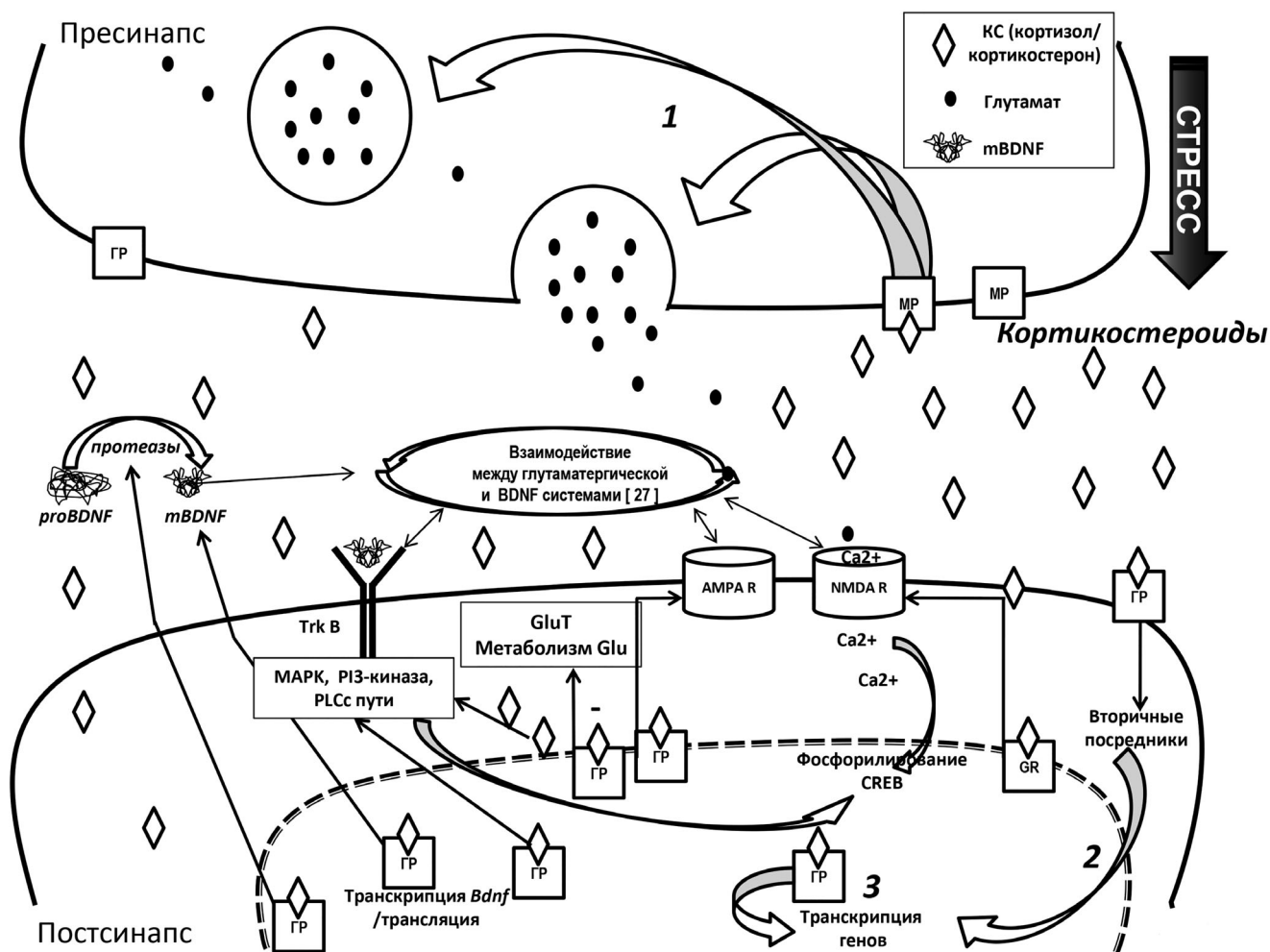


Рис. 2. Механизмы синаптических эффектов КС и взаимодействие с другими системами (глутаматергический синапс, как пример) [15, 27, 29, 31]. Связывание КС с рецепторами лежит в основе взаимодействия и координации КС/ГГНО со всеми основными системами, важными для нейрональной пластичности. КС связываются с разным сродством с МР и ГР, которые существуют в цитоплазматической/ядерной и мембраносвязанной формах и опосредуют, соответственно, отложенные и быстрые эффекты КС. Эти эффекты задействуют негеномные механизмы: (1) — опосредованы мембранными рецепторами, не прямые геномные механизмы (2) — опосредованы мембранными рецепторами и вторичными посредниками и геномные механизмы (3) — опосредованы цитоплазматическими рецепторами, которые поступают в ядро и действуют как факторы транскрипции. При реализации геномного механизма КС проникает через плазматическую мембрану, входит в цитозоль и связывается с ГР, тем самым индуцируя гомодимеризацию (комплекс КС–ГР). Быстрые эффекты КС включают усиление пресинаптического синтеза глутамата через пресинаптические мембранные МР; позже постсинаптические цитозольные ГР регулируют ионотропные рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDAR) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), усиливая их встраивание в постсинаптическую мембрану, а также метаболизм и транспорт глюкозы (Glu), снижая активность ее мембранных транспортеров (GluT). КС регулируют синтез, процессинг, траффик, секрецию и сигналинг мозгового нейротрофического фактора (BDNF) (детали в тексте). Множественные взаимодействия системы BDNF/TrkB с глутаматной системой (см. детали [27]) вместе с участием КС под контролем обеих систем позволяют сбалансировать и отрегулировать процессы, обеспечивающие нейропластичность

требует тонко настроенного взаимодействия со-существующих в ЦНС систем BDNF и КС. Сигнал КС опосредует регуляцию стрессорного ответа на поддержание гомеостаза, в то время как сигнал нейротрофинов играет принципиальную роль в росте нейронов и является ключевым для аксонального наведения и синаптической интеграции. В гиппокампе обнаружены высокая

экспрессия ГР, МР, а также BDNF и его рецептора, тропомиозин-зависимой киназы В (TrkB), что обеспечивает эффективное взаимодействие между системами [26]. Продолжительные эффекты стресса (включая ранний стресс) на КС и сигнальные пути нейротрофинов проявляются в уязвимых для стресса регионах гиппокампа. Недавно мы проанализировали многочисленные

взаимодействия между системами BDNF и глутамата [27], а теперь обсудим, как функционирование BDNF/TrkB координируется при помощи КС в глутаматных синапсах. На самом деле, синергизм между сигналами TrkB и ГР является ключевым фактором, определяющим ответ клетки на стресс [28]. КС изменяют экспрессию и сигнал BDNF (рис. 2). Поскольку BDNF, необходимый для реализации нейропластичности, способствует выживанию клеток, усиливает нейрогенез в гиппокампе и клеточную возбудимость, было предположено, что специфические отрицательные эффекты КС могут быть опосредованы снижением экспрессии и сигнала BDNF. Suri и Vaidya суммировали данные о влиянии КС на систему BDNF в гиппокампе на различных уровнях, от хорошо документированных вызванных КС изменений в мРНК BDNF до результатов исследований сигнальной трансдукции через рецепторы BDNF [29].

Изменения уровней BDNF жизненно важны. Противодействуя неблагоприятным эффектам избыточной сигнальной трансдукции КС, индуцированной стрессом, нарушения системы BDNF, фактора сопротивляемости, вовлечены в психопатологию, вызванную хроническим стрессом [30]. Хронический иммобилизационный стресс приводит к повышению экспрессии мРНК и белка BDNF в некоторых областях мозга, например, в базальной латеральной амигдале, но снижает экспрессию в других регионах, например, в области CA3 гиппокампа, при этом плотность дендритных шипиков возрастает или снижается вместе с подобными изменениями BDNF [31]. Ввиду мощного влияния BDNF на рост дендритных шипиков эти наблюдения позволяют предположить, что фундаментальная причина направления и степени изменения плотности дендритных шипиков в определенном отделе мозга при стрессе — это локальное изменение уровня BDNF, наиболее вероятно, за счет вызванного стрессом высвобождения КС, которые поступают в нейрон и изменяют экспрессию гена *BDNF*. Различия в распределении ГР и МР и нижележащих (downstream) систем могут лежать в основе противоположных эффектов на экспрессию гена *BDNF*. Другая возможность регуляции — эпигенетический контроль транскрипции BDNF (различия в степени метилирования и ацетилирования) в разных частях мозга после стресса [31]. Важно, что позитивные эффекты активации ГР на консолидацию памяти критически требуют вовлечения пути BDNF. Finsterwald et al. [32] предложили гипотезу о том, что умеренный стресс способствует формированию прочной долговременной памяти, поскольку активация ГР гиппокампа

после обучения сопряжена с усилением связанного с ростом и выживанием пути BDNF/CREB (cAMP response element-binding protein), который, как известно, является общим механизмом, необходимым для формирования долговременной памяти.

Все вышесказанное относится в основном к глутаматергическим синапсам, которые, как было предположено 30 лет назад, тесно связаны с КС и повреждением гиппокампа [33]. В настоящее время показаны многочисленные эффекты стресса на возбуждающую трансмиссию и синаптическую пластичность в гиппокампе, а также критическая роль взаимодействия стресса и глутаматергических нейронов гиппокампа в когнитивных и эмоциональных последствиях авersive стимулов. Накапливается все больше свидетельств того, что острый и хронический стресс через высвобождение КС вызывает изменения глутаматергической нейротрансмиссии в гиппокампе и префронтальной коре, влияя, таким образом, на ключевые аспекты когнитивного процессинга [34]. Дисфункцию глутаматергической трансмиссии считают центральной в связанных со стрессом психических заболеваниях. Как и система BDNF, возбуждающий нейромедиатор глутамат вовлечен, преимущественно, в феномены клеточной и синаптической пластичности, а также в феномен памяти. Связи между двумя системами многочисленны и обеспечивают взаимную регуляцию глутаматергической системы и системы BDNF. Имеющиеся данные позволяют предположить, что именно сложная и хорошо скоординированная природа этих связей обеспечивает оптимальную синаптическую и клеточную пластичность нормального мозга. Обе системы связаны с патогенезом депрессии, и нарушение прочных и хорошо сбалансированных связей между ними приводит к неблагоприятным изменениям нейронной пластичности, лежащим в основе депрессивных расстройств и других психических заболеваний [34]. Недавно были раскрыты механизмы, опосредующие влияние стресса и КС на глутаматную трансмиссию, включая эффекты на высвобождение глутамата, глутаматные рецепторы, клиренс и метаболизм глутамата (см. обзор [34]). Во влиянии стресса на возбуждающие синапсы вовлечен сложный комплекс нейрогормонов и нейромедиаторов, среди которых КС играют ключевую роль. Chaoulloff и Gros [35] проанализировали тонические и базовые эффекты КС на гиппокампальную возбуждающую трансмиссию, перемещение и экспрессию глутаматных рецепторов и синаптическую пластичность, уделяя особое внимание их временному характеру (быстрые и преходящие эффекты с после-

дующими медленными и долго сохраняющимися геномными эффектами). Многие эффекты КС на глутаматергическую систему опосредованы их связыванием с цитозольными МР и ГР, их последующей транслокацией в ядро и регуляцией транскрипции целевых генов, а быстрые эффекты реализуются через мембранные рецепторы КС (рис. 2). Этот важнейший «регуляторный треугольник», объединяющий ГГНО/КС/рецепторы КС, систему BDNF и глутаматергическую систему, представляет собой сердцевину сложной многоуровневой регуляции сигнальных и метаболических процессов в гиппокампе, лежащих в основе способности организма адаптироваться к вызовам существования и поддерживать равновесие нейропластичности, нарушение которого приводит к различным церебральным патологиям.

КС, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ГИППОКАМП

Все нейродегенеративные заболевания действительно зависят от нейровоспаления.

Давид Перлмуттер

Более 20 лет назад было установлено, что провоспалительные цитокины, высвобождаемые активированными вспомогательными иммунными клетками, оказывают сильный эффект на мозг, включая активацию ГГНО, повышение температуры и поведенческую депрессию. Эти эффекты опосредованы цитокинами, которые синтезируются и высвобождаются в мозге в ответ на цитокины, высвобождаемые на периферии. КС обладают мощным регуляторным действием на синтез цитокинов активированными макрофагами и моноцитами; КС также регулируют синтез и действие цитокинов в мозге, и это имеет важные функциональные следствия [36]. Все больше данных свидетельствуют, что индуцированные стрессом цитокины мозга важны для этиологии практически всех патологий мозга, и что усиленное воспаление и гиперактивность ГГНО часто связаны, хотя молекулярные механизмы этой связи до конца не ясны.

КС уже давно рассматривались как противовоспалительные и протекторные агенты из-за их способности ингибировать экспрессию генов провоспалительных медиаторов и других потенциально пагубных молекул. Тем не менее исследования последних лет обнаружили ситуации, в которых эти гормоны могут действовать как провоспалительные агенты, в зависимости от их дозы, периода экспозиции и анализируемых

структуры/органа. В гиппокампе избыток КС может стимулировать провоспалительные гены [37]. Принимая во внимание, что большие дозы кортизола обладают провоспалительным действием, ситуация представляется достаточно сложной [38] (рис. 3). Феноменологически избыточная аккумуляция КС в мозге представляется тесно связанной с провоспалительными событиями, и такая связь обнаружена в различных моделях депрессии на грызунах [39]. Стресс вызывает секрецию цитокинов, а цитокины могут вызывать гормональные изменения, сходные с таковыми после стресса. Продолжительный стрессорный ответ и избыточная продукция цитокинов нарушают нейронную пластичность и повышают активность ГГНО, сенситизируя ее ответ на цитокины и стресс. Стрессовая ситуация и индуцированное высвобождение КРГ вызывают в мозге провоспалительный ответ, характеризующийся комплексным высвобождением различных медиаторов воспаления, участвующих во множественных взаимодействиях между нейроэндокринной и нейроиммунной системами, включая цитокины, простаноиды, оксид азота (NO) и факторы транскрипции [40].

Катехоламины и КС играют критическую роль в регуляции цитокинов мозга после стресса. Нейроэндокринные ответы на психологические стрессоры влияют на быструю и длительную регуляцию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 в гиппокампе, гипоталамусе и префронтальной коре; эта регуляция изменяется во времени при повторных стрессах (см. обзор [41]). Центральные катехоламины индуцируют секрецию ИЛ-1 β из микроглии, при этом ИЛ-1 β является ключевым фактором для дальнейшей активации микроглии и привлечения в мозг моноцитов. Как правило, повышенные КС ингибируют продукцию цитокинов в мозге за счет подавления норадренергических нейронов голубого пятна и ингибирования сигнального пути NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Однако при повторных стрессах КС и периферические катехоламины способствуют воспалительным ответам на будущие стимулы, инициируя выход моноцитов из костного мозга, подавляя ингибиторные рецепторы на микроглии и праймируя нейроиммунные воспалительные ответы, опосредованные периферическими моноцитами и макрофагами [42] (рис. 3).

Гиппокамп селективно чувствителен к нейровоспалению, и это может быть одной из важных причин вовлеченности этой структуры в патогенез многих психических и неврологических заболеваний (см. обзор [4]). Стрессорные факторы вызывают зависимые от времени и стресс-

продолжительную активацию ГГНО при иммунном ответе [11].

Предполагается, что КС индуцируют синтез и высвобождение из микроглии белка HMGB1 (high mobility group box-1), эндогенного сигнала опасности или алармина, который передает сигнал через TLR2/TLR4, таким образом осуществляя прайминг NLRP3 инфламмасомы. Когда уровни КС достигают критического порога, они могут функционировать как алармин, индуцируя HMGB1 и подготавливая врожденную иммунную систему организма (прайминг NLRP3 инфламмасомы) для последующих иммунных изменений; это дает значительное преимущество в выживании за счет усиления центрального ответа врожденной иммунной системы и «болезненного поведения» (sickness response) на иммунные вызовы [46].

В мозге стресс повышает как уровень КС, так и норадреналина, и оба гормона влияют на геномные и сигнальные каскады, ответственные за модуляцию прочности памяти. Глия — одна из основных мишеней для индуцированных стрессом изменений, а астроциты, микроглия и олигодендроциты вносят свой уникальный вклад в обучение и память. Все 3 типа глии экспрессируют рецепторы КС и норадреналина и поэтому являются непосредственными мишенями действия стрессорных гормонов. Становится понятным, что воспалительные цитокины и иммуномодуляторные молекулы, высвобождаемые глией при стрессе, могут поддерживать многие поведенческие эффекты острого и хронического стресса [47]. Микроглия, основной тип иммунных клеток в ЦНС, играет ключевую физиологическую роль в поддержании гомеостаза, в первую очередь в ответе на стресс и опосредует синаптическую пластичность, обучение и память. Считают, что многие из этих эффектов запускаются стрессорными сигнальными молекулами, прежде всего КС. Большинство исследований показало, что стресс вызывает значимое структурное ремоделирование микроглии и может усиливать высвобождение из микроглии провоспалительных медиаторов [39]. КС усиливают рамификацию микроглии гиппокампа и могут модулировать возрастные изменения ее морфологии [48]. Вызванные стрессом изменения микроглии не являются эпифеноменом, но имеют значение для поведения; микроглия непосредственно регулирует определенные аспекты когнитивной функции и эмоций. Поскольку нейровоспаление рассматривается как ключевой механизм повреждения нервных клеток и нейродегенерации, уточнение молекулярных механизмов, осуществляемого КС и его рецепторами контроля нейровоспаления, имеет пер-

востепенное значение для предупреждения церебральных патологий.

КС, КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ И ГИППОКАМП

У меня не Альцгеймер. У меня парт-таймер.

Глен Кэмпбелл

Несколько десятилетий назад при исследовании изображения мозга человека с использованием МРТ было показано, что гиппокамп, наиболее пластичная и уязвимая структура и мишень КС, в различных условиях подвергается селективной атрофии, в т.ч. при синдроме Кушинга, посттравматическом стрессорном расстройстве, рецидивирующей депрессии, нормальном старении, предшествующем депрессии, и при болезни Альцгеймера (БА). Сморщивание гиппокампа обычно сопровождается нарушениями декларативной, эпизодической, пространственной и контекстуальной памяти, и изменения гиппокампа, как считают, являются нейронным субстратом для когнитивных изменений, связанных с различными патологиями [49]. Можно считать доказанной причинно-следственную связь между продолжительным стрессом, повышенными уровнями КС и когнитивными/психическими расстройствами, при этом появляется все больше подтверждений связей между хроническим стрессом/КС и нейродегенеративными заболеваниями, такими как БА и болезнь Паркинсона [50, 51].

Пациенты с БА, болезнями Паркинсона и Гентингтона имеют хронически повышенный уровень кортизола, что указывает на изменения контроля ГГНО. В экспериментальных моделях этих заболеваний хронический стресс или введенные КС усугубляют как клинические симптомы, так и нейродегенеративные процессы [52]. В клинических исследованиях показано, что при БА повышенный кортизол ассоциирован с худшим уровнем общего когнитивного функционирования, а также с нарушенными в большей степени эпизодической памятью, исполнительной функцией, языком, пространственной памятью, скоростью переработки информации и социальной когницией [53]. Сходным образом хронически повышенный кортикостерон или введение КС вызывают аномальное поведение (депрессивноподобное, тревожное) у животных. Более того, у когнитивно здоровых людей повышенный уровень кортизола ассоциирован с повышенным риском когнитивного снижения и БА, а у пациентов с деменцией и мягким когнитивным снижением (MCI) уров-

ни кортизола в цереброспинальной жидкости выше, чем у когнитивно здоровых контролей (см. обзор [53]). Повышенный уровень кортизола в цереброспинальной жидкости может быть ассоциирован также с быстрым когнитивным снижением при МСІ.

Холинергические нейроны базального переднего мозга, которые, как считается, опосредуют когнитивные функции, вовлечены в этиологию стресса, когнитивного старения, БА и других нейродегенеративных заболеваний. Эти нейроны участвуют в стрессорном ответе и когнитивной и имеют проекции в различных областях неокортекса и лимбических структур, включая гиппокамп, первичную мишень КС, связанную как с когнитивной функцией, так и с ответом ГГНО. Между КС/МР/ГР и холинергической системой существует связь, важная для объяснения холинергической нейродегенерации в базальном переднем мозге в условиях индуцированного стрессом ускоренного когнитивного снижения и БА [54].

Несомненно, высокий уровень кортизола стимулирует различные сигнальные механизмы, потенциально участвующие в нейродегенерации. КС могут оказывать нейротоксические эффекты на гиппокамп, способствуя окислительному стрессу и токсичности амилоидного β -пептида (А β). БА, наиболее частая форма деменции, характеризуется патологической аккумуляцией в нейронах гиппокампа и префронтальной коры двух белков, А β и гиперфосфорилированных форм связанного с микротрубочками тау-белка. А β , пептид, высвобождаемый синапсами в физиологических условиях, патологически аккумулируется в структурах мозга, вовлеченных в механизмы памяти, и представляет собой «токсический признак» БА. Олигомерная форма А β , как полагают, влияет на синаптическую функцию. Все больше данных о том, что ГР участвует в генерации олигомерного А β , указывающих на прочное функциональное взаимодействие между ГР и А β в возбуждающих синапсах [55]. Несмотря на то, что в клинических исследованиях до сих пор не доказана прямая причинно-следственная связь между КС и патогенезом БА, данные доклинических исследований показывают, что повышенные уровни КС ускоряют образование А β в животных моделях БА, стимулируя амилоидогенный путь и одновременно снижая клиренс А β через транскрипционные механизмы, в которые вовлечен ГР. При этом эффекты стресса на фосфорилирование тау-белка, видимо, в основном опосредованы рецептором КРГ (CRFR1) и не зависят от вызванного стрессом повышения КС [51].

Хронический стресс — фактор риска, модулирующий функцию микроглии, которая связана с аккумуляцией А β , тау-патологией, нейродегенерацией и потерей синапсов при БА, хотя может играть и благоприятную роль, в частности в элиминации А β фагоцитозом [56]. Другие возможные механизмы, лежащие в основе участия избытка КС в БА, включают их взаимодействие с воспалительными медиаторами, нейротрансмиттерами и факторами роста.

Факты о том, что нарушения ГГНО ассоциированы с нарушениями памяти, а гиперкортизолемиа — с атрофией гиппокампа, подтверждены многочисленными исследованиями, однако последние данные указывают на более сложную картину функционирования и патологии ГГНО в приобретении, извлечении и консолидации памяти. Эти данные включают: существование «инвертированной U-образной связи» между стимуляцией ГР мозга и презентацией памяти; неодинаковые ответы различных областей гиппокампа на стимуляцию КС; потенциальную обратимость атрофии гиппокампа в некоторых условиях, хотя до сих пор неясно, является такая атрофия причиной или следствием этих патологических условий [57].

Важно иметь в виду, что в зубчатой фасции гиппокампа в течение всей жизни поддерживается образование новых нейронов. «Взрослый» нейрогенез тесно связан с функциями гиппокампа, в том числе обучением, памятью, регуляцией тревожности и механизмом обратной связи стрессорного ответа. Изменения нейрогенеза участвуют в развитии болезней мозга, в первую очередь психических и нейродегенеративных. Стресс влияет на все процессы гиппокампального нейрогенеза, включая образование, миграцию и выживание новых нейронов, и КС вовлечены в индуцированные стрессом нарушения нейрогенеза у взрослых. Считается, что КС оказывают отрицательный эффект на пролиферацию как эмбриональных, так и взрослых нейронных стволовых клеток и предшественников, что связано с патофизиологией заболеваний мозга, таких как болезни депрессивного и аутистического спектра, а также нарушениями обучения и памяти [58, 59]. Но это довольно односторонний взгляд, поскольку в зависимости от типа и силы стресса, а также стресс-реактивности организма, повышение уровня КС может усиливать нейрогенез в зубчатой фасции, хотя в других ситуациях подавляет его. Эффекты острого и умеренного стресса на «взрослый» нейрогенез обычно непродолжительны и бывают быстро преодолены, однако следствием действия хронического и более тяжелого стресса может быть длительное снижение нейрогенеза [60]. В этих

обстоятельствах факторы, которые создают буфер против подавляющего влияния повышенных КС, остаются неясными и подлежат исследованию [61]. Есть данные о прямых и не прямых эффектах КС на пролиферацию нейральных стволовых клеток и предшественников и «взрослый» нейрогенез; сформулирована гипотеза о том, что ритмы и осцилляции КС в процессе активности ГГНО могут быть критичными для нормального нейрогенеза в гиппокампе [59].

Именно чувствительностью гиппокампа к стрессу объясняют негативное влияние стресса и стрессорных гормонов на когнитивные функции человека и животных. Однако за последние 20 лет получены новые данные, которые показывают, что стресс оказывает влияние на целый ряд мнемонических корковых и подкорковых структур мозга, а не только на гиппокамп [62], но обсуждение этих данных выходит за пределы тематики данной статьи. В любом случае, большинство эффектов КС на мозг осуществляется через МР и ГР, включая сложные и часто противоположные действия на структуры мозга, вовлеченные в различные когнитивные функции.

КС, ДЕПРЕССИЯ, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ГИППОКАМП

Если бы мне пришлось определить большую депрессию в одном предложении, я бы описал ее как требующее сильного внешнего стимула генетическое/нейрохимическое расстройство, типичным проявлением которого является неспособность любоваться закатом.

Роберт М. Запольский

Лимбическая дисфункция и нарушение регуляции ГГНО — ключевые черты аффективных расстройств. Депрессия является лидирующей причиной инвалидизации в мире, однако биологические и молекулярные механизмы, лежащие в ее основе, остаются не до конца понятными. Стресс, фактор, predisposing к развитию депрессии, приводит к активации ГГНО и высвобождению КС. Кроме депрессии, одно-временные изменения стрессорного ответа и иммунитета считают факторами целого ряда связанных со стрессом нейропсихических заболеваний, в том числе тревожных и посттравматических стрессорных расстройств.

Гиперактивность ГГНО, один из фундаментальных биологических механизмов большой депрессии, является следствием ослабления ингибирования по типу обратной связи КС-зави-

симого снижения сигнала ГГНО и повышенной секреции КРГ из паравентрикулярного ядра и негипоталамических нейронов, в то время как гиппокамп в норме ингибирует вызванную стрессом активацию ГГНО [63] (рис. 1, а). Все большее число исследований указывает на аномальное функционирование МР и ГР, как на решающий компонент патофизиологии депрессии. При хроническом стресс-индуцированном ингибировании системой обратной связи уровня цитозольных ГР в гиппокампе и префронтальной коре, структурах, глубоко вовлеченных в патогенез депрессии, существенно изменяются [40]. Длительные нарушения паттерна высвобождения КС и реактивности их рецепторов приводят к структурным и функциональным изменениям нейронов, которые могут вносить вклад в проявление психопатологии [64].

Депрессия часто встречается при инфекционных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, в то же время у больных депрессией нарушена иммунная функция [65]. Вначале считали, что гиперкортизолемиа вызывает подавление иммунной функции, но сейчас очевидно, что хронический стресс и депрессия вызывают гипоактивность ГР в иммунных клетках и лимбических областях мозга. В настоящее время считают, что депрессия ассоциирована с активацией некоторых звеньев клеточного иммунитета, что приводит к гиперсекреции провоспалительных цитокинов и гиперактивности ГГНО, и такая иммунная активация вызывает «стресс-подобные» изменения поведения и нейрохимические сдвиги [66]. Усиленное воспаление и гиперактивность ГГНО — два признака большой депрессии часто ассоциированы: считается, что развитие депрессии связано с нарушением аллостазиса и воспалительной активацией иммунной системы. Это приводит к хроническому повышению уровней КС и провоспалительных цитокинов, индуцируя аллостатическую нагрузку и последовательно нейродегенерацию, необратимые когнитивные нарушения и перманентную неспособность [67]. Повышенная чувствительность к воспалительным и аутоиммунным заболеваниям при депрессии связана с нарушениями активности ГГНО, которые могут быть связаны с гипокортизолизмом или глюкокортикоидной резистентностью вследствие нарушения локальных факторов, влияющих на доступность и функцию КС, включая ГР [68].

Как воспаление, так и стрессорная активация ГГНО — нормальные компоненты стрессорного ответа, но если стресс и гиперкортизолемиа продолжительны, периферические макрофаги активируются, как и центральная микро-

глия, вследствие чего нейронные сети повреждаются, и их функция нарушается (рис. 3) [69]. Поскольку между эндокринной системой, иммунной системой и ЦНС существуют многочисленные взаимосвязи, активация воспалительного ответа может влиять на нейроэндокринные процессы и наоборот.

Физические, психологические и комбинированные стресс-факторы вызывают провоспалительный ответ в мозге и других системах, характеризующихся комплексным высвобождением ряда медиаторов воспаления. Провоспалительные цитокины, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , вовлечены в этиологию клинической депрессии и тревожных расстройств. КС ингибируют (через ГР), а катехоламины стимулируют (через β -адренергические рецепторы) образование ИЛ-1 β [40]. Воспалительные цитокины вовлечены в депрессию за счет их действия на 3 основных пути в мозге: нейроэндокринного, истощения нейромедиаторов и процесса нейропрогрессии. За счет нарушения регуляции ГГНО цитокины напрямую вызывают гиперкортизолемию активацией ГГНО и опосредованно, за счет изменения чувствительности ГР к кортизолу, что приводит к его гиперсекреции (рис. 3). Цитокины способствуют истощению центрального серотонина, снижая его синтез и повышая обратный захват. Они также могут вызывать истощение нейротрофических факторов, в первую очередь BDNF, который играет нейропротекторную и, следовательно, антидепрессивную роль. Цитокины активируют клеточные каскады, вызывающие эксайтотоксичность и апоптоз и ингибируют нейрогенез в гиппокампе [70].

Важно отметить, что депрессия коморбидна многим другим состояниям, сопровождающимся нейродегенерацией. Простое представление, что КС индуцируют нейродегенерацию, не достаточно точно; скорее повышенные уровни цитокинов, особенно в ситуации глюкокортикоидной резистентности, являются основными факторами патогенеза, а хронические воспалительные изменения в этой ситуации могут представлять собой общий фактор, определяющий повышенную уязвимость пациентов с депрессией к последующему развитию нейродегенеративных изменений [65]. Пациенты с депрессией демонстрируют все кардинальные черты воспаления, включая повышенный уровень циркулирующих индукторов воспаления, активированные сенсоры и медиаторы воспаления, воздействующие на все ткани. Провоспалительные цитокины модулируют настроение и когницию, снижая уровни моноаминов, активируя нейроэндокринные ответы, способствуя эксайтотоксичности (повышенные уровни глутамата), активи-

руя триптофан-кинурениновый путь, приводящий к синтезу нейротоксичного агониста NMDA-рецептора хинолиновой кислоты и 3-гидроксикинуренина. Тем самым они усиливают окислительный стресс, способствующий нейродегенерации и нарушению пластичности мозга [69]. Считают, что формируется порочный круг, тесно сплетающийся между собой нейропсихические заболевания и воспаление, которые усиливают друг друга внутри одного двунаправленного цикла. Депрессия облегчает воспалительные реакции, а воспаление стимулирует депрессию и другие нейропсихические заболевания. Потенциальными триггерами хронического воспаления являются изменения нейроэндокринной регуляции, метаболизма, диета/микробиота и негативный поведенческий опыт, включая ранний [71]. Сложность механизмов, лежащих в основе депрессии, затрудняет создание общей концепции ее патогенеза, а современные теории о гиперсекреции КС и серотонинергической дисфункции не дают достаточных объяснений о природе этого заболевания. Поскольку воспалительные и нейродегенеративные процессы играют важную роль в депрессии, усиленная нейродегенерация при депрессии может, по крайней мере, частично, быть причиной воспалительных процессов, что и послужило основой для новой гипотезы, которая, по сути, является продолжением цитокиновой гипотезы. Постулируется, что внешние, в т.ч. психосоциальные стрессоры и внутренние стрессоры, в т.ч. органические воспалительные нарушения или состояния, могут вызывать депрессию, способствуя развитию воспалительных процессов в мозге [72].

ГР гиппокампа и ГГНО тесно связаны с провоспалительными цитокинами и нейровоспалением. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов и функциональная резистентность ГР, наиболее широко исследованные факторы патофизиологии депрессии, образуют порочный круг (рис. 3), в котором хроническое нейровоспаление ингибирует функцию ГР, что, в свою очередь, повышает активность провоспалительных цитокинов и усиливает хроническое нейровоспаление. С другой стороны, нейровоспаление вызывает дисбаланс между окислительным стрессом и антиоксидантными системами, которые также связаны с депрессией. Цитокины и ГР — важные факторы депрессии, однако они являются принципиальными компонентами сложной системы воспалительных и эндокринных взаимодействий, а не играют независимые роли [73, 74].

Хронический стресс в ранний период жизни и у взрослых снижает экспрессию ГР, в частнос-

ти, через эпигенетические механизмы и усиливает экспрессию ко-шаперона гена *FKBP5*, который ограничивает активность ГР, лимитируя транслокацию рецепторного комплекса в ядро. Другой механизм изменения реактивности ГР — это состояние фосфорилирования рецептора, которое регулирует активацию, субклеточную локализацию и транскрипционную активность. Фосфорилирование ГР представляет собой важный механизм взаимодействия между трансдукцией нейротрофического сигнала и ГР-зависимой транскрипцией, объединяющих два важных фактора психических заболеваний. Одним из нижележащих относительно ГР генов, который может принимать участие в связанных со стрессом изменениях, является ген сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемой киназы 1 (*SGK1*); ее экспрессия существенно возрастает после хронического стресса у грызунов, а также в крови нелеченных пациентов с депрессией. Повышение активности *SGK1* в итоге может снижать нейрогенез в гиппокампе и участвовать в структурных аномалиях, отмеченных у пациентов с депрессией [75]. Стресс динамически регулирует сети ко-экспрессии ГР-зависимых основных генов риска большой депрессии, а изменения в структуре корреляций функциональных генетических вариантов, составляющих отвечающую на КС ко-экспрессионную сеть, возможно, вносят вклад в риск заболеваний, связанных с ранней детской травмой. Часть генетических вариантов может быть связана с риском депрессии за счет изменения на сетевом уровне эффектов раннего и взрослого социального опыта на образование и структуру нейронных сетей [76].

Аллостатическая перегрузка, которая может иметь место при хроническом стрессе, способна изменять ГГНО путем эпигенетических модификаций генов в гиппокампе, гипоталамусе и других отвечающих на стресс регионах мозга [77]. Эпигенетические процессы могут играть важную роль в этиологии стресс-зависимых психических заболеваний, таких как большое депрессивное и тревожные расстройства. Психологические стрессогенные события оказывают долговременное влияние на поведение путем изменения функционирования гиппокампа за счет глутаматергических и вызванных КС изменений в эпигенетической регуляции транскрипции генов, которые модулируются локальными ГАМКергическими интернейронами и лимбическими афферентными входами [24].

Влияние КС на гиппокамп-зависимые процессы обучения и памяти не подлежит сомнению, хотя, согласно данным последних исследований, представление о том, что индуциро-

ванная КС гибель клеток гиппокампа полностью ответственна за соответствующие когнитивные и эмоциональные дефициты, справедливо лишь частично [78]. Важную роль в аффективных расстройствах, в частности депрессии, играет нейрогенез. Специфическая субпопуляция нейронов гиппокампа, гранулярные клетки зубчатой фасции, постоянно функционирующей нейрогенной ниши, более чувствительна к избытку КС, хотя механизмы этой уникальной уязвимости до сих пор не ясны. Таким образом, КС через МР и ГР влияют не только на гибель клеток, но и на их рождение и дифференцировку, при этом занятость МР необходима для их выживания. На модели хронического непредсказуемого стресса было показано, что МР-зависимый нейрогенез тесно связан с тревого-подобным поведением [79]. В то время как избыточная занятость ГР лигандом в отсутствие активации МР может вызывать гибель нейронов, дополнительная занятость МР обычно приводит к менее тяжелым и потенциально обратимым последствиям, ограничивающимся атрофией дендритов и потерей синаптических контактов. Причиной снижения объема гиппокампа при депрессии может быть, опосредованное ГР, существенное повреждение зубчатой фасции [80].

ДЕПРЕССИЯ, ДЕМЕНЦИЯ И ПОВРЕЖДЕННЫЙ ГИППОКАМП: КОНСТРУКЦИЯ «ДВА В ОДНОМ»

Мне показалось, что в какой-то момент это было как будто у меня два заболевания, одно — болезнь Альцгеймера, а второе — знание о том, что у меня болезнь Альцгеймера.

Терри Пратчетт

Депрессия тесно связана с когнитивными нарушениями и нейродегенерацией, а потеря нейронов является общей чертой большой депрессии и деменции. Клиницисты рассматривают депрессию, как продром и компонент БА; она может также быть триггером начинающейся БА [81]. Обсуждается, что либо существует общее патологическое событие, лежащее в основе и большой депрессии и БА, либо депрессия может сенситизировать мозг ко второму событию («hit»), которое и запускает БА. Депрессия может ускорять старение мозга за счет изменения метилирования ДНК, повышения уровня кортизола, но снижения дигидроэпиандростерона, и таким образом увеличивает риск БА. Обнаруженные до настоящего момента гены-предикторы БА (например, *APOEε4*) не являются факто-

рами риска депрессии, а гены, вовлеченные в депрессию (например, *SLC6A4*), не являются факторами риска БА, поэтому общая генетическая предрасположенность представляется маловероятной [82]. Система КС нарушена и при БА, и при депрессии; КС оказывают значимое нейродегенеративное действие на гиппокамп, область раннего отложения Аβ, а редкие генетические варианты ферментов, регулирующих КС (например, *11HSD*), предрасполагают к БА. КС влияют на нейрогенез и пластичность в гиппокампе и, следовательно, ухудшают эпизодическую память, основной симптом БА, и эмоциональный статус, основной симптом депрессии.

Гиппокамп взрослого мозга содержит стволовые клетки и нейрональные предшественники, которые в течение всей жизни сохраняют способность самообновления и дифференцировки в различные клеточные линии, такие как нейроны, астроциты и олигодендроциты. Важно, что эти клетки вносят существенный вклад в вышеупомянутые функции гиппокампа, в то время как разные стрессоры и КС влияют на пролиферацию, дифференцировку и судьбу этих клеток [83]. Нарушения КС при депрессии ингибируют нейрогенез, однако вклад сниженного нейрогенеза в БА до сих пор обсуждается. Тем не менее, как КС, так и цитокины снижают уровень BDNF, вовлеченного в гиппокампальный нейрогенез, депрессию и деменцию, и это укрепляет мнение о том, что депрессия с нарушениями КС может быть фактором риска БА.

Хроническое воспаление, центральное звено в патогенезе большой депрессии, может predispose пациентов с депрессией к последующим нейродегенеративным изменениям. В настоящее время имеются клинические данные о том, что депрессия — это частый предшественник БА и может быть ранним проявлением деменции до появления явных когнитивных симптомов [81]. Цитокины, включая ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α, повышаются в крови в некоторых случаях депрессии, а повышенные цитокины — это известный фактор риска БА, при этом как цитокины, так и КС потенциально оказывают провоспалительное действие в мозге [81, 82]. Предполагается, что прогрессирование от депрессии к деменции может быть результатом активации макрофагов в крови и микроглии в мозге, сопровождающейся высвобождением провоспалительных цитокинов. Эти цитокины стимулируют каскад воспалительных изменений (повышение простагландина E2, оксида азота и дополнительных провоспалительных цитокинов) и гиперсекрецию кортизола. Последний ингибирует синтез белка, за счет этого снижая синтез нейротрофических факторов и предотвращая репа-

рацию поврежденных нейронных сетей. Нейротоксические конечные продукты триптофан-кинуринового пути, в частности, хинолиновая кислота, аккумулируются в астроцитах и нейронах как при депрессии, так и при деменции. Таким образом, усиленная нейродегенерация, сниженные нейропротекция и нейрорепарация являются общими патологическими признаками большой депрессии и деменции, и это позволяет объяснить, почему депрессия часто является прелюдией к деменции [84].

Все эти данные и их интерпретация связаны с поиском общих звеньев в молекулярных механизмах деменции и депрессии, а также возможных связей между нарушениями КС и хроническим воспалением с изменениями структуры мозга, которые могли бы запустить нейродегенеративные изменения, ассоциированные с БА и деменциями другого типа, а также с большой депрессией. В целом правильные, эти рассуждения не содержат основного важного утверждения: структура гиппокампа определяет вовлечение этого региона мозга как в эмоциональное поведение, так и в когнитивную функцию. Гиппокамп — не гомогенная область мозга, и именно его сложное устройство лежит в основе важной роли и функциональной плеiotропности гиппокампа. Говоря проще, несложная парадигма «когнитивная функция контролируется дорсальным (задним) гиппокампом, а эмоции контролируются вентральным (передним) гиппокампом» приписывает когнитивные расстройства/деменцию в основном дорсальному, а развитие эмоциональных нарушений, включая депрессивное поведение, по крайней мере на начальном этапе, ассоциировано с вентральным гиппокампом (см. обзор [4]). Иными словами, в здоровом мозге гиппокамп работает, как система «два в одном», контролируя когницию и эмоции, поэтому повреждение гиппокампа может стать основой и для когнитивных, и для эмоциональных расстройств. Этот простой взгляд может быть базисом как для понимания коморбидности депрессии и деменции, так и для исследования причинно-следственных связей между двумя патологиями и механизмов их ассоциации. Гипотеза, которую мы предложили ранее [4], является логическим продолжением такого взгляда: механизмы нарушенного стрессорного ответа (включая взаимодействие высвобождаемых КС с гиппокампальными рецепторами и последующие воспалительные события) участвуют в дистантном повреждении гиппокампа, лежащем в основе отсроченной деменции и депрессии, индуцированных фокальным поражением мозга (например, инсультом или черепно-мозговой травмой).

АНОМАЛЬНЫЙ СТРЕССОРНЫЙ ОТВЕТ И ПЕРИОДЫ СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ФОКАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА

Стресс — это не состояние души...
он измеряем и опасен.

Роберт М. Запольский

Наше видение зависимых от КС механизмов, лежащих в основе когнитивных и эмоциональных расстройств после фокального повреждения мозга, подтверждается клиническими данными. Результаты продолжающегося исследования TABASCO (Tel-Aviv Brain Acute Stroke Cohort) заслуживают детального обсуждения в связи с нашей концепцией [4]. TABASCO — проспективное когортное исследование, в которое последовательно набираются пациенты с первым умеренным инсультом. Его дизайн был разработан, чтобы оценить ассоциации между демографическими, психологическими, воспалительными, биохимическими, нейроиммунными и генетическими маркерами, измеренными в острой фазе и в последующем долгосрочном периоде [85]. Несмотря на то, что инсульт является основной причиной когнитивных нарушений и деменции, механизмы этих постинсультных осложнений в полной мере не ясны.

В исследовании TABASCO объем гиперинтенсивности белого вещества и объем серого вещества были независимо ассоциированы с когнитивными нарушениями, в то время как новое детектированное ишемическое поражение не было маркером когнитивного нарушения и риска постинсультного когнитивного нарушения [86]. Неясно почему пациенты со сходными радиологически инфарктами могут иметь различные клинические проявления — от полного исчезновения симптомов до серьезных неврологических последствий [87]. Независимо от объема поражения, повышенный воспалительный ответ был связан с более тяжелым течением заболевания [87]. Пациенты с небольшим или умеренным инсультом и предсуществующими повреждениями белого вещества более уязвимы к развитию когнитивных нарушений, независимо от их новых ишемических поражений [88]. Все вышеуказанное подтверждает наше представление о том, что когнитивные нарушения в будущем могут быть ассоциированы с дистантным повреждением гиппокампа, которое не обязательно сильно зависит от тяжести первичного поражения мозга, но скорее связано с индивидуальным ответом ГГНО пациента. Пациенты с более высокой концентрацией кортизола в волосах (очевидно, отражающей более интенсив-

ное высвобождение кортизола в течение длительного периода) были более подвержены когнитивному снижению после острого инсульта или транзиторной ишемической атаки [89]. Можно было бы предположить, что предыдущий уровень стресса и есть наиболее важный фактор, однако результаты следующей работы показали, что высокий вечерний уровень кортизола в слюне после инсульта позволяет предсказать худший когнитивный исход, который, очевидно, имеет отношение к нарушенной активности ГГНО [90]. Эти данные подтверждают важность индивидуальных особенностей функционирования ГГНО для развития постинсультных когнитивных нарушений.

Постинсультная депрессия (PSD) — наиболее частое психическое нарушение после инсульта, которое независимо коррелирует с негативным клиническим исходом. Идентификация специфических биомаркеров была бы полезна для повышения чувствительности диагностики PSD и раскрытия патофизиологических механизмов заболевания. В соответствии с данными проведенного недавно мета-анализа, выявлены следующие кандидаты для разделения пациентов с PSD и пациентов после инсульта без депрессии: гиперкортизолемиа и сниженный ответ кортизола при пробуждении, повышенные ранние маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, ферритин, неоптерин и глутамат), провоспалительные цитокины в сыворотке крови (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, интерферон- γ), а также сниженные провоспалительные/противовоспалительные соотношения (ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ИЛ-10, ИЛ-6/ИЛ-10, ИЛ-18/ИЛ-10, интерферон- γ /ИЛ-10); концентрация BDNF в сыворотке крови; генотипы BDNF met/met; повышенный статус метилирования промотора BDNF [84]. Важно, что симптомы депрессии после инсульта или транзиторной ишемической атаки повышают риск развития когнитивного и функционального снижения в двухлетнем периоде [91]. В ситуации, когда гиппокамп хронически перегружен КС, он может быть праймирован или даже поврежден перед фокальным поражением мозга. Исследование TABASCO показало предсказательную ценность средней диффузивности гиппокампа; предположительно эти изменения предшествуют и вносят вклад в волюметрические изменения и сдвиги коннективности в гиппокампе и потенциально могут быть использованы, как маркер для ранней идентификации пациентов с риском развития когнитивных нарушений или деменции [92]. Все эти данные подтверждают значение функционирования ГГНО у конкретного пациента в развитии опо-

средованных повреждением гиппокампа постинсультных когнитивных и эмоциональных расстройств.

Хроническая стресс-индуцированная активация ГГНО имеет много вариантов (хроническая базальная гиперсекреция, сенситизированный стрессорный ответ и даже истощение надпочечников), а ее проявление зависит от таких факторов, как хроничность, интенсивность, частота и модальность стресса. Важно, что индивидуальный ответ на острый или хронический стресс зависит от множества факторов, включая генетические, ранний жизненный опыт, внешние условия, пол и возраст. Контекст, в котором действует стрессор, определяет, будет ли индивидуальный ответ на острый или хронический стресс адаптивным или дезадаптивным (патологическим) [93]. Вызванная стрессом избыточная секреция КС является ос-

новным фактором, обуславливающим дистантное повреждение гиппокампа, которое лежит в основе постинсультных и посттравматических когнитивных и депрессивных расстройств. После фокального поражения мозга развиваются две разные последовательности событий. Первая связана непосредственно с фокальным повреждением ткани мозга, а вторая ассоциирована со стрессом и последующей активацией ГГНО, избыточной секрецией КС и стимуляцией гиппокампальных ГР и МР, вызывающих дистантные функциональные и структурные изменения в гиппокампе (нейровоспаление, нарушения нейрогенеза и синаптической пластичности, нейродегенерацию и т.д.) [4].

Почему дисфункция ГГНО и аномальный стрессорный ответ так важны в пред- и пост-инсультном периодах (рис. 4, а)? Потенциальный, предшествующий инсульту стресс, связанный с

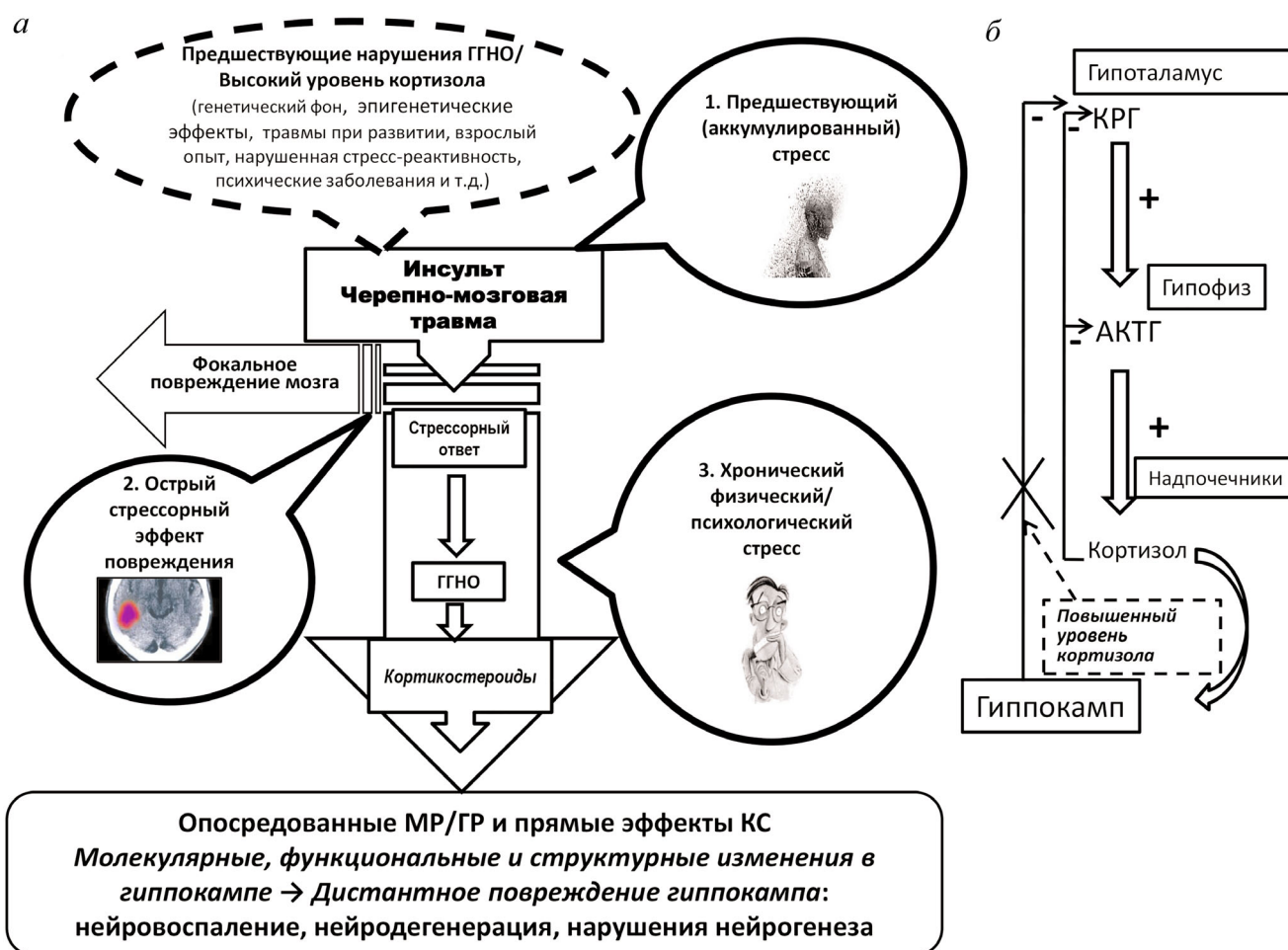


Рис. 4. Периодизация стрессорной нагрузки после фокальных поражений мозга и дистантное повреждение гиппокампа. *а* – Фазы потенциальных стрессорных нагрузок до и после фокального поражения мозга (детали в тексте); *б* – порочный круг дисфункции ГГНО – важная причина атрофии гиппокампа (детали в тексте).

С цветным вариантом рис. 4 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

продолжительными периодами повышения уровня кортизола, может запускать сигнальные и метаболические изменения в гиппокампе, которые могут усугубиться в последующие стрессорные периоды. Предшествующая кортизолная нагрузка может быть легко отслежена по его уровню в волосах [94]. Фокальное поражение мозга, стрессогенный фактор, индуцирует повышение КС, усиливающее сигнализацию через ГР и МР. Последующий период лечения и восстановления следует рассматривать, как время хронического физического и психологического стресса, в частности, вызванного осознанием пациентом своего болезненного состояния. С учетом возможного предшествующего нарушения функции ГГНО и высокого уровня кортизола, ассоциированного с аномальной стресс-реактивностью, психическим заболеванием, генетическим фоном, эти множественные хронические стрессорные факторы влияют на пациента с фокальным поражением мозга (в первую очередь инсультом или травмой), потенциально индуцируя или последовательно усугубляя дистантное повреждение гиппокампа. В норме гипоталамический КРГ активирует высвобождение АКТГ из гипофиза и последующую секрецию КС надпочечниками, при этом кортизол ингибирует свою собственную секрецию через механизм отрицательной обратной связи (рис. 1). Когда уровень кортизола хронически повышен и функция гиппокампа изменена, гиппокамп-зависимое замедление ГГНО нарушено [53], и уровень кортизола продолжает нарастать, вызывая дальнейшее повреждение гиппокампа. Порочный круг дисфункции ГГНО, лежащий в основе атрофии гиппокампа, представлен на рис. 4, б.

ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА ПОСЛЕ ФОКАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА: ЕСТЬ ЛИ ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕДОТВРАТИТЬ?

Подход победителя: наверно, это трудно, но возможно.

Подход лузера: наверно, это возможно, но слишком трудно.

Уильям Джеймс

Мы обсудили механизмы вызванного КС дистантного повреждения гиппокампа, а также причины когнитивных и эмоциональных расстройств, вызванных этим повреждением. Следующий принципиальный вопрос — как предотвратить или купировать эти последствия. Конечно, некоторые важные звенья этих патогенетических механизмов остаются неясными и

требуют экспериментального исследования, однако несколько подходов, вытекающих из известных механизмов, представляются понятными, и ряд потенциальных специфических мишеней для лечения можно обозначить (рис. 5).

Одновременная оценка нервных, эндокринных и иммунных биомаркеров с использованием современных неинвазивных методов широко обсуждается [68] и важна для понимания функционирования ГГНО, участия воспаления и нейротрофических факторов. Это может помочь оценить риск последующего развития когнитивных и депрессивных расстройств. Кортизол в волосах рассматривается как перспективный маркер изменений активности ГГНО, вызванных стрессом, соматическими и психическими заболеваниями. Например, у пациенток с большой депрессией уровень кортизола в волосах был существенно ниже, а в сыворотке крови выше, чем в контрольной группе. Снижение кортизола в волосах у этих пациенток указывает на сниженную функцию ГГНО за предшествующий месяц [94]. Таким образом, оценка «аккумулированного» и системного уровня КС дает информацию о дисфункции ГГНО. Определение концентрации хемокинов и их рецепторов является важным показателем активации иммунной и нейроэндокринной систем. Активность этих систем отражает тяжесть заболевания и дает важную информацию об эффективности лечения антидепрессантами [67].

Важнейшим принципом оценки ГГНО и механизмов стрессорного ответа должно быть применение умеренной провокации. В нашем предыдущем исследовании показано, что пациентки с большой депрессией демонстрировали повышенную активность ГГНО, а также повышенные уровни ИЛ-6 и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в крови [95]. В этой группе обнаружено вызванное стрессом повышение уровней глюкозы и ФНО- α , отсутствовавшее в контрольной группе (в качестве стресса использовали короткий умеренный когнитивный тест). Эти данные подтвердили нарушение стресс-реактивности при большой депрессии и свидетельствовали о том, что при депрессии реакция простых метаболических и провоспалительных показателей на умеренную стрессогенную нагрузку может быть показательной. Понимание механизмов взаимодействия между КС и BDNF перспективно для идентификации потенциальных терапевтических мишеней [29]. BDNF сыворотки — стресс-чувствительный показатель, который существенно повышается после стресса, а затем снижается до восстановления исходного уровня. Linzet et al. [30] обнаружили антагонистические взаимоотношения между BDNF

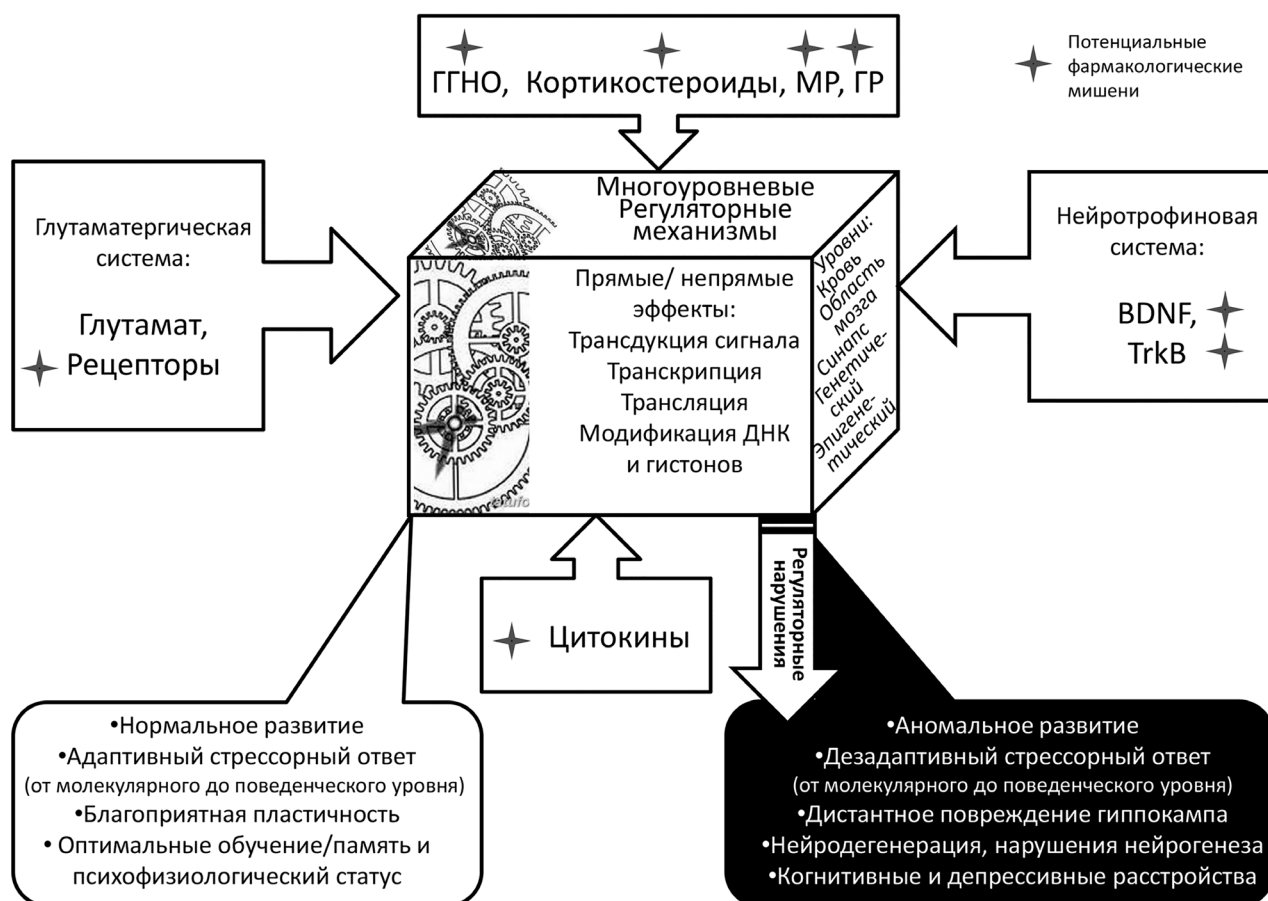


Рис. 5. «Магический ящик» механизмов многоуровневого стрессорного ответа. Адекватный пластичный ответ мозга на каждом уровне определяется взаимодействием между основными системами, ГГНО/КС, глутаматергической, нейротрофиновой и цитокиновой, а также их тонко настроенной взаимной регуляцией. В нормальных условиях влияние естественного стресса на любое звено вызывает благоприятные ко-регуляторные изменения других процессов, стимулируя многоуровневые адаптивные изменения. Если стрессорный фактор избыточно сильный и вызванную им «поломку» механизма не удастся с легкостью компенсировать адаптивными изменениями, механизм начинает неправильно функционировать, вызывая патологические изменения, в том числе молекулярные события, приводящие к дисфункции клеток мозга и, в конце концов, к нарушениям поведения, которые являются отличительной особенностью неврологических и психических заболеваний. Звездочками отмечены потенциальные фармакологические мишени для предотвращения или лечения аномального функционирования системы

и кортизолом; более высокие пики BDNF после психосоциального стресса были ассоциированы с более резким восстановлением кортизола, а величина стрессорного ответа кортизола была связана с более крутым восстановлением BDNF после стресса. Важно, что ответ мозга на стресс зависит от индивидуального генетического фона и его взаимодействия с событиями, происшедшими в жизни индивидуума [96]. Например, на кортизол и эмоциональность/когницию влияют гаплотипы гена МР на базе rs5522 и rs2070951. Гаплотип МР 1 (GA) модулирует эффекты (ранних) стрессоров и репродуктивного цикла. Гаплотип МР 2 (CA) способствует функциональному варианту, который защищает женщин от депрессии за счет ассоциации с оптимистическим, устойчивым фенотипом [97].

Полногеномный скрининг гиппокампа на гены, экспрессия которых зависит от КС, позволяет определить потенциальные мишени для препаратов, поддерживающих репаративные возможности, имеющиеся в больном мозге [5].

Другим подходом может быть использование известной ассоциации между депрессией и когнитивными нарушениями. Tene et al. [91] предположили, что скрининг депрессии у пациентов, переживших инсульт или транзиторные ишемические атаки, является инструментом для идентификации пациентов, которые наиболее вероятно будут иметь более тяжелый когнитивный и функциональный исход. Панель специфических биомаркеров может быть полезна в качестве параклинической основы для диагностики постинсультной депрессии и выяснения

различных аспектов ее многофакторного патогенеза, оптимизации терапевтических мероприятий и оценки эффективности лечения [84]. К сожалению, до сих пор проводится недостаточно обширных, тщательных и полноценных продолжительных исследований для более четкой идентификации подтипов депрессии, которые могут быть главным предиктором последующего когнитивного снижения. Это бы позволило применить специфическую терапию в период критических эпизодов этих подтипов и сократить риск когнитивных последствий [82].

Таким образом, *первый вывод* состоит в том, что мы достаточно легко можем оценивать дисфункцию ГГНО и индивидуальную стресс-реактивность пациента, используя тестовую стрессорную провокацию, и это практический подход к оценке риска дистантного повреждения гиппокампа и потенциального развития постинсультных или посттравматических когнитивных и депрессивных расстройств.

Гиперактивность ГГНО может присутствовать при хронических заболеваниях, влияя на эндокринную, сердечно-сосудистую и нервную систему (деменция, депрессия), особенно при коморбидных состояниях. Спектр молекул, способных взаимодействовать с различными уровнями ГГНО, экспоненциально растет, они имеют мишени на разных уровнях, от супрагипоталамических до пострецепторных механизмов, и включают агенты, действующие на супрахиазматическое ядро, рецептор CRH-R1, стероидогенез в надпочечниках, ГР и периферические/центральные ферменты 11HSD типа 1. Эта область исследования быстро развивается с целью продвижения терапевтических стратегий для борьбы с гиперактивностью ГГНО и снижения бремени связанных со стрессом заболеваний [98]. Согласно данным многочисленных исследований, дисфункция рецепторов КС вовлечена в патогенез аффективных расстройств. Ряд контрольных испытаний еще предстоит провести, однако уже есть подтверждения клинически благоприятных эффектов при использовании снижающих КС препаратов или антагонистов рецепторов КС у определенных пациентов с депрессией. Методами генной инженерии получены мыши со специфическими изменениями индивидуальных генов, участвующих в проведении сигнала рецепторами КС и регуляции стрессорных гормонов. Идентификация и детальное описание этих молекулярных путей, в конце концов, должно привести к развитию новых нейрофармакологических стратегий [99].

Фармакологические инструменты для модуляции МР и ГР, а также снижения уровней КС доступны (хотя, в основном для эксперимен-

тальных исследований), и это внушает оптимизм. Очевидно, что трансляция экспериментальных результатов и проведение соответствующих клинических исследований приблизит нас к окончательной цели — предупреждению депрессии и деменции после фокального поражения мозга. Антиглюкокортикоидные агенты в определенных условиях обладают терапевтическим потенциалом, например, при заболеваниях, характеризующихся ранними повреждениями гиппокампа и нарушениями памяти, как МСІ, БА и другие типы деменции [97].

Первый антагонист МР, спиронолактон, был разработан более 60 лет назад для лечения первичного альдостеронизма и патологического отека. С тех пор знание о функциях МР развивалось вместе с клиническими подтверждениями терапевтической значимости антагонистов МР для предотвращения нежелательной активации МР [100]. Между разработкой первого и второго, МР-селективного, поколения антагонистов МР прошло ~40 лет [101]. Еще через 20 лет появилось третье поколение антагонистов, однако до сих пор большое число различных типов клеток, экспрессирующих МР, и их разнообразные клеточно-специфичные действия, а также уникальные сложные взаимодействия МР на молекулярном уровне не были учтены. Обсуждается разработка четвертого поколения селективных антагонистов МР, а также специфических агонистов МР с учетом структурных особенностей ткани и лиганд-специфичной активации МР [101].

Введение антагонистов МР в стандартную терапию сердечной недостаточности, заболеваний почек, метаболического синдрома и диабета постепенно возрастает вслед за клиническими испытаниями, которые демонстрируют очевидные преимущества этих препаратов. Кроме блокирования пагубных эффектов МР в сердце, сосудах и почках, антагонисты МР действуют на МР в регуляторных гемодинамических центрах мозга, снижая избыточные симпатические влияния, высвобождение вазопрессина, аномальное функционирование барорецепторов и уровни циркулирующих и тканевых провоспалительных цитокинов. Тем не менее рассматривая потенциальное применение антагонистов МР, нужно иметь в виду, что МР вовлечены в когнитивные функции и память [101]. Опосредованная МР трансдукция сигнала в мозге считается протекторным фактором при развитии психопатологии, в частности, аффективных расстройств. Поэтому активация МР может быть средством для облегчения депрессии и когнитивной дисфункции. Соответственно, было показано, что агонист МР, флудрокор-

тизон, увеличивает эффективность антидепрессантов и улучшает память и исполнительные функции у молодых пациентов с депрессией. КС координируют через МР сети, определяющие индивидуальное преодоление стресса, и это дополняется эффектами с участием более низкоаффинных ГР, вовлеченных в последующее формирование адаптации к стрессу. При регуляции соотношения МР/ГР именно МР является важнейшим фактором, способствующим устойчивости [97].

Низкоаффинные ГР, широко экспрессированные в организме, активируются только при возрастании уровня КС (при циркадианных максимумах и ответе на стресс). ГР модулируют функционирование и выживание нейронов через геномные и негеномные механизмы, и их транскрипционная регуляторная активность тесно связана с секреторными паттернами КС [52]. Генетические и средовые факторы могут нарушить функцию ГР [68]. Недавно показано, что КС—ГР могут оказывать нейротрофическое действие; для потенциального использования ГР, как мишени любой терапевтической стратегии, при нейродегенеративных заболеваниях нужно знать конкретные модификации как в ГГНО, так и в активности ГР и найти пути использования их протекторных свойств [52]. В экспериментах на грызунах мифепристон (RU 486), антагонист ГР, благоприятно влиял на чувствительность к хроническому стрессу [102]. Интересно, что проведение сигнала ГР в интернейронах специфически значимо для самок, что может быть важным для направленной на ГР гендер-специфичной терапии связанных со стрессом аффективных состояний [103].

В настоящее время в российской клинической практике широко используются минимум 2 антагониста рецепторов КС. Оба обладают широкой специфичностью в отношении различных стероидных рецепторов, и ни один из них не используется для лечения когнитивных и аффективных расстройств. Спиринолактон, синтетический 17-спинолактоновый КС с калий-сберегающей, диуретической, антигипертензивной и антианδροгенной активностями конкурентно ингибирует МР. Мифепристон — антагонист ГР и прогестероновых рецепторов. Важно, что эти антагонисты рецепторов КС безопасны при лечении различных патологий в клинике. Поэтому *второй вывод* состоит в том, что лиганды рецепторов КС доступны, и некоторые из них доказали свою безопасность в клинике (хотя и используются по показаниям, не связанным с когнитивными и аффективными расстройствами). Доступные соединения можно исследовать в соответствующих экспериментах,

а затем в клинике. Новые соединения, которые будут разработаны, должны быть более специфичными в отношении определенных рецепторов КС и тканеспецифичными.

Понимание роли иммунной системы и воспаления у пациентов с большой депрессией или когнитивным дефицитом необходимо для разработки эффективных средств, направленных на процессы воспаления, для снижения симптоматики пациента и коморбидности. Поскольку большинство антидепрессантов оказывают специфические противовоспалительные эффекты, восстановление сниженного за счет воспалительных процессов нейрогенеза может быть непосредственно связано с эффективностью лечения антидепрессантами [72].

Альтернативным подходом к предотвращению стрессорного повреждения гиппокампа может быть анализ известных свойств препаратов, которые используют в клинике по иным показаниям; целесообразно найти препараты с желаемыми свойствами и исследовать их потенциал. Например, имеется целый ряд препаратов, которые позиционируются как адаптогены для стабилизации физиологических процессов и поддержания гомеостаза. Адаптогенная концепция в фармакологии требует дополнительных клинических и доклинических исследований, и поэтому не принята в строгой современной терминологии, тем не менее ряд препаратов, разрешенных в клинике, обладает подтвержденными адаптогенными свойствами. В частности, препараты, содержащие нейропептиды, например, церебролизин, плейотропны и оказывают адаптогенные эффекты на молекулярном уровне [104]. Оптимальным представляется проведение мета-анализа адаптогенных свойств препаратов, используемых для лечения поражений мозга (в частности, после инсульта и травмы), найти наиболее перспективные из них и экспериментально исследовать их влияние на ГГНО при действии различных стрессорных факторов. Поэтому *третий вывод* состоит в предположении, что какие-либо из многочисленных препаратов с адаптогенными свойствами и уже используемые в клинике, могут обладать потенциалом для нормализации ГГНО и других механизмов стрессорного ответа. Большинство эффективных препаратов можно обнаружить скринингом в эксперименте и верифицировать в доклинических и клинических исследованиях.

В данной области еще много вопросов, которые нужно выяснить, и новое понимание проблемы дает возможность по-новому взглянуть на патофизиологию и потенциально новые средства для терапии связанных со стрессом когнитивных и психических расстройств. В частнос-

ти, более глубокое понимание действия КС могло бы привести к более рациональной стратегии лечения таких заболеваний [105]. Эпиграфом к этой главе выбраны слова Уильяма Джеймса, выдающегося мыслителя конца 19 века, «отца американской психологии». Давайте следовать подходу победителя: наверно, трудно предотвратить отложенные опосредованные гиппокампом расстройства после повреждения мозга, но это возможно на основании известных нам механизмов и тех механизмов, которые еще будут открыты в ближайшем будущем. *Ключевой вывод* — утверждение о том, что нужно проводить поиск потенциальных средств, предотвращающих дистантное повреждение гиппокампа после фокального поражения мозга, а также развитие отложенных когнитивных и эмоциональных нарушений. Перспективы такого поиска выглядят весьма оптимистично.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Здоровье начинается
с понимания болезни.

Испанская пословица

Поскольку дисфункция гиппокампа после фокального поражения мозга тесно связана с развитием когнитивных нарушений, включая деменцию и коморбидную депрессию, важно понимать конкретные механизмы дистантного повреждения гиппокампа. Имеющиеся данные указывают на наличие общих факторов, лежащих в основе этого феномена, которые не зависят строго от природы и локализации первичного повреждения.

Дистантное повреждение гиппокампа, связанное с первичным поражением других областей мозга, описано много лет назад (см. обзор [4]), однако до сих пор не было предложено рациональной концепции для объяснения селективной уязвимости гиппокампа в этих ситуациях. Недавно мы предложили новый взгляд, который способствует объяснению, почему гиппокамп так избирательно чувствителен к повреждению такого типа [4]. Мы предположили, что этот феномен может быть опосредован относительно высокой уязвимостью к нейровоспалению, связанной с нарушением локального метаболизма и сигнальной функции КС. Мы рассмотрели, по крайней мере, две различные линии событий после фокального повреждения мозга (инсульта или травмы): первая связана с прямым первичным поражением ткани мозга, а вторая — с опосредованными ГГНО событиями стрессорного ответа, в первую очередь избыточ-

ным высвобождением КС, активацией ГГНО и гиппокампальных рецепторов КС. Иными словами, мы предположили, что дистантное повреждение гиппокампа и последующие когнитивные/аффективные расстройства после различных поражений мозга являются не прямым последствием первичного поражения, а в значительной степени результатом стрессорной нагрузки и взаимодействием КС со специфическими рецепторами в гиппокампе. Это дистантное повреждение ассоциировано с деменцией и депрессией, развивающимися после фокального поражения. Очевидно, что индивидуальная стрессреактивность и есть ключевой фактор, определяющий риск развития патологических событий. В этой работе мы постарались: а) построить основу для более глубокого понимания системы многоуровневого взаимодействия и взаимозависимых механизмов опосредованного гиппокампом стрессорного ответа; б) описать возможные причины и природу нарушения регуляции этой сложной системы; в) показать, как нарушение функционирования этой системы влияет на деятельность гиппокампа и как оно влияет на когнитивный и эмоциональный статус человека; г) предположить, какие патогенетически обоснованные подходы могут быть использованы для предотвращения или репарации такой дисфункции гиппокампа. «Магический ящик» регуляции стрессорного ответа (рис. 5) содержит многочисленные механизмы, интегрирующие множество систем (ГГНО/КС/рецепторы КС, нейротрофины и их рецепторы, воспалительные механизмы, нейромедиаторы и их рецепторы и многие другие) на различных уровнях, и это, если система разбалансирована, осложняет превентивные/терапевтические мероприятия, поскольку ключевая мишень не всегда очевидна. Однако тонкая взаиморегуляция систем и оперативные механизмы нейропластичности [106] дают надежду, что починка одного ключевого звена может помочь отремонтировать всю машину.

Финансирование. Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 18-00-00125) (стресс, депрессия) и Программой президиума Российской академии наук «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций (дистантное повреждение гиппокампа)».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- McEwen, B.S. (1996) Gonadal and adrenal steroids regulate neurochemical and structural plasticity of the hippocampus via cellular mechanisms involving NMDA receptors, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **16**, 103–116.
- De Kloet, E.R., Han, F., and Meijer, O.C. (2008) From the stalk to down under about brain glucocorticoid receptors, stress and development, *Neurochem. Res.*, **33**, 637–642.
- Uchoa, E.T., Aguilera, G., Herman, J.P., Fiedler, J.L., Deak, T., and de Sousa, M.B. (2014) Novel aspects of glucocorticoid actions, *J. Neuroendocrinol.*, **26**, 557–572.
- Gulyaeva, N.V. (2019) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage, *Neurochem. Res.*, **44**, 1306–1322.
- De Kloet, E.R. (2000) Stress in the brain, *Eur. J. Pharmacol.*, **405**, 187–198.
- De Kloet, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., and Joëls, M. (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, *Endocr. Rev.*, **19**, 269–301.
- Meijer, O.C., Buurstedde, J.C., and Schaaf, M.J.M. (2019) Corticosteroid receptors in the brain: transcriptional mechanisms for specificity and context-dependent effects, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **39**, 539–549.
- Joëls, M. (2018) Corticosteroids and the brain, *J. Endocrinol.*, **238**, R121–R130.
- Groeneweg, F.L., Karst, H., de Kloet, E.R., and Joëls, M. (2011) Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response, *J. Endocrinol.*, **209**, 153–167.
- Nishi, M., and Kawata, M. (2006) Brain corticosteroid receptor dynamics and trafficking: implications from live cell imaging, *Neuroscientist*, **12**, 119–133.
- De Kloet, E.R., Oitzl, M.S., and Schöbitz, B. (1994) Cytokines and the brain corticosteroid receptor balance: relevance to pathophysiology of neuroendocrine-immune communication, *Psychoneuroendocrinology*, **19**, 121–134.
- De Kloet, E.R., Meijer, O.C., de Nicola, A.F., de Rijk, R.H., and Joëls, M. (2018) Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation, *Front. Neuroendocrinol.*, **49**, 124–145.
- Murakami, G., Hojo, Y., Kato, A., Komatsuzaki, Y., Horie, S., Soma, M., Kim, J., and Kawato, S. (2018) Rapid nongenomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: androgen, oestrogen and corticosteroid, *J. Neuroendocrinol.*, **30**, doi: 10.1111/jne.12561.
- Giordano, R., Pellegrino, M., Picu, A., Bonelli, L., Balbo, M., Berardelli, R., Lanfranco, F., Ghigo, E., and Arvat, E. (2006) Neuroregulation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in humans: effects of GABA-, mineralocorticoid-, and GH-Secretagogue-receptor modulation, *Sci. World J.*, **6**, 1–11.
- Joëls, M., and de Kloet, E.R. (2017) 30 Years of the mineralocorticoid receptor: the brain mineralocorticoid receptor: a saga in three episodes, *J. Endocrinol.*, **234**, T49–T66.
- Le Menuet, D., and Lombès, M. (2014) The neuronal mineralocorticoid receptor: from cell survival to neurogenesis, *Steroids*, **91**, 11–19.
- Odermatt, A., and Kratschmar, D.V. (2012) Tissue-specific modulation of mineralocorticoid receptor function by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: an overview, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **350**, 168–186.
- Kellendonk, C., Gass, P., Kretz, O., Schütz, G., and Tronche, F. (2002) Corticosteroid receptors in the brain: gene targeting studies, *Brain Res. Bull.*, **57**, 73–83.
- Saaltink, D.J., and Vreugdenhil, E. (2014) Stress, glucocorticoid receptors, and adult neurogenesis: a balance between excitation and inhibition? *Cell. Mol. Life Sci.*, **71**, 2499–2515.
- Vitellius, G., Trabado, S., Bouligand, J., Delemer, B., and Lombès, M. (2018) Pathophysiology of glucocorticoid signaling, *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **79**, 98–106.
- Van Weert, L.T.C.M., Buurstedde, J.C., Sips, H.C.M., Mol, I.M., Puri, T., Damsteegt, R., Roozendaal, B., Sarabdjitsingh, R.A., and Meijer, O.C. (2019) Mechanistic insights in NeuroD potentiation of mineralocorticoid receptor signaling, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, doi: 10.3390/ijms20071575.
- Joëls, M., and Karst, H. (2012) Corticosteroid effects on calcium signaling in limbic neurons, *Cell. Calcium*, **51**, 277–283.
- Lapp, H.E., Bartlett, A.A., and Hunter, R.G. (2019) Stress and glucocorticoid receptor regulation of mitochondrial gene expression, *J. Mol. Endocrinol.*, **62**, R121–R128.
- Reul, J.M. (2014) Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways, *Front. Psychiatry*, **5**, 5.
- Mifsud, K.R., Gutiérrez-Mecinas, M., Trollope, A.F., Collins, A., Saunderson, E.A., and Reul, J.M. (2011) Epigenetic mechanisms in stress and adaptation, *Brain Behav. Immun.*, **25**, 1305–1315.
- Bennett, M.R., and Lagopoulos, J. (2014) Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression, *Prog. Neurobiol.*, **112**, 80–99.
- Gulyaeva, N.V. (2017) Interplay between Brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 301–307.
- Leal, G., Bramham, C.R., and Duarte, C.B. (2017) BDNF and hippocampal synaptic plasticity, *Vitam. Horm.*, **104**, 153–195.
- Suri, D., and Vaidya, V.A. (2013) Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity, *Neuroscience*, **239**, 196–213.
- Linz, R., Puhlmann, L.M.C., Apostolou, F., Mantzou, E., Papassotiropoulos, I., Chrousos, G.P., Engert, V., and Singer, T. (2019) Acute psychosocial stress increases serum BDNF levels: an antagonistic relation to cortisol but no group differences after mental training, *Neuropsychopharmacology*, doi: 10.1038/s41386-019-0391-y.
- Daskalakis, N.P., De Kloet, E.R., Yehuda, R., Malaspina, D., and Kranz, T.M. (2015) Early life stress effects on glucocorticoid-BDNF interplay in the hippocampus, *Front. Mol. Neurosci.*, **8**, 68.
- Finsterwald, C., and Alberini C.M. (2014) Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies, *Neurobiol. Learn. Mem.*, **112**, 17–29.
- Sapolsky, R.M. (1990) Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse, *Prog. Brain Res.*, **86**, 13–23.
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B.S., and Sanacora, G. (2011) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission, *Nat. Rev. Neurosci.*, **13**, 22–37.
- Chaouloff, F., and Groc, L. (2011) Temporal modulation of hippocampal excitatory transmission by corticosteroids and stress, *Front. Neuroendocrinol.*, **32**, 25–42.
- Goujon, E., Layé, S., Parnet, P., and Dantzer, R. (1997) Regulation of cytokine gene expression in the central nervous system by glucocorticoids: mechanisms and functional consequences, *Psychoneuroendocrinology*, **22**, Suppl. 1, S75–S80.

37. Duque, Ede A., and Munhoz, C.D. (2016) The pro-inflammatory effects of glucocorticoids in the brain, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **7**, 78.
38. Pariante, C.M. (2017) Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **27**, 554–559.
39. Walker, F.R., Nilsson, M., and Jones, K. (2013) Acute and chronic stress-induced disturbances of microglial plasticity, phenotype and function, *Curr. Drug Targets*, **14**, 1262–1276.
40. Gądek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., and Bugajski, J. (2013) Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems, *Pharmacol. Rep.*, **65**, 1655–1662.
41. Johnson, J.D., Barnard, D.F., Kulp, A.C., and Mehta, D.M. (2019) Neuroendocrine regulation of brain cytokines after psychological stress, *J. Endocr. Soc.*, **3**, 1302–1320.
42. Deak, T., Quinn, M., Cidlowski, J.A., Victoria, N.C., Murphy A.Z., and Sheridan, J.F. (2015) Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for pharmacotherapy of stress-related disease, *Stress*, **18**, 367–380.
43. Bekkbat, M., Rowson, S.A., and Neigh, G.N. (2017) Checks and balances: the glucocorticoid receptor and NFκB in good times and bad, *Front. Neuroendocrinol.*, **46**, 15–31.
44. De Kloet, E.R., and Joëls, M. (2017) Brain mineralocorticoid receptor function in control of salt balance and stress-adaptation, *Physiol. Behav.*, **178**, 13–20.
45. Brocca, M.E., Pietranera, L., de Kloet, E.R., and De Nicola, A.F. (2019) Mineralocorticoid receptors, neuroinflammation and hypertensive encephalopathy, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **39**, 483–492.
46. Frank, M.G., Weber, M.D., Watkins, L.R., and Maier, S.F. (2015) Stress sounds the alarm: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming, *Brain Behav. Immun.*, **48**, 1–7.
47. Pearson-Leary, J., Osborne, D.M., and McNay, E.C. (2016) Role of glia in stress-induced enhancement and impairment of memory, *Front. Integr. Neurosci.*, **9**, 63.
48. Van Oost, L., Bielefeld, P., Fitzsimons, C.P., de Vries, H.E., and Schouten, M. (2018) Glucocorticoid-mediated modulation of morphological changes associated with aging in microglia, *Aging Cell*, **17**, e12790.
49. McEwen, B.S. (1997) Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus, *Mol. Psychiatry*, **2**, 255–262.
50. Vyas, S., Rodrigues, A.J., Silva, J.M., Tronche, F., Almeida, O.F., Sousa, N., and Sotiropoulos, I. (2016) Chronic stress and glucocorticoids: from neuronal plasticity to neurodegeneration, *Neural Plast.*, 2016, 6391686.
51. Libro, R., Bramanti, P., and Mazzon, E. (2017) Endogenous glucocorticoids: role in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease, *Neuro Endocrinol. Lett.*, **38**, 1–12.
52. Vyas, S., and Maatouk, L. (2013) Contribution of glucocorticoids and glucocorticoid receptors to the regulation of neurodegenerative processes, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **12**, 1175–1193.
53. Ouane, S., and Popp, J. (2019) High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a review of the literature, *Front. Aging Neurosci.*, **11**, 43.
54. Paul, S., Jeon, W.K., Bizon, J.L., and Han, J.S. (2015) Interaction of basal forebrain cholinergic neurons with the glucocorticoid system in stress regulation and cognitive impairment, *Front. Aging Neurosci.*, **7**, 43.
55. Kootar, S., Frandemiche, M.L., Dhib, G., Mouska, X., Lorivel, T., Poupon-Silvestre, G., Hunt, H., Tronche, F., Bethus, I., Barik, J., and Marie, H. (2018) Identification of an acute functional cross-talk between amyloid-β and glucocorticoid receptors at hippocampal excitatory synapses, *Neurobiol. Dis.*, **118**, 117–128.
56. Bisht, K., Sharma, K., and Tremblay, M.È. (2018) Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress, *Neurobiol. Stress*, **9**, 9–21.
57. Pomara, N., Greenberg, W.M., Branford, M.D., and Doraiswamy, P.M. (2003) Therapeutic implications of HPA axis abnormalities in Alzheimer's disease: review and update, *Psychopharmacol. Bull.*, **37**, 120–134.
58. Numakawa, T., Odaka, H., and Adachi, N. (2017) Actions of brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid stress in neurogenesis, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, doi: 10.3390/ijms18112312.
59. Fitzsimons, C.P., Herbert, J., Schouten, M., Meijer, O.C., Lucassen, P.J., and Lightman, S. (2016) Circadian and ultradian glucocorticoid rhythmicity: implications for the effects of glucocorticoids on neural stem cells and adult hippocampal neurogenesis, *Front. Neuroendocrinol.*, **41**, 44–58.
60. Lucassen, P.J., Oomen, C.A., Naninck, E.F., Fitzsimons, C.P., van Dam, A.M., Czeh, B., and Korosi, A. (2015) Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **7**, a021303.
61. Schoenfeld, T.J., and Gould, E. (2012) Stress, stress hormones, and adult neurogenesis, *Exp. Neurol.*, **233**, 12–21.
62. Lupien, S.J., and Lepage, M. (2001) Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it, *Behav. Brain Res.*, **127**, 137–158.
63. Herman, J.P., Ostrander, M.M., Mueller, N.K., and Figueiredo, H. (2005) Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **29**, 1201–1213.
64. Joëls, M., Pasricha, N., and Karst, H. (2013) The interplay between rapid and slow corticosteroid actions in brain, *Eur. J. Pharmacol.*, **719**, 44–52.
65. Zunszain, P.A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L.A., and Pariante, C.M. (2011) Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **35**, 722–729.
66. Leonard, B. (2000) Stress, depression and the activation of the immune system, *World J. Biol. Psychiatry*, **1**, 17–25.
67. Ogiodek, E., Szota, A., Just, M., Moś, D., and Araszkiewicz, A. (2014) The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression, *Pharmacol. Rep.*, **66**, 776–781.
68. Silverman, M.N., and Sternberg, E.M. (2012) Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1261**, 55–63.
69. Leonard, B.E. (2018) Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.*, **30**, 1–16.
70. Makhija, K., and Karunakaran, S. (2013) The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression, *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, **47**, 828–839.
71. Bauer, M.E., and Teixeira, A.L. (2019) Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **437**, 57–67.
72. Maes, M., Yirmiya, R., Noraberg, J., Brene, S., Hibbeln, J., Perini, G., Kubera, M., Bob, P., Lerer, B., and Maj, M. (2009) The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression, *Metab. Brain Dis.*, **24**, 27–53.
73. Kim, Y.K., Na, K.S., Myint, A.M., and Leonard, B.E. (2016) The role of pro-inflammatory cytokines in neuroin-

- inflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **64**, 277–284.
74. Barnard, D.F., Gabella, K.M., Kulp, A.C., Parker, A.D., Dugan, P.B., and Johnson, J.D. (2019) Sex differences in the regulation of brain IL-1 β in response to chronic stress, *Psychoneuroendocrinology*, **103**, 203–211.
75. Cattaneo, A., and Riva, M.A. (2016) Stress-induced mechanisms in mental illness: a role for glucocorticoid signalling, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **160**, 169–174.
76. Zimmermann, C.A., Arloth, J., Santarelli, S., Löschner, A., Webe, P., Schmidt, M.V., Spengler, D., and Binder, E.B. (2019) Stress dynamically regulates co-expression networks of glucocorticoid receptor-dependent MDD and SCZ risk genes, *Transl. Psychiatry*, **9**, 41, doi: 10.1038/s41398-019-0373-1.
77. Gray, J.D., Kogan, J.F., Marrocco, J., and McEwen, B.S. (2017) Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **13**, 661–673.
78. Sousa, N., and Almeida, O.F. (2002) Corticosteroids: sculptors of the hippocampal formation, *Rev. Neurosci.*, **13**, 59–84.
79. Chen J., Wang, Z.Z., Zhang, S., Chu, S.F., Mou, Z., and Chen, N.H. (2019) The effects of glucocorticoids on depressive and anxiety-like behaviors, mineralocorticoid receptor expression, hippocampal subfields injury, and behavioral abnormalities, *Behav. Brain Res.*, **362**, 288–298.
80. Li, Y., Qin, J., Yan, J., Zhang, N., Xu, Y., Zhu, Y., Sheng, L., Zhu, X., and Ju, S. (2018) Differences of physical vs. psychological stress: evidences from glucocorticoid receptor expression, hippocampal subfields injury, and behavioral abnormalities, *Brain Imaging Behav.*, doi: 10.1007/s11682-018-9956-3.
81. Leonard, B.E. (2007) Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem. Res.*, **32**, 1749–1756.
82. Herbert, J., and Lucassen, P.J. (2016) Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: genes, steroids, cytokines and neurogenesis – what do we need to know? *Front. Neuroendocrinol.*, **41**, 153–171.
83. Kino, T. (2015) Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders, *Front. Physiol.*, **6**, 230.
84. Levada, O.A., and Troyan, A.S. (2018) Poststroke depression biomarkers: a narrative review, *Front. Neurol.*, **16**, 577.
85. Ben Assayag E., Korczyn, A.D., Giladi, N., Goldbourt, U., Berliner, A.S., Shenhar-Tsarfaty, S., Kliper, E., Hallevi, H., Shopin, L., Hendler, T., Baashat, D.B., Aizenstein, O., Soreq, H., Katz, N., Solomon, Z., Mike, A., Usher, S., Hausdorff, J.M., Auriel, E., Shapira, I., and Bornstein, N.M. (2012) Predictors for poststroke outcomes: the Tel Aviv Brain Acute Stroke Cohort (TABASCO) study protocol, *Int. J. Stroke*, **7**, 341–347.
86. Molad, J., Hallevi, H., Korczyn, A.D., Kliper, E., Auriel, E., Bornstein, N.M., and Ben Assayag, E. (2019) Vascular and neurodegenerative markers for the prediction of post-stroke cognitive impairment: results from the TABASCO study, *J. Alzheimer's Dis.*, doi: 10.3233/JAD-190339.
87. Molad, J., Ben-Assayag, E., Korczyn, A.D., Kliper, E., Bornstein, N.M., Hallevi, H., and Auriel, E. (2018) Clinical and radiological determinants of transient symptoms associated with infarction (TSI), *J. Neurol. Sci.*, **390**, 195–199.
88. Kliper, E., Ben Assayag, E., Tarrasch, R., Artzi, M., Korczyn, A.D., Shenhar-Tsarfaty, S., Aizenstein, O., Hallevi, H., Mike, A., Shopin, L., Bornstein, N.M., and Ben Bashat, D. (2014) Cognitive state following stroke: the predominant role of preexisting white matter lesions, *PLoS One*, **9**, e105461.
89. Ben Assayag, E., Tene, O., Korczyn, A.D., Shopin, L., Auriel, E., Molad, J., Hallevi, H., Kirschbaum, C., Bornstein, N.M., Shenhar-Tsarfaty, S., Kliper, E., and Stalder, T. (2017) High hair cortisol concentrations predict worse cognitive outcome after stroke: results from the TABASCO prospective cohort study, *Psychoneuroendocrinology*, **82**, 133–139.
90. Tene, O., Hallevi, H., Korczyn, A.D., Shopin, L., Molad, J., Kirschbaum, C., Bornstein, N.M., Shenhar-Tsarfaty, S., Kliper, E., Auriel, E., Usher, S., Stalder, T., and Ben Assayag, E. (2018) The price of stress: high bedtime salivary cortisol levels are associated with brain atrophy and cognitive decline in stroke survivors. Results from the TABASCO prospective cohort study, *J. Alzheimer's Dis.*, **65**, 1365–1375.
91. Tene, O., Shenhar-Tsarfaty, S., Korczyn, A.D., Kliper, E., Hallevi, H., Shopin, L., Auriel, E., Mike, A., Bornstein, N.M., and Assayag, E.B. (2016) Depressive symptoms following stroke and transient ischemic attack: is it time for a more intensive treatment approach? Results from the TABASCO cohort study, *J. Clin. Psychiatry*, **77**, 673–680.
92. Kliper, E., Ben Assayag, E., Korczyn, A.D., Auriel, E., Shopin, L., Hallevi, H., Shenhar-Tsarfaty, S., Mike, A., Artzi, M., Klovatch, I., Bornstein, N.M., and Ben Bashat, D. (2016) Cognitive state following mild stroke: a matter of hippocampal mean diffusivity, *Hippocampus*, **26**, 161–169.
93. Herman, J.P., McKlveen, J.M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J., and Myers, B. (2016) Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response, *Compr. Physiol.*, **6**, 603–621.
94. Pochigaeva, K., Druzhkova, T., Yakovlev, A., Onufriev, M., Grishkina, M., Chepelev, A., Guekht, A., and Gulyaeva, N. (2017) Hair cortisol as a marker of hypothalamic-pituitary-adrenal Axis activity in female patients with major depressive disorder, *Metab. Brain Dis.*, **32**, 577–583.
95. Druzhkova, T., Pochigaeva, K., Yakovlev, A., Kazimirova, E., Grishkina, M., Chepelev, A., Guekht, A., and Gulyaeva, N. (2019) Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers, *Metab. Brain Dis.*, **34**, 621–629.
96. Joëls, M., Karst, H., and Sarabdjitsingh, R.A. (2018) The stressed brain of humans and rodents, *Acta Physiol. (Oxf.)*, **223**, e13066.
97. De Kloet, E.R., Otte, C., Kumsta, R., Kok, L., Hillegers, M.H., Hasselmann H., Kliegel, D., and Joëls, M. (2016) Stress and depression: a crucial role of the mineralocorticoid receptor, *J. Neuroendocrinol.*, **28**, doi: 10.1111/jne.12379.
98. Martocchia, A., Curto, M., Toussan, L., Stefanelli, M., and Falaschi, P. (2011) Pharmacological strategies against glucocorticoid-mediated brain damage during chronic disorders, *Recent Pat. CNS Drug Discov.*, **6**, 196–204.
99. Müller, M., Holsboer, F., and Keck, M.E. (2002) Genetic modification of corticosteroid receptor signalling: novel insights into pathophysiology and treatment strategies of human affective disorders, *Neuropeptides*, **36**, 117–131.
100. Sutanto, W., and de Kloet, E.R. (1991) Mineralocorticoid receptor ligands: biochemical, pharmacological, and clinical aspects, *Med. Res. Rev.*, **11**, 617–639.
101. Gomez-Sanchez, E.P. (2016) Third-generation mineralocorticoid receptor antagonists: why do we need a fourth? *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **67**, 26–38.
102. Wang, W., Liu, L., Yang, X., Gao, H., Tang, Q.K., Yin, L.Y., Yin, X.Y., Hao, J.R., Geng, D.Q., and Gao, C. (2019) Ketamine improved depressive-like behaviors via hippocampal glucocorticoid receptor in chronic stress induced-susceptible mice, *Behav. Brain Res.*, **364**, 75–84.
103. Scheimann, J.R., Mahbod, P., Morano, R., Frantz, L., Packard, B., Campbell, K., and Herman, J.P. (2018)

- Deletion of glucocorticoid receptors in forebrain GABAergic neurons alters acute stress responding and passive avoidance behavior in female mice, *Front. Behav. Neurosci.*, **12**, 325.
104. Stepanichev, M., Onufriev, M., Aniol, V., Freiman, S., Brandstaetter, H., Winter, S., Lazareva, N., Guekht, A., and Gulyaeva, N. (2017) Effects of cerebrolysin on nerve growth factor system in the aging rat brain, *Restor. Neurol. Neurosci.*, **35**, 571–581.
105. Joëls, M. (2008) Functional actions of corticosteroids in the hippocampus, *Eur. J. Pharmacol.*, **583**, 312–321.
106. Gulyaeva, N.V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 237–242.

BIOCHEMICAL MECHANISMS AND TRANSLATIONAL RELEVANCE OF HIPPOCAMPAL VULNERABILITY TO DISTANT FOCAL BRAIN INJURY: THE PRICE OF STRESS-RESPONSE

Review

N. V. Gulyaeva^{1,2*}

¹ Department of Functional Biochemistry of the Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia; E-mail: nata_gul@mail.ru

² Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Healthcare Department of Moscow, 115419 Moscow, Russia

Received June 7, 2019

Revised August 24, 2019

Accepted August 24, 2019

Focal brain injuries (in particular, stroke and traumatic brain injury) induce with high probability the development of delayed (months, years) cognitive and depressive disturbances which are frequently comorbid. The association of these complications with hippocampal alterations (in spite of the lack of a primary injury of this structure), as well as the lack of a clear dependence between the probability of depression and dementia development and primary damage severity and localization served as the basis for a new hypothesis on the distant hippocampal damage as a key link in the pathogenesis of cognitive and psychiatric disturbances. According to this hypothesis, the excess of corticosteroids secreted after a focal brain damage, in particular in patients with abnormal stress-response due to hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction, interacts with corticosteroid receptors in the hippocampus inducing signaling pathways which stimulate neuroinflammation and subsequent events including disturbances in neurogenesis and hippocampal neurodegeneration. In this article, the molecular and cellular mechanisms associated with the regulatory role of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and multiple functions of brain corticosteroid receptors in the hippocampus are analyzed. Functional and structural damage to the hippocampus, a brain region selectively vulnerable to external factors and responding to them by increased cytokine secretion, forms the basis for cognitive function disturbances and psychopathology development. This concept is confirmed by our own experimental data, results of other groups and by prospective clinical studies of post-stroke complications. Clinically relevant biochemical approaches to predict the risks and probability of post-stroke/post-trauma cognitive and depressive disturbances are suggested using the evaluation of biochemical markers of patients' individual stress-response. Pathogenetically justified ways for preventing these consequences of focal brain damage are proposed by targeting key molecular mechanisms underlying hippocampal dysfunction.

Keywords: hippocampus, stress, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, corticosteroids, glucocorticoid receptor, mineralocorticoid receptor, cytokines, stroke, traumatic brain injury, depression, dementia