БИОХИМИЯ, 2021, том 86, вып. 2, с. 186 – 199

УДК 577.17:577.25

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В НЕЙРОВОСПАЛЕНИИ ГИППОКАМПА: ДОКТОР ДЖЕКИЛЛ И МИСТЕР ХАЙД*

Обзор

© 2021 А.П. Большаков[1], Л.В. Третьякова[1], А.А. Квичанский[1], Н.В. Гуляева[1,2]**

[1] *Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии Российской академии наук, 117485 Москва, Россия*

[2] *Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева, 115419 Москва, Россия; электронная почта: nata_gul@mail.ru*

Поступила в редакцию 09.08.2020
После доработки 13.10.2020
Принята к публикации 13.10.2020

Глюкокортикоиды (ГК) являются важным компонентом адаптивного ответа организма на стрессогенные стимулы, типичный стрессовый ответ сопровождается подъёмом уровня ГК в крови. Противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов широко используются в клинической практике, в то время как провоспалительные, как полагают, лежат в основе нейродегенерации. Последнее является особенно критичным для гиппокампа – области мозга, регулирующей когнитивные функции и эмоции/аффективное поведение, при этом он селективно чувствителен к нейровоспалению и нейродегенерации. Гиппокамп считается главной мишенью для ГК, поскольку он обладает самой высокой плотностью рецепторов к глюкокортикоидам, что может лежать в основе высокой чувствительности гиппокампальных клеток к сильному стрессу. В данном обзоре мы проанализировали результаты исследований про- и противовоспалительных эффектов ГК в гиппокампе на различных моделях стресса и патологий, с ним связанных. Имеющиеся данные формируют сложную, хотя и достаточно феноменологическую картину модулирующей роли ГК в нейровоспалении гиппокампа. Понимание двойственной природы эффектов, опосредованных глюкокортикоидами, а также причин и механизмов переключения может предоставить нам эффективные подходы и инструменты для предотвращения нейровоспаления в гиппокампе и, как следствие, возможность предупреждать и лечить заболевания головного мозга, как неврологические, так и психиатрические. В рамках механистической точки зрения мы предлагаем новую гипотезу, описывающую, как противовоспалительные эффекты ГК могут трансформироваться в провоспалительные. Согласно ей, долговременный подъём уровня глюкокортикоидов или их предварительное воздействие запускает накопление белка FKBP51, который подавляет активность рецепторов ГК и активирует провоспалительные каскады, что в конечном итоге приводит к усилению нейровоспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глюкокортикоиды, стрессовый ответ, гиппокамп, нейровоспаление, цитокины, кортикостерон, FKBP51.

DOI: 10.31857/S0320972521020044

ВВЕДЕНИЕ

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) ось является основной стресс-реактивной системой организма, обеспечивающей эффективную адаптацию к условиям окружающей среды при воздействии физических или психосоциальных стрессогенных факторов. ГГН ось представляет собой комплекс положительных и отрицательных обратных связей между головным мозгом и эндокринной системой, в частности, гипоталамусом, передней долей гипофиза и надпочечниками. Паравентрикулярное ядро гипоталамуса содержит нейроэндокринные клетки, активируемые при стрессе и ответственные за синтез и высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), распознаваемого передней долей гипофиза. КРГ стимулирует секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза в кровь. АКТГ, в свою очередь, транспортируется кровью к надпочечникам, где запускает синтез глюкокортикоидов

Принятые сокращения: АКТГ – адренокортикотропный гормон; ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый; ГК – глюкокортикоид; ГР – глюкокортикоидный рецептор; IL – интерлейкин; КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон; ЛПС – липополисахарид; МР – минералокортикоидный рецептор; TNF-α – фактор некроза опухоли α; МСАО – окклюзия средней мозговой артерии; NF-κB – ядерный фактор каппа B.

* Первоначально английский вариант рукописи опубликован на сайте «Biochemistry» (Moscow) http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya, в рубрике «Papers in Press», BM20-260, 04.01.2021.

** Адресат для корреспонденции.

(ГК) корой надпочечников и их высвобождение в кровоток. Таким образом, ГК, гормоны семейства кортикостероидов, являются мессенджерами ГГН оси, её эффекторными молекулами. Кортизол является наиболее функционально активным ГК у человека, а кортикостерон – у грызунов [1]. ГГН-система включает в себя несколько отрицательных обратных связей, активация которых приводит к подавлению её активности. Кортизол/кортикостерон, вырабатываемый корой надпочечников, ингибирует как гипоталамус, так и гипофиз, снижая синтез КРГ и АКТГ, что, в свою очередь, приводит к снижению продукции ГК. Такие отрицательные обратные связи подавляют или завершают адаптационный ответ, индуцированный стрессовыми факторами. В данном обзоре мы проанализируем роль ГК в регуляции нейровоспаления, связанного со стрессом. Учитывая, что большинство экспериментальных данных было получено на грызунах, в основном речь будет идти о кортикостероне.

Считается, что помимо участия в развитии стрессового ответа, глюкокортикоиды являются также модуляторами воспаления. Воспаление – типичный ответ ткани на повреждение или инфекцию, целью которого является устранение провоспалительных факторов и/или репарация поражённой ткани. Нейровоспаление – специфическая реакция нервной системы, которая включает в себя следующие клеточные и молекулярные элементы: (а) изменение формы и паттернов экспрессии генов микроглии; (б) активация синтеза цитокинов (интерлейкинов IL-1β, IL-6, фактора некроза опухоли TNF-α) и других паракринных воспалительных медиаторов (простагландинов, активных форм азота и кислорода); (в) привлечение клеток иммунной системы из периферического кровообращения, возможное благодаря изменению функционирования гематоэнцефалического барьера. Нейровоспалительная реакция может запускаться различными внутренними и внешними патологическими стимулами, такими как травмы, инфекции, токсические вещества и др. Однако ограниченное и контролируемое локальное нейровоспаление важно для оптимальной нейропластичности, включая нейрогенез и функционирование синапсов [2]. Это может быть исключительно важным в отношении гиппокампа – ключевой лимбической структуры, участвующей как в когнитивных, так и в эмоциональных процессах и являющейся наиболее чувствительной к стрессу. Общепринято, что неконтролируемый нейровоспалительный процесс в гиппокампе – это одно из ключевых звеньев психиатрических и неврологических заболеваний, таких как расстройства депрессивного спектра, эпилепсия, а также постинсультные и посттравматические аффективные и когнитивные нарушения [3]. Главная гипотеза, которая объясняет развитие неконтролируемого нейровоспаления именно в гиппокампе, заключается в том, что исключительно высокая плотность рецепторов к глюкокортикоидам в клетках гиппокампа делает эту часть мозга особенно чувствительной к индуцированным стрессом изменениям уровня глюкокортикоидов, которые в зависимости от условий могут индуцировать в гиппокампе как про-, так и противовоспалительные эффекты. Экспериментальные данные, на основе которых формируются современные представления о механизмах кортикостерон-зависимой регуляции нейровоспалительных процессов, крайне противоречивы. Эти расхождения определяют необходимость систематизации и анализа информации о ГК-зависимых механизмах, модулирующих нейровоспалительные процессы в гиппокампе.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Глюкокортикоидный (ГР) и минералокортикоидный (МР) рецепторы – два основных типа рецепторов, связывающих кортизол/кортикостерон, они принадлежат к подсемейству 3 ядерных рецепторов группы С (NR3C). ГР кодируется геном *NR3C1*, а МР – геном *NR3C2*. У глюкокортикоидного рецептора существует две изоформы – активная (ГРα) и неактивная (ГРβ). Экспрессия изоформы ГРβ может повышаться в ответ на действие провоспалительных цитокинов, приводя к снижению чувствительности к ГК, лежащей в основе феномена глюкокортикоидной резистентности [4]. Следовательно, ответ клеток на ГК зависит от баланса между двумя изоформами и может играть важную роль в формировании клеточного ответа на подъём уровня глюкокортикоидов. Важно, что связывание кортикостерона с ГР не обязательно приводит к активации ГР. Было показано, что шапероны Hsp70 и Hsp90 связаны с ГР, при этом они либо инактивируют, либо активируют ГР [5, 6]. Белок FKBP51, кодируемый геном *FKBP51*, взаимодействует с комплексом ГР–Hsp90, снижая его аффинность к ГК [7]. Экспрессия FKBP51 является ГР-зависимой, и временная активация ГР может увеличивать уровень FKBP51. Связывание FKBP51 с ГР впоследствии подавляет ГР-зависимый ответ путем ингибирования транслокации комплекса ГР–белок в ядро или снижения аффинности комплекса ГР–Hsp90 к ГК [8]. Более детально особенности взаимодей-

ствия между ГР и FKBP51, а также факторы, влияющие на эти взаимодействия, описаны в обзорах [9–11]. Именно в связи с тем, что FKBP51 может выступать в качестве регулятора функции ГР, этот белок стали активно исследовать в связи с его потенциальной вовлеченностью в механизмы депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Кроме того, было показано, что FKBP51 экспрессируется в нейронах гиппокампа, и его экспрессия может усиливаться вследствие стресса [12–14], а также после инъекции дексаметазона (10 мг/кг) [12], что может быть обусловлено снижением метилирования промотора гена *Fkbp5* [15]. Далее мы покажем, что FKBP51-опосредованное подавление функции ГР может быть хорошим кандидатом для объяснения кортикостерон-индуцированного прайминга нейровоспаления.

Глюкокортикоиды, помимо связывания с ГР, взаимодействуют с МР с более высокой аффинностью. Изоформы и транскрипционные варианты минералокортикоидного рецептора не полностью изучены, однако у человека и крысы было обнаружено 2 сплайс-варианта МР [16]. Функциональная значимость этих транскриптов МР и их экспрессии в различных частях мозга до сих пор неясны. Как и ГР, МР может связывать кортикостерон, однако аффинность кортикостерона к МР в несколько раз выше, чем к ГР [17]. Содержание этих рецепторов в различных структурах мозга неодинаково: изначально МР был обнаружен преимущественно в лимбических зонах, в частности, в гиппокампе, однако последующие исследования по секвенированию РНК единичных клеток показали, что большинство клеток мозга содержат мРНК МР [18–20]. Единственным исключением является микроглия, которая не экспрессирует МР. В отличие от МР, ГР обильно представлены во всём мозге, во всех областях и исследованных типах клеток.

ГР взаимодействуют с эндогенными ГК, такими как кортикостерон или кортизол, или с синтетическими аналогами ГК (дексаметазон, преднизолон и др.). ГР локализован в цитоплазме в виде мономера в комплексе с белками теплового шока. Связывание лиганда с рецептором запускает конформационные изменения в рецепторе, приводящие к формированию гомодимерного комплекса и его транслокации из цитоплазмы в ядро. Там активированный ГР связывается с элементами ответа на глюкокортикоиды (glucocorticoid response elements, GREs) и негативными GREs, обладающими палиндромной структурой. Субъединицы гомодимерного комплекса взаимодействуют с половиной их последовательности, обеспечивая высокую степень связывания димера ГР. Глюкокортикоидный рецептор, связанный с ДНК, запускает сборку транскрипционных регуляторных комплексов, выступающих в роли коактиваторов или корепрессоров транскрипции [21]. Активация МР стимулирует схожие механизмы: после связывания с агонистом они формируют белковые комплексы, которые при попадании в ядро взаимодействуют с элементами ответа на гормоны (hormone response elements, HREs) и регулируют экспрессию генов. Индуцированный стрессом подъём уровня кортикостерона приводит к активации МР и ГР и накоплению этих рецепторов в ядрах клеток мозга стрессированных животных [22]. Стоит отметить, что время накопления в ядре ГР и МР после острого стресса различается между областями мозга: быстрое (в течение 10 мин) накопление МР наблюдается в префронтальной коре, а ГР – в ядрах клеток дорсального гиппокампа. Отсроченный (через 1 ч) подъём уровня МР наблюдался в обеих частях гиппокампа, в то время как уровень ГР повышался уже через 10 мин после стресса и держался высоким в течение минимум 1 ч в дорсальном гиппокампе, оставаясь на базовом уровне в вентральном гиппокампе. Во фронтальной коре наблюдалось накопление ГР только через 1 ч. Важно, что уровень кортикостерона в крови оставался высоким в течение 60 мин после 30-минутного стресса, вызванного пребыванием на приподнятой платформе [22]. На основе этих данных можно сделать несколько важных выводов. Во-первых, транслокация МР и ГР в ядро не повторяет точно динамику уровня кортикостерона в крови, а зависит от некоторых дополнительных факторов, таких как локальная концентрация кортикостерона и модификации МР и ГР. Во-вторых, механизмы, регулирующие уровень активации МР и ГР, зависят от области мозга [23], что позволяет предположить, что баланс между про- и противовоспалительной активностью ГК также может варьировать в зависимости от структуры мозга. В-третьих, стресс индуцирует долговременные изменения активности как МР, так и ГР, препятствуя точному прогнозированию локального паттерна экспрессии генов после стресса.

Касательно модификаций МР, была обнаружена их мембранная форма, опосредующая быстрые негеномные эффекты [24]. Впервые данные рецепторы были найдены в пирамидных нейронах гиппокампа. Позже было показано, что кратковременная активация МР альдостероном усиливает долговременную потенциацию в вентральном, но не в дорсальном гиппокампе [25]. До сих пор не вполне ясно, присутствуют

ли мембранные МР в других типах клеток ЦНС, кроме нейронов.

Остается также неизвестным, могут ли МР, экспрессируемые клетками головного мозга, участвовать в регуляции нейровоспаления. Насколько нам известно, на настоящий момент нет работ, в которых была бы прямо изучена роль этих рецепторов. Наиболее исследована роль МР в регуляции нейровоспаления при артериальной гипертензии и вызванных ей инсультах. Известно, что при артериальной гипертензии наблюдают ассоциированность нейровоспаления с активацией МР. У крыс со спонтанной гипертензией наблюдают повышенный уровень экспрессии МР и нейровоспаления в гиппокампе [26]. В то же время известно, что развитие воспаления у таких крыс опосредуется МР эндотелия сосудов, которые могут быть активированы альдостероном [27]. Можно предположить, что в данной модели нейровоспаление праймируется чувствительным к альдостерону эндотелием сосудов, а не клетками ЦНС, при этом увеличение экспрессии МР является следствием уже развившегося нейровоспаления. Эта гипотеза подтверждается работой Bay-Richter et al., в которой показано, что системное введение альдостерона облегчает развитие нейровоспаления во фронтальной коре после системного введения бактериального липополисахарида [28]. Данный агонист МР не активен в этом отделе мозга [29], но может активировать МР в клетках эндотелия или на периферии. Предполагают, что защитная роль спиронолактона при инсультах обусловлена его действием на стенки сосудов и предотвращением миграции клеток иммунной системы в паренхиму ЦНС [30].

На нескольких мышиных моделях поражения мозга было обнаружено, что нарушение функционирования МР, в том числе в клетках иммунной системы вне мозга, оказывает защитный эффект. Показано, что нокаут МР в LysM-положительных клетках (миелоидного ряда) приводит к уменьшению размера зоны инфаркта и снижению интенсивности нейровоспаления в модели окклюзии среднемозговой артерии (МСАО) [31]. Микроглия является основной популяцией клеток мозга здоровых мышей, которая может быть затронута последствием данного нокаута, но микроглиоциты в мозге взрослых мышей не экспрессируют МР [20]. Montes-Cobos et al. показали, что аналогичный нокаут облегчает течение экспериментального аутоиммунного энцефалита у мышей. В этой же работе было показано, что данный эффект может быть не специфичен для тканей ЦНС, поскольку у таких мышей была нарушена функциональность всей иммунной системы [32]. Таким образом, в настоящее время в литературе не представлено данных, позволяющих однозначно утверждать, что МР, экспрессируемые клетками ЦНС, регулируют процессы нейровоспаления.

Также следует отметить, что ГК секретируются отдельными пиками, формируя ультрадианный ритм. У крыс существует приблизительно часовой цикл выброса кортикостерона, регулируемый активацией или ингибированием ГГН оси. Сигнальная трансдукция в ответ на пики выброса кортикостерона зависит от динамического взаимодействия с ГР и МР [33]. Считается, что эффекты низких базальных концентраций эндогенных ГК опосредованы МР ввиду их более высокой аффинности. Низкоаффинные глюкокортикоидные рецепторы играют ключевую роль при высоких концентрациях эндогенных ГК (при стрессе или дневных пиках выброса) [34]. Похоже, что оптимальная функция ГК реализуется при их средних концентрациях, в то время как гипер- и гипосекреция приводит к негативным последствиям [35]. Типичным клиническим примером гиперсекреции ГК, приводящим к различным патологиям, является синдром Кушинга [36]. Это заболевание часто ассоциировано с психопатологией, причем спектр наблюдаемых у пациентов расстройств поведения охватывает патологии от тяжёлой депрессии до мании [37]. Важно, что длительный подъём уровня ГК может вызывать сниженную чувствительность или резистентность рецепторов к ГК [38]. Таким образом, ГК-резистентность может быть вызвана нарушениями на различных уровнях сигнального каскада ГК: нарушение экспрессии ГР, связывания ГК с их рецептором, транслокации в ядро и кофакторной активности ГК [39]. Поскольку одним из основных эффектов ГК является подавление воспаления, развитие ГК-резистентности может приводить к усилению провоспалительного ответа.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Известно, что на периферии ГК выступают в качестве противовоспалительных агентов. В большинстве случаев активация ГР и МР приводит к ингибированию активности иммунных клеток и индукции апоптоза в лимфоцитах [40]. Однако среди иммунных клеток субпопуляция лимфоцитов Th17 демонстрирует значительно большую резистентность к индуцированному глюкокортикоидами апоптозу [41]. Известно,

что эта субпопуляция лимфоцитов ответственна, в частности, за хронические воспалительные заболевания дыхательных путей [42]. В экспериментах на культурах было показано, что субпопуляция Т-супрессоров может быть значительно более чувствительной к подавляющему эффекту низких концентраций ГК, чем субпопуляция Т-хелперов (включая Th17) и Т-киллеров, а также В-клеток. Таким образом, при относительно низких концентрациях глюкокортикоиды обладают скорее иммуностимулирующим (провоспалительным) эффектом, сдвигая соотношение Т-хелпер/Т-супрессор в сторону преимущественно Т-хелперной активности. При более высоких концентрациях ГК могут иметь иммуносупрессивный эффект, причем выраженность иммуносупрессии прямо пропорциональна концентрации ГК в крови и почти линейно растёт до уровней, в 100 раз превышающих физиологический [43]. Помимо модуляции активности лимфоцитов, ГК могут ингибировать воспаление несколькими другими способами: (1) ГК ингибируют инфильтрацию иммунных клеток из крови в ткани за счёт супрессии их хемотаксиса [44]; (2) ГК ингибируют экспрессию генов цитокинов [45]; (3) ГК ингибируют экспрессию молекул адгезии [46]; (4) ГК ингибируют различные функции лейкоцитов, связанные с воспалением (эпителиальная адгезия, миграция, хемотаксис, фагоцитоз, респираторный взрыв и др.) [47]; (5) ГК подавляют экспрессию фосфолипазы А2 [48]; (6) ГК ингибируют синтез простагландинов на уровне циклооксигеназы/простагландин Е-изомеразы (цикло-оксигеназа-1 и -2) [49]; (7) ГК индуцируют экспрессию ангиотензин-превращающего фермента и эндотелина, сенсибилизируют эпителиальные клетки к вазоконстрикторам и ингибируют продукцию вазодилататоров, что приводит к снижению притока крови к области воспаления [50].

Большинство долговременных противовоспалительных эффектов ГК может быть результатом негативного регуляторного механизма, называемого трансрепрессией: ГР, связанный с лигандом, встраивается в хроматин за счёт белок-белковых взаимодействий с ДНК-связывающими транскрипционными факторами, в первую очередь с ядерным фактором NF-κB и активирующим белком-1 (AP1), который является комплексом белков c-Fos и c-Jun. Глюкокортикоидный рецептор напрямую связывает Jun-субъединицу AP1 и p65-субъединицу NF-κB, препятствуя транскрипционной активации этих двух белков [51]. В конечном счёте это приводит к супрессии синтеза провоспалительных цитокинов.

Помимо вышеперечисленных механизмов, существуют и другие пути косвенного воздействия ГК на воспаление. Подъём ГК увеличивает уровень эндоканнабиноидов [52], которые, как известно, оказывают сложное влияние на воспаление. Во-первых, повышение уровня эндоканнабиноидов приводит к подавлению активации ГГН оси и выброса ГК. Во-вторых, эндоканнабиноиды индуцируют прямые противовоспалительные эффекты, как зависимые, так и не зависимые от активации их рецепторов. В то же время эндоканнабиноиды, подавляя высвобождение определенного набора провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β), могут одновременно активировать высвобождение про- (IL-6) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов [53]. Следовательно, повышение уровня ГК не только запускает прямое противовоспалительное действие, но и активирует систему эндоканнабиноидов, которая также помогает контролировать воспалительный ответ и подавлять острое воспаление.

Противовоспалительное действие ГК было подтверждено рядом исследований. В большинстве этих работ системный воспалительный ответ был индуцирован инъекцией бактериального липополисахарида (ЛПС). Индуцированная ЛПС продукция простагландинов в зубчатой извилине у крыс подавляется кортикостероном, высвобождаемым в ответ на ЛПС [54]. Этот результат подтверждает предшествующие исследования относительно противовоспалительной роли ГК после инъекции ЛПС. Острый иммобилизационный стресс сразу после системного введения ЛПС приводил к подавлению индуцированного ЛПС воспалительного ответа через 1–2 ч как на периферии, так и в головном мозге [55]. У адреналэктомированных мышей индуцированное ЛПС повышение экспрессии генов и концентрации провоспалительных цитокинов через 2–4 ч было сильнее как в периферических тканях, так и в мозге, по сравнению с ложно оперированными мышами [56]. Данные результаты говорят о том, что эндогенные ГК регулируют компоненты ответа организма на воспаление посредством ингибирования экспрессии цитокинов в периферических органах и в мозге при остром и кратковременном воздействии. Глюкокортикоиды также подавляют провоспалительный ответ на ЛПС как в периферических макрофагах, так и в микроглии, при их введении после системного действия ЛПС [57]. Противовоспалительный ответ наблюдался и после длительного (36 ч) воздействия на крыс чрезвычайно высокой дозы кортикостерона (100 мг/пеллетка, п/к). В этом исследовании кортикостерон подавлял экспрессию мРНК IL-1β и IL-1α в гипо-

таламусе и гиппокампе, однако экспрессия TNF-α в этих структурах оставалась неизменной. Эти противовоспалительные изменения парадоксальным образом сопровождались подъёмом мРНК IL-6 и в гипоталамусе, и в гиппокампе [58]. Причины несоответствия между влиянием кортикостерона на цитокины на уровне мРНК и белка до сих пор остаются неясными.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Провоспалительные эффекты ГК были описаны в некоторых экспериментальных моделях с дискретным и хроническим применением ГК перед воздействием, запускающим воспаление. Дискретное системное введение экзогенного кортикостерона приводило к провоспалительному ответу на применение ЛПС как в периферических макрофагах печени, так и в клетках микроглии гиппокампа, если инъекция кортикостерона предшествовала (за 2 или 24 ч) введению ЛПС [57]. Гиппокампальные клетки были праймированы кортикостероном, поскольку индуцированное ЛПС увеличение экспрессии мРНК и белка TNF-α, IL-1β и IL-6 было в таких условиях значительно выше [57]. Прайминг микроглии гиппокампа может быть индуцирован острым стрессом [59]. В микроглии, изолированной из мозга крыс через 24 ч после начала воздействия острого неизбегаемого стресса, был зафиксирован более сильный провоспалительный цитокиновый ответ (например, повышенная экспрессия IL-1β) к ЛПС; при этом предварительная обработка антагонистом ГК-рецептора мифепристоном, или адреналэктомия, устраняла сенсибилизацию микроглии. Таким образом, провоспалительный ответ (IL-1β, IL-6, NF-κBIα) микроглии на иммунологические изменения, аналогично с периферическими макрофагами, может быть сенсибилизирован глюкокортикоидами, индуцированными стрессом. Прайминг нейровоспалительного ответа также наблюдался в экспериментах с локальным введением ЛПС после стресса. Внутригиппокампальная инъекция ЛПС стрессированным животным увеличивала количество реактивных клеток микроглии, а также экспрессию мРНК IL-1β и TNF-α [60]. Согласно описанным результатам, предварительный подъём ГК приводит к преобразованию системы воспаления, действуя в качестве эндогенного сигнала опасности и подготавливая организм к дальнейшим иммунологическим угрозам.

В большинстве исследований, обсуждаемых в данном обзоре, часто анализировали только уровни ряда провоспалительных цитокинов в гиппокампе, несмотря на тот факт, что индуцированное глюкокортикоидами повышение уровня цитокинов могло быть связано со снижением экспрессии рецепторов данных цитокинов. Было показано, что подъём концентрации ГК в сыворотке крови, индуцированный иммобилизационным стрессом или терапией дексаметазоном (кратко- или долговременной), не меняет плотность рецепторов IL-1 в гиппокампе мыши в покое или после периферической инъекции ЛПС [61]. Важно, что IL-1 и IL-6 также не влияли на экспрессию глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов. В то же время экспрессия гиппокампальных ГР была значительно снижена после инъекции TNF-α [62]. Взятые вместе, эти результаты говорят о том, что уровни рецептора IL-1 в гиппокампе относительно резистентны к модулированию циркулирующими ГК, в то время как TNF-α значительно влияет на активность ГГН оси в ходе иммунных/воспалительных процессов.

Признаки нейровоспаления часто наблюдаются в двух качественно разных длительных или хронических патологических состояниях. Первая группа включает состояния, не связанные с повреждением мозга, например, депрессию или инфекцию, моделированную введением ЛПС. Вторая группа ассоциирована с повреждением мозга и последующей нейродегенерацией (инсульт, черепно-мозговая травма, судороги). Важное отличие этих двух ситуаций друг от друга заключается в том, что гибель клеток, индуцированная повреждением мозга, вызывает высвобождение соответствующих молекул, которые активируют и поддерживают воспалительные каскады.

О нейровоспалении как следствии хронического стресса сообщалось несколькими научными группами, однако роль ГК в нем до сих пор является спорным вопросом. Хорошо известна позитивная корреляция между развитием нейровоспаления при депрессивных состояниях и увеличением концентрации ГК в крови пациентов с депрессивными расстройствами, а также в мозге животных в моделях депрессии [63]. Системное введение дексаметазона в течение 21 дня индуцировало депрессивноподобное поведение и глюкокортикоидную резистентность у мышей. В этом случае гиперактивация ГР приводила к понижению уровня кортикостерона, что сопровождалось снижением экспрессии мРНК ГР в гиппокампе, стриатуме и префронтальной коре, а также повышением экспрессии

FKBP51, подавляющей функциональную активность ГР [64]. Стоит отметить, что дексаметазон имеет более высокую аффинность к ГР по сравнению с кортикостероном, однако в большинстве исследований он используется в аналогичном с кортикостероном диапазоне концентраций (1–10 мг/кг) [65, 66]. Поэтому логично ожидать, что долговременное лечение дексаметазоном в таких концентрациях может вызвать чрезмерную активацию опосредованного ГР-сигналинга и индуцировать глюкокортикоидную резистентность. Последняя может послужить пусковым фактором, усиливающим воспалительный ответ ввиду затухания иммуносупрессивных каскадов, связанных с ГР. К сожалению, дозозависимые эффекты дексаметазона на нейровоспаление исследуются не систематически, делая ненадёжными результаты интерпретации данных, полученных при использовании дексаметазона.

Как острый, так и хронический тяжёлый стресс приводили к накоплению кортикостерона в гиппокампе крыс, которое сопровождалось повышением экспрессии мРНК IL-1β [23]. Более мягкий хронический непредсказуемый стресс также вызывал повышение экспрессии мРНК IL-1β в гиппокампе крыс [67]. Эти исследования хотя и подтверждают участие ГК в развитии стрессового ответа при данных условиях, являются феноменологическими в отношении выявления прямой механистической взаимосвязи между подъёмом кортикостерона и усилением синтеза провоспалительных цитокинов в гиппокампе.

Попытка раскрыть взаимосвязь между системой ГК и нейровоспалением была совершена исследовательской группой, возглавляемой Sapolsky [68, 69]. Авторы использовали системное введение ЛПС после хронического стресса, чтобы оценить роль ГК в регуляции экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α. Как и ожидалось, у крыс, не подвергнутых стрессовому воздействию, ЛПС вызывал повышение уровня этих цитокинов в гиппокампе, а блокирование ГР мифепристоном потенцировало этот эффект. Однако у крыс, подвергнутых стрессу, мифепристон оказывал противоположный эффект, ослабляя индуцированный липополисахаридом подъём уровня цитокинов. Эти факты явно говорят о том, что у хронически стрессированных животных активность ГК-системы является провоспалительной [68]. Позже авторы расширили свои выводы и подвергли дальнейшему анализу взаимосвязь между хроническим подъёмом уровня кортикостерона и ответом на ЛПС [69]. В указанном исследовании уровень кортикостерона в крови адреналэктомированных животных постоянно поддерживался на трёх разных уровнях: базальном, умеренно повышенном и высоком благодаря имплантации пеллеток, высвобождающих кортикостерон. Ожидалось, что во время эксперимента с ЛПС поддержание низкого базального уровня кортикостерона должно быть ассоциировано с усиленным нейровоспалением ввиду отсутствия подавляющего эффекта кортикостерона. Однако экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-1β и TNF-α) не отличалась от наблюдаемой у интактных животных, подвергнутых действию ЛПС. Парадоксально то, что хронически умеренный подъём кортикостерона усиливал индуцированный липополисахаридом воспалительный ответ в гиппокампе по сравнению с интактными животными, а хронически высокий уровень кортикостерона не оказывал эффекта на воспалительный ответ, индуцированный ЛПС.

Сдвиг в сторону провоспалительного действия глюкокортикоидов был также описан в работе Frank et al. (2014) [70]. Чтобы точно контролировать уровень кортикостерона, крысам была проведена адреналэктомия, после чего в питьевую воду добавляли различные концентрации кортикостерона. Обращает на себя внимание то, что «высокая» концентрация кортикостерона в данном исследовании соответствовала «умеренной» концентрации в исследовании, проведённом Munhoz et al. (2010) [69]. Добавление высоких доз кортикостерона усиливало экспрессию генов, ассоциированных с воспалением (*Iba1*, *Nlrp3*, комплекс генов MHC II) в гиппокампе. Более того, в гиппокампальной микроглии, выделенной из мозга крыс, подвергнутых воздействию высоких доз кортикостерона, была зафиксирована повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) и компонента инфламмасомы (NLRP3) в ответ на действие высокой дозы ЛПС [70].

Анализ эффектов ГК на животных моделях патологий, не ассоциированных с непосредственным повреждением мозга, наводит на мысль о том, что высокие уровни кортикостерона, наблюдаемые после действия стресса или введения ЛПС, могут приводить к трансформации действия ГК в сторону провоспалительного. Это говорит о том, что провоспалительный ответ может иметь другие контуры регуляции помимо ГК, и что длительное умеренное повышение кортикостерона может некоторым образом усилить воспалительный ответ. Примечательно, что длительное воздействие высоких доз кортикостерона не оказывало провоспалительного эффекта, из чего можно предположить су-

ществование «провоспалительного диапазона» концентраций кортикостерона.

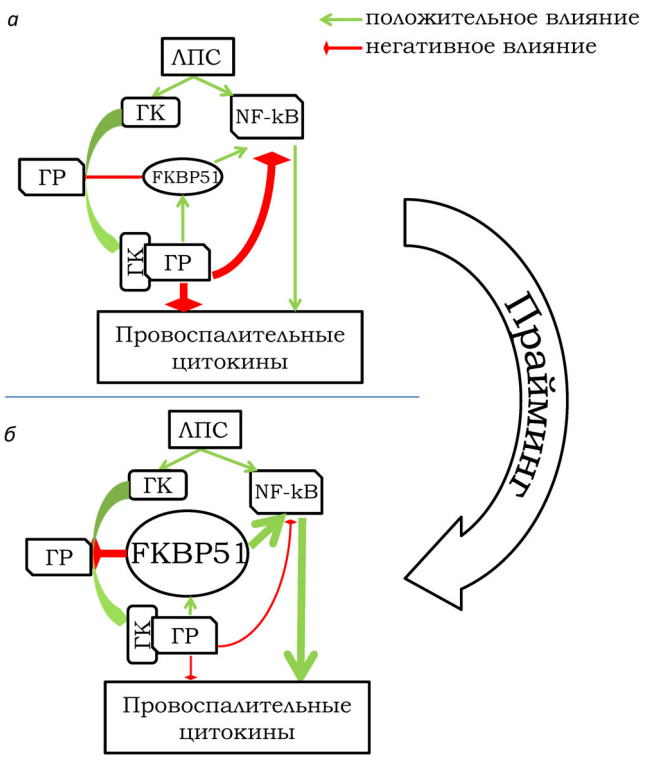
Провоспалительное действие ГК также было обнаружено в животных моделях патологий мозга, ассоциированных с прямыми повреждениями нервной ткани. Показано, что эндогенные ГК усиливают разрушение гиппокампа и запускают развитие нейровоспаления после инъекции каината. Dinkel et al. [71] обнаружили, что инъекция каината крысам с хронически повышенным уровнем кортикостерона запускала накопление клеток, способствующих развитию воспаления (гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, микроглии) в гиппокампе. Воспалительный ответ в гиппокампе, который оценивали по уровню цитокинов IL-1β и TNF-α, также был усилен у крыс с хронически высоким профилем ГК [71]. Дальнейший анализ эффектов ГК на индуцированный каинатом воспалительный ответ показал, что хронически высокий уровень кортикостерона увеличивал экспрессию IL-1β [72] и ускорял накопление провоспалительного цитокина CCL2 [73] в гиппокампе. В модели эпилепсии, индуцированной литий-пилокарпином, две инъекции дексаметазона через 24 и 36 ч после эпилептического статуса подавляли нейровоспалительный ответ в гиппокампе [74]. Вероятно, чрезвычайно высокая доза дексаметазона, использованная в данном исследовании, смогла преодолеть ожидаемый провоспалительный эффект, показанный для кортикостерона в работе Munhoz et al. (2010) [69].

Индуцированный стрессом рост концентрации кортикостерона зависит от типа повреждения мозга. Так, окклюзия средней мозговой артерии может индуцировать более высокий уровень кортикостерона по сравнению с повреждением, вызванным каинатом [75]. Фокальное ишемическое повреждение неокортекса в модели МСАО запускало накопление кортикостерона и IL-1β в гиппокампе, с большей выраженностью эффекта в вентральном гиппокампе [76]. Неонатальный провоспалительный стресс (введение ЛПС крысятам) приводил к накоплению кортикостерона и IL-6 в гиппокампе половозрелых животных, в то время как IL-1β оставался в нормальном диапазоне [77]. Однако до сих пор механизмы ГК-зависимого накопления цитокинов в гиппокампе в вышеупомянутых моделях остаются неясными. Основываясь на экспериментальных данных о провоспалительном эффекте ГК при определенных условиях, была выдвинута гипотеза о том, что отсроченное повреждение гиппокампа после МСАО может быть результатом провоспалительного действия ГК, связывающихся со своими рецепторами в гиппокампе [3, 78].

КАК ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ СТАНОВЯТСЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ: ГИПОТЕЗА

Выше мы упоминали, что активация ГР приводит к усилению экспрессии FKBP51, подавляющего транслокацию ГР в ядро и снижающего аффинность ГР к ГК. Белок FKBP51 обеспечивает отрицательную обратную связь в ГК-зависимых процессах. Индуцированная глюкокортикоидами активация ГР уже через 1,5 ч приводит к повышению экспрессии FKBP51 и отмене опосредованного ГР-подавления провоспалительного ответа [7]. Более того, FKBP51 косвенно потенцирует сигнальный каскад NF-κB за счет взаимодействия с несколькими белками этого каскада, тем самым усиливая провоспалительный ответ [8]; детальные механизмы этого эффекта до сих пор исследуются [9]. Это означает, что различные факторы, запускающие воспаление, вызовут более сильный провоспалительный ответ при их применении в условиях повышенного уровня FKBP51. Таким образом, можно выдвинуть гипотезу о том, что развитие провоспалительного эффекта ГК сильно зависит от накопления FKBP51 в клетках: более высокий уровень FKBP51 будет ассоциирован с более выраженным провоспалительным действием ГК.

Вышеприведенное объяснение особенностей FKBP51 предполагает, что эффект ГК сильно зависит от их дозы и момента применения относительно фактора, индуцирующего воспаление. Мы рассмотрим некоторые варианты действия ГК и фактора, запускающего воспаление (для простоты мы используем ЛПС в качестве универсального провоспалительного стимула): (1) применение ЛПС после введения ГК; (2) введение ГК с последующим применением ЛПС через несколько часов (2–24 ч); (3) применение ЛПС во время хронического подъёма уровня ГК. В первом случае ЛПС индуцирует подъём кортикостерона, оказывая противовоспалительное действие [68] (рисунок, *а*). В то же время это повышение кортикостерона должно вызывать медленное накопление FKBP51, которое в конечном итоге (спустя >1,5 ч) должно устранить опосредованное кортикостероном подавление воспаления ввиду снижения аффинности ГР к ГК. Добавление экзогенного ГК в данной ситуации будет иметь противовоспалительный эффект, т.к. это поможет преодолеть низкую аффинность ГР, индуцированную FKBP51. Второй случай – это ситуация так называемого прайминга [57], когда предварительная терапия ГК усиливает провоспалительный ответ, возникающий после инъекции ЛПС. Наиболее вероятная последовательность событий следующая: (1) ГК вызывают подавление про-



Гипотетическая схема прайминга провоспалительного ответа при действии ГК. *а* – Типичное противовоспалительное действие ГК в ответ на применение ЛПС: подъем ГК ведет к активации ГР и подавлению активности NF-κB и других путей, запускающих экспрессию провоспалительных цитокинов; *б* – прайминг переводит сигнальную систему, связанную с ГК, в состояние с повышенным уровнем FKBP51, что способствует подавлению активности ГР, а также усилению активности NF-κB-зависимых путей. Применение ЛПС в этом случае приводит к усиленному провоспалительному ответу (широкие стрелки) вследствие значительного FKBP51-зависимого усиления пути NF-κB и подавления ГР-опосредованной иммунносупрессии. (С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/)

воспалительного ответа и усиление экспрессии FKBP51; (2) накопленный FKBP51 снимает ГК-зависимое подавление провоспалительных механизмов; (3) добавление ЛПС запускает как подъём ГК, так и повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, однако из-за подавляющего эффекта накопленного FKBP51 воспалительный ответ оказывается сильнее (рисунок, *б*). В данном случае добавление ГК (кортикостерона или дексаметазона) в высоких дозах будет противовоспалительным, потому что высокие дозы должны преодолевать подавляющий эффект FKBP51. Третий случай очень похож на второй – единственное различие заключается в том, что ГК остаются повышенными значительный период времени во время длительного или повторяющегося стресса [23, 67], после МСАО [76] или во время долговременной инъекции ГК [64, 69, 70]. Высоковероятно, что повышенный уровень кортикостерона приводит к накоплению FKBP51 и, как результат, снижению чувствительности ГР к кортикостерону и прекращению подавления провоспалительного ответа, опосредованного ГК. Как и в предыдущем случае, при данных условиях воздействие высокими дозами ГК должно всё ещё обладать противовоспалительным эффектом. Единственным исключением здесь может быть ситуация, когда хроническое воздействие высоких доз дексаметазона на животных приводит к глюкокортикоидной резистентности, т.е. общему снижению чувствительности всех клеток к ГК. В этом случае опосредованного глюкокортикоидами подавления воспаления также не происходит, однако механизмы могут не ограничиваться влиянием FKBP51.

Некоторые данные, по всей видимости, могут противоречить выдвинутой гипотезе в ситуации, когда адреналэктомированные животные имеют постоянный «базальный» уровень кортикостерона из имплантированных кортикостерон-содержащих пеллеток [69]. Именно поддержание «базального» уровня приводит к провоспалительному действию кортикостерона. Особенностью такой ситуации является устранение важных циркадианных и ультрадианных колебаний уровня кортикостерона, характерных для здорового организма. Данные колебания могут предотвращать накопление FKBP51 и подавление противовоспалительного эффекта ГК, в то время как поддержание постоянного уровня кортикостерона даже ночью, когда в норме он низкий, по-видимому, приводит к накоплению FKBP51 и подавлению эффектов, опосредованных ГР.

Вышеозвученная гипотеза отвергает предположение Sapolsky et al. о U-инвертированной зависимости эффектов ГК [79]. Наша гипотеза постулирует, что ГК в основном оказывают противовоспалительный эффект, однако одновременно с этим они также запускают процессы, снижающие чувствительность ГР к ГК, таким образом неизбежно приводя к погашению противовоспалительного эффекта и активации провоспалительных каскадов, которые всё еще могут быть подавлены единичным воздействием ГК в высокой дозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противовоспалительные эффекты ГК широко используются в клинической практике, и в то же время считается, что провоспалительные эф-

фекты ГК лежат в основе нейродегенерации. Это особенно критично для гиппокампа, области мозга, контролирующей как когнитивные функции, так и эмоции/аффективное поведение, при этом селективно чувствительного к нейровоспалению и нейродегенерации. Избыток глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов в гиппокампе лежит в основе сложных механизмов опосредованного глюкокортикоидами контроля данных процессов. Наше понимание двойственных эффектов ГК напоминает готическую новеллу «Странный случай доктора Джекилла и мистера Хайда» Роберта Льюса Стивенсона, впервые опубликованную в 1886 году. Хороший доктор Джекилл непредсказуемо превращается в злого мистера Хайда, а затем восстанавливает свою личность. Важным вопросом является то, когда и почему противовоспалительный доктор Джекилл становится провоспалительным мистером Хайдом, и наоборот? Понимание «Джекилл/Хайд» природы ГК, а также причин и механизмов такого перехода может предоставить нам эффективные подходы и инструменты для предотвращения нейровоспалительных событий в гиппокампе и, как результат, возможность предупреждать и лечить заболевания мозга, как неврологические, так и психиатрические.

Данные, собранные в нашем обзоре, формируют сложную, хотя и достаточно феноменологическую картину о модуляторной роли ГК в нейровоспалении гиппокампа. В рамках механистической точки зрения мы предложили гипотезу, описывающую, как противовоспалительные эффекты ГК могут трансформироваться в провоспалительные. До сих пор не было представлено экспериментов, которые могли бы подтвердить или опровергнуть предложенный механизм. Большинство экспериментов относительно характеристик FKBP51 и его роли в регуляции воспаления и функций, опосредованных ГР, были проведены с использованием либо клеточных культур, либо тканей, отличных от нейрональных. Тем не менее, если наша гипотеза корректна, она может предоставить дополнительный инструмент для регуляции сигнальных путей, опосредованных ГК, особенно в случаях патологий, ассоциированных с высокими уровнями ГК, где подавление функции FKBP51 может способствовать восстановлению противовоспалительного действия ГК.

Два аспекта остались за рамками нашего обзора, хотя они могут оказать важное влияние на ГК-зависимое модулирование воспаления. Во-первых, про- и противовоспалительные эффекты ГК часто оценивают по уровню провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β или TNF-α. Однако цитокиновая сеть обширна и сложна, а ГК могут иметь разноплановые эффекты, например, усиление экспрессии как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Эффекты ГК на экспрессию противовоспалительных цитокинов всё ещё остаются практически не изученными. Единственное исследование, проведенное Frank et al. (2010), показало, что однократная предварительная инъекция кортикостерона усиливает не только экспрессию провоспалительных цитокинов после применения ЛПС, но также экспрессию противовоспалительных цитокинов в гиппокампе, таких как IL-10, IL-4 и фракталкин (CX3CL1) [57]. Данная работа указывает на необходимость измерения уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов, а также влияния ГК на оценку направленности и интенсивности воспалительного процесса.

Другой важный аспект, часто игнорируемый при анализе влияния стресса и подъёма ГК на нейровоспаление, заключается в том, что стресс может модулировать цитокиновую систему не только непосредственно через ГК-зависимые механизмы. Например, стресс приводит к подъёму IL-6 в крови [80–82], и недавно было показано, что этот эффект является результатом активации клеток бурого жира симпатической системой [83]. Более того, индуцированная стрессом экспрессия IL-6 снижает толерантность к последующему воспалительному вызову, что ставит под сомнение исключительную роль ГК в регуляции воспалительных процессов [83]. Вышеперечисленные данные дают нам основание полагать, что и другие факторы, помимо ГК, могут быть индуцированы стрессом и определять характеристики воспалительного ответа. Дальнейшие исследования в данной области могут помочь установить и прояснить роль каждого компонента стрессового ответа в регуляции нейровоспаления.

Финансирование. Данное исследование проведено при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 20-65-47029, провоспалительные эффекты ГК) и Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 19-315-90081, противовоспалительные эффекты ГК).

Конфликт интересов. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие этическим нормам. Данная статья не содержит исследований с участием людей или животных, проведенных авторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hall, J. E. (2016) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 13th Edn., Saunders, Philadelphia, PA.
2. Estes, M. L., and McAllister, A. K. (2014) Alterations in immune cells and mediators in the brain: it's not always neuroinflammation! *Brain Pathol.*, **24**, 623-630, doi: 10.1111/bpa.12198.
3. Gulyaeva, N. V. (2019) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage, *Neurochem. Res.*, **44**, 1306-1322, doi: 10.1007/s11064-018-2662-0.
4. 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, doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x.
5. Kirschke, E., Goswami, D., Southworth, D., Griffin, P. R., and Agard, D. A. (2014) Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles, *Cell*, **157**, 1685-1697, doi: 10.1016/j.cell.2014.04.038.
6. Baker, J. D., Ozsan, I., Ospina, S. R., Gulick, D., and Blair, L. J. (2019) Hsp90 heterocomplexes regulate steroid hormone receptors: from stress response to psychiatric disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 79, doi: 10.3390/ijms20010079.
7. Paakinaho, V., Makkonen, H., Jaaskelainen, T., and Palvimo, J. J. (2010) Glucocorticoid receptor activates poised FKBP51 locus through long-distance interactions, *Mol. Endocrinol.*, **24**, 511-525, doi: 10.1210/me.2009-0443.
8. Kästle, M., Kistler, B., Lamla, T., Bretschneider, T., Lamb, D., et al. (2018) FKBP51 modulates steroid sensitivity and NFκB signalling: A novel anti-inflammatory drug target, *Eur. J. Immunol.*, **48**, 1904-1914, doi: 10.1002/eji.201847699.
9. Fries, G. R., Gassen, N. C., and Rein, T. (2017) The FKBP51 glucocorticoid receptor co-chaperone: regulation, function, and implications in health and disease, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 2614, doi: 10.3390/ijms18122614.
10. Liberman, A. C., Budziñski, M. L., Sokn, C., Gobbini, R. P., Ugo, M. B., and Arzt, E. (2020) SUMO conjugation as regulator of the glucocorticoid receptor-FKBP51 cellular response to stress, *Steroids*, **153**, 108520, doi: 10.1016/j.steroids.2019.108520.
11. Merkulov, V. M., Merkulova, T. I., and Bondar, N. P. (2017) Mechanisms of brain glucocorticoid resistance in stress-induced psychopathologies, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 351-365, doi: 10.1134/S0006297917030142.
12. Scharf, S. H., Liebl, C., Binder, E. B., Schmidt, M. V., and Müller, M. B. (2011) Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain, *PLoS One*, **6**, e16883, doi: 10.1371/journal.pone.0016883.
13. Bourke, C. H., Raees, M. Q., Malviya, S., Bradburn, C. A., Binder, E. B., and Neigh, G. N. (2013) Glucocorticoid sensitizers Bag1 and Ppid are regulated by adolescent stress in a sex-dependent manner, *Psychoneuroendocrinology*, **38**, 84-93, doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.001.
14. Green, M. R., Nottrodt, R. E., Simone, J. J., and McCormick, C. M. (2016) Glucocorticoid receptor translocation and expression of relevant genes in the hippocampus of adolescent and adult male rats, *Psychoneuroendocrinology*, **37**, 32-41, doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.210.
15. Sawamura, T., Klengel, T., Armario, A., Jovanovic, T., Norrholm, S. D, et al. (2016) Dexamethasone treatment leads to enhanced fear extinction and dynamic Fkbp5 regulation in amygdale, *Neuropsychopharmacology*, **41**, 832-846, doi: 10.1038/npp.2015.210.
16. Bloem, L. J., Guo, C., and Pratt, J. H. (1995) Identification of a splice variant of the rat and human mineralocorticoid receptor genes, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **55**, 159-162, doi: 10.1016/0960-0760(95)00162-s.
17. Young, E. A., Lopez, J. F., Murohy-Weinberg, V., Watson, S. J., and Akil, H. (2003) Mineralocorticoid receptor function in major depression, *Arch. Gen. Psychiatry*, **60**, 24-28, doi: 10.1001/archpsyc.60.1.24.
18. Tasic, B., Yao, Z., Graybuck, L. T., Smith, K. A., Nguyen, T. N et al. (2018) Shared and distinct transcriptomic cell types across neocortical areas, *Nature*, **563**, 72-78, doi: 10.1038/s41586-018-0654-5.
19. Saunders, A., Macosko, E. Z., Wysoker, A., Goldman, M., Krienen, F. M., et al. (2018) Molecular diversity and specializations among the cells of the adult mouse brain, *Cell*, **174**, 1015-1030, doi: 10.1016/j.cell.2018.07.028.
20. Zeisel, A., Hochgerner, H., Lonnerberg, P., Johnsson, A., Memic, F., et al. (2018) Molecular architecture of the mouse nervous system, *Cell*, **174**, 999-1014, doi: 10.1016/j.cell.2018.06.021.
21. Krauss, P. G. (2006) *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, 3rd Edn., Completely Revised Edition, John Wiley & Sons.
22. Caudal, D., Jay, T. M., and Godsil, B. P. (2014) Behavioral stress induces regionally-distinct shifts of brain mineralocorticoid and glucocorticoid receptor levels, *Front. Behav. Neurosci.*, **8**, 1-8, doi: 10.3389/fnbeh.2014.00019.
23. Piskunov, A., Stepanichev, M., Tishkina, A., Novikova, M., Levshina, I., and Gulyaeva, N. (2016) Chronic combined stress induces selective and long-lasting inflammatory response evoked by changes in corticosterone accumulation and signaling in rat hippocampus, *Metab. Br. Dis.*, **31**, 445-454, doi: 10.1007/s11011-015-9785-7.
24. Karst, H., Derijk, R., and De Kloet, E. R. (2007) The coming out of the brain mineralocorticoid receptor, *Trends Neurosci.*, **31**, 1-7, doi: 10.1016/j.tins.2007.10.005.
25. Maggio, N., and Segal, M. (2010) Cellular basis of a rapid effect of mineralocorticosteroid receptors activation on LTP in ventral hippocampal slices, *Hippocampus*, **22**, 267-275, doi: 10.1002/hipo.20893.
26. 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, doi: 10.1007/s10571-018-0610-9.
27. Dinh, Q. N., Young, M. J., Evans, M. A., Drummond, G. R., Sobey, C. G., and Sophocles, C. (2016) Aldosterone-induced oxidative stress and inflammation in the brain are mediated by the endothelial cell mineralocorticoid receptor, *Brain Res.*, **1637**, 146-153, doi: 10.1016/j.brainres.2016.02.034.
28. Bay-Richter, C., Hallberg, L., Ventorp, F., Janelidze, S., and Brundin, L. (2012) Aldosterone synergizes with peripheral inflammation to induce brain IL-1β expression and depressive-like effects, *Cytokine*, **60**, 749-754, doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.016.
29. Joëls, M., and de Kloet, E. R. (2017) The brain mineralocorticoid receptor: A saga in three episodes, *J. Endocrinol.*, **234**, 49-66, doi: 10.1530/JOE-16-0660.
30. Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., and Chrissobolis, S. (2016) Cell-specific mineralocorticoid receptors: future therapeutic targets for stroke? *Neural*

Regen. Res., **11**, 1230-1231, doi: 10.4103/1673-5374.189173.
31. Frieler, R. A., Meng, H., Duan, S. Z, Berger, S., Schütz, G., et al. (2011) Myeloid-specific deletion of the mineralocorticoid receptor reduces infarct volume and alters inflammation during cerebral ischemia, *Stroke*, **42**, 179-185, doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598441.
32. Montes-Cobos, E., Schweingruber, N., Xiao, L., Fischer, H. J., Reichardt, H. M., Lühder, F. (2017) Deletion of the mineralocorticoid receptor in myeloid cells attenuates central nervous system autoimmunity, *Front. Immunol.*, **8**, 1319, doi: 10.3389/fimmu.2017.01319.
33. Lightman, S. L., Wiles, C. C., Atkinson, H. C., Henley, D. E., Russell, G. M., et al. (2008) The significance of glucocorticoid pulsatility, *Eur. J. Pharmacol.*, **583**, 255-262, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.073.
34. Pariante, C. M., and Lightman, S. L. (2008) The HPA axis in major depression: classical theories and new developments, *Trends Neurosci.*, **31**: 464-468, doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006.
35. De Kloet, E. R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M. S., and Joels, M. (1998) Brain corticosteroid receptor balance in health and disease, *Endocr. Rev.*, **19**, 269-301, doi: 10.1210/edrv.19.3.0331.
36. Sharma, S. T., and Nieman, L. K. (2011) Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, **40**: 379-391, doi: 10.1016/j.ecl.2011.01.006.
37. Pereira, A. M., Tiemensma, J., and Romijn, J. A. (2010) Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome, *Neuroendocrinology*, **92**: 65-70, doi: 10.1159/000314317.
38. Rodriguez, J. M., Monsalves-Alvareza, M., Henriquez, S., Llanos, M. N., and Troncoso, R. (2016) Glucocorticoid resistance in chronic diseases, *Steroids*, **115**, 182-192, doi: 10.1016/j.steroids.2016.09.010.
39. Vandewalle, J., Luypaert, A., De Bosscher, K., and Libert, C. (2018) Therapeutic mechanisms of glucocorticoids, *Trends Endocrinol. Metab.*, **29**, 42-54, doi: 10.1016/j.tem.2017.10.010.
40. Cain, D. W., and Cidlowski, J. A. (2017) Immune regulation by glucocorticoids, *Nat. Rev. Immunol.*, **17**, 233-247, doi: 10.1038/nri.2017.1.
41. Banuelos, J., Shin, S., Cao, Y., Bochner, B. S., Morales-Nebreda, L., et al. (2016) BCL-2 protects human and mouse Th17 cells from glucocorticoid-induced apoptosis, *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, **71**, 640-650, doi: 10.1111/all.12840.
42. McKinley, L., Alcorn, J. F., Peterson, A., DuPont, R. B., Kapadia, S., et al. (2008) Th17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice, *J. Immunol.*, **181**, 4089-4097, doi: 10.4049/jimmunol.181.6.4089.
43. Banuelos, J., and Lu, N. Z. (2016) A gradient of glucocorticoid sensitivity among helper T cell cytokines, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **31**, 27-35, doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.05.002.
44. Spencer, R. L., Kalman, B. A., and Dhabhar, F. S. (2011) *Role of Endogenous Glucocorticoids in Immune System Function: Regulation and Counterregulation, Comprehensive Physiology*, Handbook of Physiology, The Endocrine System, Coping with the Environment: Neural and Endocrine Mechanisms, doi: 10.1002/cphy.cp070418.
45. 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**, S75-S80, doi: 10.1016/s0306-4530(97)00009-7.
46. Cronstein, B. N., Kimmel, S. C., Levin, R. I., Martiniuk, F., and Weissmann, G. (1992) A mechanism for the anti-inflammatory effects of corticosterone: The glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9991-9995, doi: 10.1073/pnas.89.21.9991.
47. Flower, R. J., and Rothwell, N. J. (1994) Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance, *Trends Pharmacol. Sci.*, **15**, 71-76, doi: 10.1016/0165-6147(94)90281-X.
48. Dolan-O'Keefe, M., and Nick, H. S. (1999) Inhibition of cytoplasmic phospholipase A2 expression by glucocorticoids in rat intestinal epithelial cells, *Gastroenterology*, **116**, 855-864, doi: 10.1016/S0016-5085(99)70068-5.
49. Goppelt-Struebe, M., Wolter, D., and Resch, K. (1989) Glucocorticoids inhibit prostaglandin synthesis not only at the level of phospholipase A2 but also at the level of cyclooxygenase/PGE isomerase, *Br. J. Pharmacol.*, **98**, 1287-1295, doi: 10.1111/j.1476-5381.1989.tb12676.x.
50. Perretti, M., and Ahluwalia, A. (2000) The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids, *Microcirculation*, **7**, 147-161, doi: 10.1111/j.1549-8719.2000.tb00117.x.
51. Nissen, R. M., and Yamamoto, K. R. (2000) The glucocorticoid receptor inhibits NFκB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain, *Genes Dev.*, **14**, 2314-2329, doi: 10.1101/gad.827900.
52. Hillard, C. J. (2018) Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*, **43**, 155-172, doi: 10.1038/npp.2017.130.
53. Klein, T. W. (2005) Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics, *Nat. Rev. Immunol.*, **5**, 400-411, doi: 10.1038/nri1602.
54. Ma, Y., Matsuwaki, T., Yamanouchi, K., and Nishihara, M. (2017) Glucocorticoids suppress the protective effect of cyclooxygenase-2-related signaling on hippocampal neurogenesis under acute immune stress, *Mol. Neurobiol.*, **54**, 1953-1966, doi: 10.1007/s12035-016-9766-9.
55. Goujon, E., Parnet, P., Laye, S., Combe, C., Kelley, K. W., and Dantzer, R. (1995) Stress downregulates lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines in the spleen, pituitary, and brain of mice, *Brain Behav. Immun.*, **9**, 292-303, doi: 10.1006/brbi.1995.1028.
56. Goujon, E., Parnet, P., Layé, S., Combe, C., and Dantzer, R. (1996) Adrenalectomy enhances pro-inflammatory cytokines gene expression, in the spleen, pituitary and brain of mice in response to lipopolysaccharide, *Mol. Brain Res.*, **36**, 53-62, doi: 10.1016/0169-328X(95)00242-K.
57. Frank, M. G., Miguel, Z. D., Watkins, L. R., and Maier, S. F. (2010) Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to *E. coli* lipopolysaccharide, *Brain Behav. Immun.*, **24**, 19-30, doi: 10.1016/j.bbi.2009.07.008.
58. Chai, Z., Alheim, K., Lundkvist, J., Gatti, S., and Bartfai, T. (1996) Subchronic glucocorticoid pretreatment reversibly attenuates IL-1β induced fever in rats; IL-6 mRNA is elevated while IL-1α and IL-1β mRNAs are suppressed, in the CNS, *Cytokine*, **8**, 227-237, doi: 10.1006/cyto.1996.0032.
59. Frank, M. G., Thompson, B. M., Watkins, L. R., and Maier, S. F. (2012) Glucocorticoids mediate stress-induced priming of microglial pro-inflammatory responses, *Brain*

Behav. Immun., **26**, 337-345, doi: 10.1016/j.bbi.2011.10.005.
60. Espinosa-Oliva, A. M., De Pablos, R. M., Villarán, R. F., Argüelles, S., Venero, J. L., et al. (2009) Stress is critical for LPS-induced activation of microglia and damage in the rat hippocampus, *Neurobiol. Aging*, **32**, 85-102, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.01.012.
61. Betancur, C., Lledo, A., Borrell, J., and Guaza, C. (1994) Corticosteroid regulation of IL-1 receptors in the mouse hippocampus: effects of glucocorticoid treatment, stress, and adrenalectomy, *Neuroendocrinology*, **59**, 120-128, doi: 10.1159/000126648.
62. Betancur, C., Borrell, J., and Guaza, C. (1995) Cytokine regulation of corticosteroid receptors in the rat hippocampus: effects of interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide, *Neuroendocrinology*, **62**, 47-54, doi: 10.1159/000126987.
63. Frank, M. G., Watkins, L. R., and Maier, S. F. (2015) The permissive role of glucocorticoids in neuroinflammatory priming: mechanisms and insights, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, **22**, 300-305, doi: 10.1097/MED.0000000000000168.
64. Skupio, U., Tertil, M., Sikora, M., Golda, S., Wawrzczak-Bargiela, A., and Przewlocki, R. (2015) Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: relevance to depression, *Neuroscience*, **286**, 141-150, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.11.035.
65. Sigwalt, A. R., Budde, H., Helmich, I., Glaser, V., Ghisoni, K., et al. (2011) Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression, *Neuroscience*, **192**, 661-674, doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.075.
66. Al-Shorbagy, M. Y., El Sayeh, B. M., and Abdallah, D. M. (2012) Diverse effects of variant doses of dexamethasone in lithium-pilocarpine induced seizures in rats, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **90**, 13-21, doi: 10.1139/y11-096.
67. Stepanichev, M. Yu., Peregud, D. I., Manolova, A. O., Lazareva, N. A., Onufriev, M. V., and Gulyaeva, N. V., (2018) Mild chronic stress increases expression of genes of proinflammatory cytokines in the rat brain, *Herald Russ. Acad. Sci. Biol. Ser.*, **2**, 209-215, doi: 10.7868/S0002332918020108.
68. Munhoz, C. D., Lepsch, L. B., Kawamoto, E. M., Malta, M. B., De Sa Lima, L., et al. (2006) Chronic unpredictable stress exacerbates lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-κB in the frontal cortex and hippocampus via glucocorticoid secretion, *J. Neurosci.*, **26**: 3813-3820, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4398-05.2006.
69. Munhoz, C. D., Sorrells, S. F., Caso, J. R., Scavone, C., and Sapolsky, R. M. (2010) Glucocorticoids exacerbate lipopolysaccharide-induced signaling in the frontal cortex and hippocampus in a dose-dependent manner, *J. Neurosci.*, **30**, 13690-13698, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0303-09.2010.
70. Frank, M. G., Hershman, S. A., Weber, M. D., Watkins, L. R., and Maier, S. F. (2014) Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus, *Psychoneuroendocrinology*, **40**, 191-200, doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.11.006.
71. Dinkel, K., MacPherson, A., and Sapolsky, R. M. (2003) Novel glucocorticoid effects on acute inflammation in the CNS, *J. Neurochem.*, **84**, 705-716, doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01604.x.
72. Sorrells, S. F., Caso, J. R., Munhoz, C. D., Hu, C. K., Tran, K. V., et al. (2013) Glucocorticoid signaling in myeloid cells worsens acute CNS injury and inflammation, *J. Neurosci.*, **33**, 7877-7889, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4705-12.2013.
73. Sorrells, S. F., Munhoz, C. D., Manley, N. C., Yen, S., and Sapolsky, R. M. (2014) Glucocorticoids increase excitotoxic injury and inflammation in the hippocampus of adult male rats, *Neuroendocrinology*, **100**, 129-140, doi: 10.1159/000367849.
74. Vizuete, A. F. K., Hansen, F., Negri, E., Leite, M. C., De Oliveira, D. L., and Gonçalves, C. A. (2018) Effects of dexamethasone on the Li-pilocarpine model of epilepsy: protection against hippocampal inflammation and astrogliosis, *J. Neuroinflam.*, **15**, 68, doi: 10.1186/s12974-018-1109-5.
75. Smith-Swintosky, V. L., Pettigrew, L. C., Sapolsky, R. M., Phares, C., Craddock, S. D., et al. (1996) Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production, reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures, *J. Cerebr. Bl. Fl. Metab.*, **16**, 585-598, doi: 10.1097/00004647-199607000-00008.
76. Onufriev, M. V., Freiman, S. V., Moiseeva, Y. V. Stepanichev, M. Y., et al. (2017) Accumulation of corticosterone and interleukin-1β in the hippocampus after focal ischemic damage of the neocortex: selective vulnerability of the ventral hippocampus. *Neurochem. J.*, **11**, 236-241, doi: 10.1134/S1819712417030084.
77. Onufriev, M. V., Freiman, S. V., Peregud, D. I., Kudryashova, I. V., Tishkina, A. O., et al. (2017) Neonatal Proinflammatory stress induces accumulation of corticosterone and Interleukin-6 in the hippocampus of juvenile rats: potential mechanism of synaptic plasticity impairments, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 281, doi: 10.1134/S0006297917030051.
78. Gulyaeva, N. V. (2019) Biochemical mechanisms and translational relevance of hippocampal vulnerability to distant focal brain injury: the price of stress response, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1306-1328, doi: 10.1134/S0006297919110087.
79. Sapolsky, R. M. (2015) Stress and the brain: individual variability and the inverted-U, *Nat. Neurosci.*, **18**, 1344-1346, doi: 10.1038/nn.4109.
80. Cheng, Y., Jope, R. S., and Beurel, E. (2015) A pre-conditioning stress accelerates increases in mouse plasma inflammatory cytokines induced by stress, *BMC Neurosci.*, **16**, 31, doi: 10.1186/s12868-015-0169-z.
81. LeMay, L. G., Vander, A. J., and Kluger, M J. (1990) The effects of psychological stress on plasma interleukin-6 activity in rats, *Physiol. Behav.*, **47**, 957-961, doi: 10.1016/0031-9384(90)90024-X.
82. Maes, M., Song, C., Lin, A., De Jongh, R., Van Gastel, A., et al. (1998) The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety, *Cytokine*, **10**, 313-318, doi: 10.1006/cyto.1997.0290.
83. Qing, H., Desrouleaux, R., Israni-Wingeret, K., Mineur, Y. S., Fogelman, N., et al. (2020) Origin and function of stress-induced IL-6 in murine models, *Cell*, **182**, 372-387, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.054.

GLUCOCORTICOIDS: DR. JEKYLL AND MR. HYDE OF HIPPOCAMPAL NEUROINFLAMMATION

Review

A. P. Bolshakov[1], L. V. Tret'yakova[1], A. A. Kvichansky[1], and N. V. Gulyaeva[1,2]*

[1] *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 117485 Moscow, Russia*

[2] *Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z. P. Solovyev, 115419 Moscow, Russia; e-mail: nata_gul@mail.ru*

Glucocorticoids (GCs) are an important component of adaptive response of an organism to stressogenic stimuli, a typical stress response being accompanied by elevation of GC levels in blood. Anti-inflammatory effects of GCs are widely used in clinical practice, while pro-inflammatory effects of GCs are believed to underlie neurodegeneration. This is particularly critical for the hippocampus, brain region controlling both cognitive function and emotions/affective behavior, and selectively vulnerable to neuroinflammation and neurodegeneration. The hippocampus is believed to be the main target of GCs since it has the highest density of GC receptors potentially underlying high sensitivity of hippocampal cells to severe stress. In this review, we analyzed the results of studies on pro- and anti-inflammatory effects of GCs in the hippocampus in different models of stress and stress-related pathologies. The available data form a sophisticated, though often quite phenomenological, picture of a modulatory role of GCs in hippocampal neuroinflammation. Understanding the dual nature of GC-mediated effects as well as causes and mechanisms of switching can provide us with effective approaches and tools to avert hippocampal neuroinflammatory events and as a result to prevent and treat brain diseases, both neurological and psychiatric. In the framework of a mechanistic view, we propose a new hypothesis describing how the anti-inflammatory effects of GCs may transform into the pro-inflammatory ones. According to it, long-term elevation of GC level or preliminary treatment with GC triggers accumulation of FKBP51 protein that suppresses activity of GC receptors and activates pro-inflammatory cascades, which, finally, leads to enhanced neuroinflammation.

Keywords: glucocorticoids, stress response, hippocampus, neuroinflammation, cytokines, corticosterone, FKBP51