БИОХИМИЯ, 2021, том 86, вып. 6, с. 894 – 903

УДК 612.014; 57.052; 57.053; 57.054

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор

© 2021 Л.Г. Хаспеков

ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367 Москва, Россия; электронная почта: khaspekleon@mail.ru

Поступила в редакцию 05.03.2021
После доработки 26.04.2021
Принята в печать 26.04.2021

В обзоре обобщены данные литературы о клеточных и молекулярных механизмах, опосредующих влияние стресса на патогенез нейродегенеративных форм церебральной патологии (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др.). Представлены современные сведения о роли стресса в гиперфосфорилировании тау-белка, агрегации бета-амилоида, гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, участвующей в гиперпродукции факторов, способствующих усилению патогенетической роли стресса в нейродегенерации. Приведены данные об участии микроглии в медиации стрессового воздействия на патогенез нейродегенеративных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, нейродегенерация, деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона.

DOI: 10.31857/S0320972521060117

ВВЕДЕНИЕ

Гибель нервных клеток в ходе нейродегенерации приводит к тяжелым хроническим когнитивным и/или моторным расстройствам. Течение нейродегенеративных заболеваний усугубляется под влиянием перенесенных ранее организмом экстремальных стрессовых воздействий, среди которых могут быть неблагоприятные факторы окружающей среды, тяжелые соматические заболевания, травмы, отравления, сильные отрицательные эмоции и т.д. Исследование нейрональных цепей, опосредующих поведенческие и гормональные реакции на стресс, позволило выявить множество областей мозга, где связанная с заболеванием дисфункция вызывает нейродегенерацию, приводящую к развитию психоневрологических симптомов [1, 2]. К хроническим нейродегенеративным заболеваниям, патогенез которых значительно отягощается под влиянием стресса, признаваемым также одним из факторов риска, в первую очередь относят болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). Другие распространенные дегенеративные заболевания нервной системы, в частности болезнь Гентингтона (БГ) и боковой амиотрофический склероз (БАС), судя по многочисленным данным литературы, изучены в этом отношении гораздо меньше.

Показано, что стресс, перенесенный в раннем возрасте (early-life stress), увеличивает риск развития деменции у взрослого. Кроме того, нарушения, ассоциируемые с посттравматическим стрессом, способствуют нейродегенерации, а хронический стресс приводит к повышению в цереброспинальной жидкости уровней биомаркеров неспецифического нейродегенеративного процесса – тау-белка и бета-амилоида 40 (Aβ длиной 40 аминокислот) [3, 4].

Вероятно, в механизмы патогенетического влияния стресса на нейродегенерацию вовлечена иммунная система. Иммунные клетки мозга (в первую очередь микроглиальные) в ответ на стресс секретируют провоспалительные медиаторы, которые отрицательно влияют на морфофункциональные свойства нейронов, усиливая экспрессию провоспалительных генов, продукцию активных форм кислорода и перекисное окисление липидов [5]. Зависимость нейродеге-

Принятые сокращения: АКТГ – адренокортикотропный гормон; БА – болезнь Альцгеймера; БАС – боковой амиотрофический склероз; БГ – болезнь Гентингтона; БП – болезнь Паркинсона; ГГН-ось – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; ГК – глюкокортикоиды; КС – кортикостероиды; Aβ – бета-амилоид; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; CaMKII – кальций/кальмодулин-зависимая киназа II; CDK5 – циклин-зависимая киназа 5; CRH – кортикотропин-рилизинг-гормон; CRHR – рецептор CRH; FOXO3 – транскрипционный фактор fork-head box O3; GSK3β – киназа гликогенсинтазы 3β.

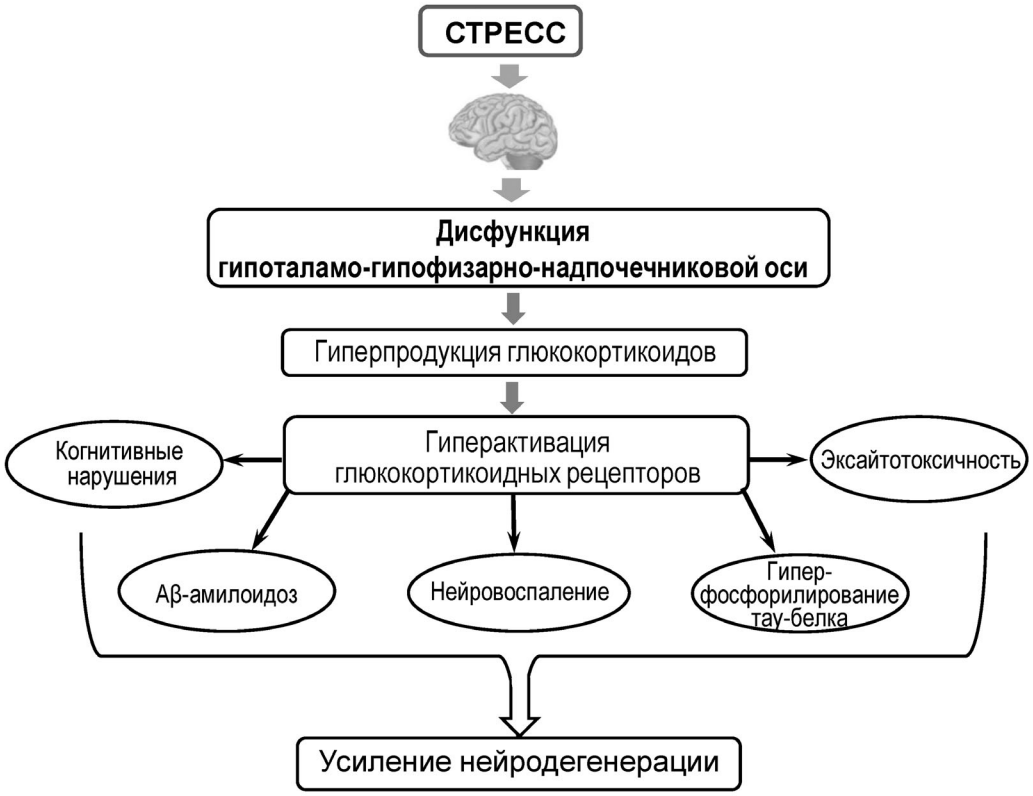
нерации от стресса также может опосредоваться гиперфосфорилированием тау-белка, что подтверждается экспериментами с нокаутированием кодирующего его гена [6, 7].

Тесная взаимосвязь между стрессом и нейродегенерацией обусловливается и рядом других факторов [4]. Так, усиленная продукция активных форм кислорода митохондриями при стрессе снижает их энергетический потенциал, отягощая нейродегенеративную патологию. В состоянии стресса индуцируется экспрессия транскрипционного фактора NR4A1 (Nuclear Receptor Subfamily 4 Group A Member 1), который модулирует энергетическую функцию митохондрий и регулирует нейрональную пластичность. В антенатальный и ранний постнатальный периоды стрессовые ситуации (внутриматочные инфекции, стресс матери, дефицит питания матери и/или ребенка) приводят к активации эпигенетических механизмов, негативно влияющих на структуру и функцию нервной ткани. Например, индуцированное перенесенным в раннем возрасте стрессом повреждение сигнального пути Fyn/NMDAR2B (Fyn kinase and NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors) приводит к когнитивным нарушениям вследствие дисфункции ГАМКергических нейронов и снижения экспрессии белка релина.

Под влиянием стресса активируется патогенез различных форм нейродегенеративной патологии головного мозга, как показано ниже.

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Общепринятыми нейропатологическими маркерами болезни Альцгеймера являются внеклеточные скопления бета-амилоидного белка в ткани мозга и включения в нейронах гиперфосфорилированного тау-белка (далее – р-тау) в виде нейрофибриллярных клубков (рисунок). Хорошо известно, что в норме тау, принадлежащий к семейству белков, ассоциированных с микротрубочками, играет важную роль в сохранении структуры и целостности нервной ткани, стабилизируя нейритные микротрубочки и способствуя аксональному транспорту, синаптогенезу и росту нейритов [8].



Вовлечение стресса в патогенез болезни Альцгеймера (БА). Состояние стресса способствует дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что приводит к усилению продукции глюкокортикоидов с последующей гиперактивацией глюкокортикоидных рецепторов. Этот процесс сопровождается аккумуляцией Aβ, гиперфосфорилированием тау-белка, эксайтотоксичностью и нейровоспалением, что впоследствии приводит к когнитивными нарушениям и отягощению симптоматики БА. Пояснения в тексте

Однако в патофизиологических условиях может происходить гиперфосфорилирование и неправильный фолдинг тау с его агрегацией в нерастворимые структуры; термин «таупатия» используется для обозначения таких заболеваний (БА, болезнь Пика, кортикобазальная дегенерация и др.), для которых характерно патологическое накопление тау-белка в нейронах. Связываясь с микротрубочками, р-тау снижает растворимость и вызывает агрегацию последних в фибриллярные структуры, известные как парные спиральные филаменты, которые затем формируют внутри нейронов высокотоксичные филаментозные клубки, выявляемые при БА [8].

Показано, что различные виды стресса (холодовой, иммобилизационный, непредсказуемый, стресс голодания) сопровождаются значительным повышением в мозге экспериментальных животных уровня р-тау, что обычно обнаруживается при различных вариантах моделирования БА у крыс и мышей [9]. Важным фактором повышения уровня и накопления р-тау в мозге является активация стрессом каскада нейроэндокринных сигнальных путей, формирующего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН-ось, или HPA-axis). Основным признаком активации ГГН-оси под воздействием стресса является гиперсекреция глюкокортикоидов (ГК), которая оказывает нейротоксический эффект и усиливает аккумуляцию Aβ у мышей с моделью БА [10, 11]. В то же время при хроническом стрессе у мышей с нокаутом гена, кодирующего тау-белок, нейроны гиппокампа и новой коры не атрофируются и, соответственно, не возникают когнитивные нарушения [7], что указывает на роль тау как патогенетического эффектора стрессовых воздействий. У контрольных крыс введение ГК на фоне хронического непредсказуемого стресса повышало экспрессию эпитопов р-тау, характерных для БА, а потенцирование эффекта ГК усиливало формирование р-тау-подобных клубков в нейронах [12, 13].

Существование многочисленных регуляторных механизмов ГГН-оси позволяет предположить, что гиперфосфорилирование и аккумуляция р-тау, индуцируемые стрессом, опосредованы не только действием ГК. Действительно, у мышей с адреналэктомией состояние стресса также сопровождается повышением в мозге уровня р-тау. Следовательно, из факторов гормональной регуляции избыточного фосфорилирования тау при стрессе нельзя исключить еще одно звено ГГН-оси – паравентрикулярное ядро гипоталамуса, секреция которым кортикотропин-рилизинг-гормона (CRH) и вазопрессина стимулирует высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза и последующую активацию выработки ГК корой надпочечников [9]. Действие CRH опосредуется рецепторами CRHR1 и CRHR2, сопряженными с G-белком, причем у нокаутных по *CRHR1* мышей уровень р-тау снижен, а по *CRHR2* – повышен, что свидетельствует о преимущественном участии CRHR1 в патологическом формировании р-тау под влиянием стресса. Кроме того, у мышей с гиперэкспрессией CRH, обеспечивающей стабильную сигнализацию, опосредуемую ГК, также усиливается образование патологических форм р-тау [9].

Использование в экспериментах как острых, так и хронических стрессорных воздействий различной интенсивности показало усиление продукции Aβ и его аккумуляцию в виде амилоидных бляшек у трансгенных мышей с моделью БА [14, 15]. У модельных мышей с двойным трансгеном (по предшественнику Aβ и пресенилину-1, APP/PS1) хронический умеренный стресс усиливал повреждение нейронов и формирование сенильных бляшек [16, 17]. Даже кратковременный стресс в раннем возрасте у мышей с моделью БА влиял на аккумуляцию амилоида, вероятно, при участии нейровоспаления [18]. Повышение уровня интерстициального Aβ можно было обнаружить уже в течение первого часа после индукции иммобилизационного стресса, а кратковременный стресс различной природы стимулировал формирование скоплений амилоида [14, 15, 19]. У мышей с моделью БА стрессовое состояние приводило к ускоренной утрате когнитивных функций [17, 20], при этом у молодых животных (возрастом до 1 года) стресс приводил к повышению содержания Aβ в цереброспинальной жидкости и усилению его аккумуляции [14, 18].

Таким образом, индуцированная стрессом гиперактивация ГГН-оси сопровождается патологическим процессингом р-тау. При этом гиперфосфорилирование тау, наблюдаемое при БА, сопровождается нарушением регуляции протеостаза в нейронах, в норме поддерживаемого многочисленными механизмами и компонентами клеточного аппарата, которые отвечают за транскрипцию, синтез, модификацию, сортировку, транспортировку и локализацию белков. Нарушения протеостаза приводят, в конечном счете, к формированию токсических вариантов р-тау. Подобный дисбаланс происходит и при нейродегенеративных заболеваниях, для которых характерна патологическая агрегация белков с последующим необратимым повреждением нейронов.

В формировании р-тау задействовано более 80 сайтов фосфорилирования, осуществляемого

при участии многочисленных киназ, в том числе киназы гликогенсинтазы 3β (GSK3β), циклин-зависимой киназы 5 (CDK5), c-Jun *N*-терминальной киназы (JNK), кальций/кальмодулин-зависимой киназы II (CaMKII), AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK), cAMP-зависимой протеинкиназы (PKA) и ряда других. Так, было обнаружено, что при холодовом стрессе в повышении уровня p-тау участвуют GSK3β, CDK5 и JNK. Обратный процесс, дефосфорилирование p-тау, опосредуется рядом фосфатаз, в частности протеинфосфатазой 2A, 2B, 1 и 5 (PP2A, PP2B, PP1 и PP5) [21].

В норме нейрональный тау-белок локализован в основном в аксонах, где он взаимодействует с микротрубочками и нейрофиламентами, участвуя в регуляции аксонального транспорта и нейротрофической сигнализации, а также поддержании цитоскелета. При БА p-тау выявляется в виде клубков в соме и дендритах нейронов, а также накапливается в синапсах, приводя к повреждению цитоскелета. Аналогичные изменения локализации тау, происходящие при хроническом стрессе, могут служить отягчающим фактором патогенеза БА [6, 8].

Реактивность микроглиальных клеток играет важную роль в патогенезе БА. Известно, что микроглия быстро реагирует на изменения гомеостаза мозга при стрессе, травме и других патологических состояниях организма [22, 23]. Клетки микроглии являются основными иммунными клетками мозга и наряду с регуляцией нейровоспалительных и нейродегенеративных процессов [24] участвуют в поддержании гомеостаза ЦНС, процессах обучения и запоминания, пластическом ремоделировании нейрональных цепей [25–28]. Для БА характерен так называемый реактивный микроглиоз, характеризующийся усиленной пролиферацией микроглиальных клеток в области скоплений Aβ [29].

При хроническом стрессе реактивность микроглии возрастает, опосредуя реакцию мозга на постоянное стрессорное воздействие [30]. Результаты экспериментальных исследований показывают, что микроглия играет важную роль в медиации влияния хронического стресса на манифестацию и прогрессирование БА [31]. У трансгенных мышей в отсутствие взаимодействия нейронов с микроглией, опосредуемого в норме хемокином Cx3cl1 (фракталкином) и нарушенного нокаутом гена, кодирующего его рецептор Cx3cr1, хронический стресс не влияет на морфологию микроглиальных клеток и не вызывает признаков депрессивных расстройств [32]. Сходные данные о повышенной устойчивости к стрессу у мышей с нокаутом *Cx3cr1* получены в результате исследований различных форм хронического стресса [33–35]. У трансгенных мышей линии Tg2576 с моделью БА под влиянием хронического стресса ускорялось возрастное накопление Aβ в мозге, сопровождаемое торможением нейрогенеза в гиппокампе и нарушением контекстуальной памяти [36]. Показано, что стрессорные воздействия различной природы ингибировали экспрессию нейротрофинов, в частности нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), в нейронах гиппокампа экспериментальных животных [37, 38]. Снижение уровня BDNF, коррелирующее с тяжестью симптоматики БА, обнаруживалось в гиппокампе и височной коре пациентов на доклинической и клинической стадиях заболевания [39, 40]. Следовательно, нарушения сигнализации BDNF и, вероятно, ряда других нейротрофинов могут быть медиатором патогенетических эффектов хронического стресса и влиять на течение БА.

Существуют доказательства того, что хронический стресс может ускорять старение, которое является одним из основных факторов риска развития БА и характеризуется снижением способности адекватно реагировать на стресс, причем в процессе старения экспрессия глюкокортикоидных рецепторов ослабевает, а появление при этом свободного кортизола оказывает нейротоксический эффект [41]. Кроме того, старение может способствовать воспалительному процессу, включающему активацию микроглии с участием рецепторного механизма, который опосредует передачу сигналов кортизола [41] и при старении страдает, что приводит к изменениям циркадного ритма с нарушениями сна, сопровождающимися усилением секреции кортизола [42].

Как уже говорилось выше, у мышей с БА хронический стресс приводит к ускоренному развитию заболевания, в частности усиливает отложение внеклеточных бета-амилоидных бляшек и внутриклеточное гиперфосфорилирование тау-белка [43], что, по крайней мере, частично обусловлено гиперсекрецией кортикостероидов. Еще одним механизмом стресс-индуцированного отягощения симптомов БА, способствующим накоплению Aβ и гиперфосфорилированию тау, может быть усиленная секреция гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона [19].

Принимая во внимание результаты многочисленных исследований в различных лабораториях и на разных экспериментальных моделях БА, можно с большой долей уверенности утверждать, что практически любой тип стресса ускоряет патогенез заболевания, способствуя внекле-

точной аккумуляции Aβ и формированию клубков p-тау [19]. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что стресс является важным фактором ускорения развития БА и у человека.

Существуют указания на то, что тяжелые возраст-зависимые заболевания, такие как диабет и метаболический синдром, сами по себе могут индуцировать стрессовое состояние у человека, приводя к повышению риска развития БА [44, 45]. Кроме того, связь между депрессивными симптомами и деменцией у пожилых людей может быть в первую очередь обусловлена как общими причинами, так и симптомами, отражающими особенности доклинической фазы деменции [46].

Одной из структур головного мозга, наиболее повреждаемой при БА, особенно под влиянием стресса, является гиппокамп [11]. В нем активно экспрессируются глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, баланс которых обеспечивает правильное функционирование гиппокампа. Стресс способен нарушить баланс между рецепторами этих типов и привести к уменьшению объема гиппокампа [47, 48]. Динамическое МРТ-исследование характера атрофии полей гиппокампа крыс под воздействием физических и психологических стрессоров показало, что в обоих случаях атрофия сначала идентифицируется в CA1, тогда как CA3 и зубчатая извилина затрагиваются позднее, хотя именно поле CA3 повреждается наиболее интенсивно. С устранением стресса состояние аммонова рога постепенно возвращается к норме, однако атрофия зубчатой извилины продолжает развиваться [49, 50].

Известно, что длительное воздействие повышенных уровней кортикостероидов приводит к изменению морфологии дендритов и уменьшению объема гиппокампа [51–53]. У старых крыс психологический стресс, индуцированный длительной социальной изоляцией, одновременно с нарушением пространственной памяти приводил к повышению уровня плазматического кортикостерона, а также сокращению объема краевого слоя и плотности шипиков в поле CA1 [54]. Сходные с указанными изменения были обнаружены и в гиппокампе пожилых людей, у которых при многолетнем и стабильно высоком уровне кортизола на фоне хронического стресса наблюдалось уменьшение объема полей CA2, CA3, CA4 и зубчатой извилины [55]. Полагают, что индуцированная стрессом атрофия зубчатой извилины, в которой на протяжении всей жизни у многих видов позвоночных, включая человека, сохраняется устойчивый нейрогенез, является важным фактором развития возрастных когнитивных нарушений и деменции [56].

Сказанное выше позволяет предположить наличие прямой корреляции между стресс-индуцированным повышением уровня глюкокортикоидов в кровяном русле и прогрессирующими когнитивными нарушениями. Высокое содержание кортизола в слюне пожилых пациентов, отражающее уровень биологически активного свободного кортизола в сыворотке крови, может служить маркером возрастных когнитивных нарушений. В недавней работе Ho et al. [57] такое повышение уровня кортизола в крови у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями было экспериментально подтверждено.

Ранее было показано, что ассоциированная с БА деменция на ранней стадии ассоциируется с повышением уровня кортикостероидов (КС) в крови и нервно-психическими расстройствами, которые обусловлены тревожным состоянием. Впервые увеличение уровня КС в сосудистом русле было обнаружено у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [58, 59]. Позднее оказалось, что дальнейшее повышение уровня КС прямо коррелирует с ускорением прогрессирования деменции [60, 61]. С использованием базы данных ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) при анализе МРТ головного мозга пациентов на самых ранних стадиях деменции и через 2 года было показано, что депрессивная симптоматика ассоциирована с ускорением снижения плотности ткани мозга и повышением вероятности трансформации умеренных когнитивных нарушений в деменцию [62, 63].

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА

Локомоторные нарушения у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) сочетаются с эмоциональным дистрессом и снижением способности к ежедневной нормальной жизнедеятельности [64]. Кроме того, для наиболее подверженных стрессу пациентов характерно наличие немоторных симптомов и снижение качества жизни [65].

В целом диагнозу БП *de novo* часто предшествует психологический стресс, а также изменения в ГГН-оси, оцениваемые по уровням кортизола и АКТГ в крови [66]. По результатам обширного популяционного исследования, посттравматический стресс представляется серьезным фактором риска БП [67]. Кроме того, эмоциональные стимулы, вызывающие стресс, могут способствовать усугублению двигательных симптомов при БП [68].

Полагают, что белок RTP801 играет важную роль в процессах, опосредующих влияние стрес-

са на патогенез БП. Показано, что после стрессорного воздействия содержание RTP801 в дофаминергических нейронах черной субстанции возрастает, при этом ингибируется аутофагия и усиливается аккумуляция α-синуклеина [69].

Стресс при БП может действовать как «акселератор» заболевания. Действительно, у самцов мышей с моделью БП в условиях хронического стресса происходило усиленное накопление α-синуклеина, сопровождавшееся двигательными нарушениями [70]. Однако молекулярные механизмы, опосредующие гендерные различия этого эффекта, до сих пор не выяснены.

В одной из последних работ, основанной на мета-анализе ряда публикаций, обнаружена ассоциация между подверженностью стрессу в раннем возрасте и развитием депрессии и БП [71]. Показано, что стресс этого типа может способствовать развитию депрессии, а пациенты с депрессией подвергаются риску развития БП в более позднем возрасте. Подчеркивается, что депрессия является распространенным немоторным симптомом, предшествующим двигательным нарушениям при БП. Стимуляция областей, прилегающих к черной субстанции, а также применение дофаминовых агонистов может облегчить течение депрессии. Авторы заключают, что, поскольку БП вызывает истощение дофаминергических нейронов черной субстанции, депрессия может быть частью патофизиологического процесса, приводящего к БП. Вполне вероятно, что мезокортикальные и мезолимбические дофаминергические пути, лежащие в основе эмоций и когнитивных функций, также могут играть ключевую роль в депрессии, ассоциированной с БП. Отмечается положительный терапевтический эффект антидепрессанта флувоксамина (из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) в экспериментах на животных с моделью БП в сочетании с депрессивно-подобным поведением [71].

В совсем недавнем детальном исследовании, выполненном на крысах с моделью БП, нокаутных по гену *Pink1*, обнаружено, что хронический психологический дистресс индуцирует у них моторные симптомы, подобные наблюдаемым при БП у человека, и способствует развитию нейродегенеративной патологии [72]. У молодых крыс, подвергнутых психологическому дистрессу (реакция на хищника), проводили анализ биоэнергетического профиля головного мозга (окислительное фосфорилирование и гликолиз), поведения и двигательной функции, оценку экспрессии антиоксидантных ферментов и BDNF, а также состояния митохондрий. Результаты показали снижение митохондриального дыхания и гликолиза до 50%, снижение уровня антиоксидантных белков, а также содержания митохондрий и BDNF в префронтальной коре крыс как дикого типа, так и нокаутных. Кроме того, психологический дистресс заметно индуцировал тревогу и появление паркинсонических симптомов у крыс дикого типа и ускорял манифестацию симптомов БП у нокаутных животных.

Получены новые данные, раскрывающие роль микроглии и индуцируемого стрессом воспаления в патогенезе БП [73] и описывающие роль инфламмасомы NLRP3, полипротеинового олигомерного комплекса, отвечающего за распознавание стрессовых сигналов и реализацию воспалительного ответа [74]. Так, в поведенческих экспериментах и морфохимических исследованиях головного мозга крыс было описано нарастание нарушений в поведении, а также активация микроглии и инфламмасомы NLRP3 у крыс с индуцированным липополисахаридом синдромом БП через 2 недели после хронического непредсказуемого умеренного стресса. В эти же сроки после стрессового воздействия в сыворотке крови этих животных повышался уровень интерлейкина-1β, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α, а в черной субстанции усиливалась экспрессия NLRP3, Asc (адаптерного белка с доменом активации каспаз) и каспазы-1, сопровождавшаяся повреждением дофаминергических нейронов. Таким образом, показано, что предварительное воздействие стресса усиливает активацию микроглии и повреждение дофаминергических нейронов, что, вероятно, опосредуется ускорением воспалительного ответа и активацией инфламмасомы NLRP3. Эти данные значительно расширили сформулированные в более ранних работах представления о патогенетической роли стресса в активации микроглии и индуцируемого ею нейровоспаления при БП [70, 75, 76].

ДРУГИЕ ФОРМЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Болезнь Гентингтона. У мышей R6/1 HD с моделью болезнью Гентингтона (БГ), так же как при БА и БП, изменяется активность ГГН-оси, что указывает на вовлечение кортизола в патогенез БГ [77]. Интересно отметить, что степень отягощения хроническим стрессом симптоматики БГ, такой как локомоторная активность и координация, обонятельная чувствительность, была связана с полом животного [78]. При стрессе двигательная активность и координация усиливались у самцов, но не у самок, независи-

мо от генотипа, тогда как обонятельная чувствительность нарушалась у самок мышей R6/1 HD, но не у дикого типа. Обонятельная чувствительность у самцов снижалась – как у мышей линии R6/1 HD, так и у дикого типа.

Кроме того, выявлен общий сигнальный путь, характерный как для стресса, так и для БГ, в котором задействован трансформирующий фактор роста β (TGF-β) в сочетании с транскрипционным фактором forkhead box O3 (FOXO3) [79].

Боковой амиотрофический склероз. О влиянии стресса на патогенез бокового амиотрофического склероза (БАС) сведений в литературе очень мало. Так, в одной из работ было показано, что индивиды с высокой устойчивостью к стрессу были менее подвержены риску развития БАС в возрасте до 55 лет [80]. Однако результаты другого исследования свидетельствуют о том, что стресс (в данном случае, профессиональный) не является фактором риска развития этого заболевания, поскольку у пациентов с БАС и в контрольной группе наблюдался сходный стрессовый фон [81]. Не выявлено никакой связи между когнитивными нарушениями и стрессом среди пациентов с БАС [82]. Противоречивые результаты этих исследований могут отчасти объясняться применением различных нейропсихологических и нейропсихиатрических подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс вызывает глубокие изменения в работе мозга от морфофункциональной реорганизации нервной ткани до нарушения экспрессии синаптических белков и является одним из мощных критических факторов, влияющих на патогенез нейродегенеративных заболеваний. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что патогенетические эффекты стресса во многом опосредуются активацией ГГН-оси с последующей цитотоксической гиперпродукцией ГК, которые способны воздействовать на множество субклеточных механизмов и, таким образом, приводить к нарушению протеостаза, а также структуры и функции нейронов. Этот процесс может усугубляться мутациями в ключевых генах и старением, которое само по себе также является важным фактором риска нейродегенеративных заболеваний.

Следует, однако, отметить, что специфические клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе стресс-индуцированной агрегации белков, остаются недостаточно изученными. Поэтому дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на детальном изучении этих механизмов при особом внимании к стрессовым ситуациям в ранний период жизни, пагубные последствия которых могут проявляться и во взрослом возрасте вплоть до самой старости. Кроме того, при разработке эффективной терапии нейродегенеративной патологии следует учитывать стресс как важный фактор риска развития заболевания.

Финансирование. Работа не была финансирована какими-либо фондами или проектами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kolanowski, A., Boltz, M., Galik, E., Gitlin, L. N., Kales, H. C., et al. (2017) Determinants of behavioral and psychological symptoms of dementia: a scoping review of the evidence, *Nurs. Outlook*, **65**, 515-529, doi: 10.1016/j.outlook.2017.06.006.
2. Ross, J. A., Gliebus, G., and Van Bockstaele, E. J. (2017) Stress induced neural reorganization: a conceptual framework linking depression and Alzheimer's disease, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **85**, 136-151, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.004.
3. Donley, G. A. R., Lönnroos, E., Tuomainen, T. P., and Kauhanen, J. (2018) Association of childhood stress with late-life dementia and Alzheimer's disease: the KIHD study, *Eur. J. Public Health*, **28**, 1069-1073, doi: 10.1093/eurpub/cky134.
4. Peña-Bautista, C., Casas-Fernández, E., Vento, M., Baquero, M., and Cháfer-Pericás, C. (2020) Stress and neurodegeneration. *Clin. Chim. Acta*, **503**, 163-168, doi: 10.1016/j.cca.2020.01.019.
5. Liu, Y. Z., Wang, Y. X., and Jiang, C. L. (2017) Inflammation: the common pathway of stress-related diseases, *Front. Hum. Neurosci.*, **11**, 316, doi: 10.3389/fnhum.2017.00316.
6. Lopes, S., Vaz-Silva, J., Pinto, V., Dalla, C., Kokras, N., et al. (2016) Tau protein is essential for stress-induced brain pathology, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E3755-E3763, doi: 10.1073/pnas.1600953113.
7. Lopes, S., Teplytska, L., Vaz-Silva, J., Dioli, C., Trindade, R., et al. (2017). Tau deletion prevents stress-induced dendritic atrophy in prefrontal cortex: role of synaptic mitochondria, *Cerebr. Cortex*, **27**, 2580-2591.
8. Arendt, T., Stieler, J. T., and Holzer, M. (2016) Tau and tauopathies, *Brain Res. Bull.*, **126**, 238-292, doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.018.
9. Sierra-Fonseca, J. A., and Gosselink, K. L. (2018) Tauopathy and neurodegeneration: a role for stress, *Neurobiol. Stress*, **9**, 105-112, doi: 10.1016/j.ynstr.2018.08.009.

10. Stephens, M. A., and Wand, G. (2012) Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence, *Alcohol. Res.*, **34**, 468-483.
11. 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.
12. Sotiropoulos, I., and Sousa, N. (2016) Tau as the converging protein between chronic stress and Alzheimer's disease synaptic pathology, *Neurodegener. Dis.*, **16,** 22-25, doi: 10.1159/000440844.
13. Yi, J. H., Brown, C., Whitehead, G., Piers, T., Lee, Y. S., et al. (2017) Glucocorticoids activate a synapse weakening pathway culminating in tau phosphorylation in the hippocampus, *Pharmacol. Res.*, **121**, 42-51, doi: 10.1016/j.phrs.2017.04.015.
14. Lesuis, S. L., Maurin, H., Borghgraef, P., Lucassen, P. J., Van Leuven, F., and Krugers, H. J. (2016) Positive and negative early life experiences differentially modulate long term survival and amyloid protein levels in a mouse model of Alzheimer's disease, *Oncotarget*, **7**, 39118-39135, doi: 10.18632/oncotarget.9776.
15. Justice, N. J., Huang, L., Tian, J. B., Cole, A., Pruski, M., et al. (2015) Posttraumatic stress disorder-like induction elevates beta-amyloid levels, which directly activates corticotropin-releasing factor neurons to exacerbate stress responses, *J. Neurosci.*, **35**, 2612-2623, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3333-14.2015.
16. Cuadrado-Tejedor, M., and García-Osta, A. (2016) Chronic mild stress assay leading to early onset and propagation of Alzheimer's disease phenotype in mouse models, *Methods Mol. Biol.*, **1303**, 241-246, doi: 10.1007/978-1-4939-2627-5_14.
17. Han, B., Yu, L., Geng, Y., Shen, L., Wang, H., et al. (2016) Chronic stress aggravates cognitive impairment and suppresses insulin associated signaling pathway in APP/PS1 mice, *J. Alzheimer's Dis.*, **53**, 1539-1552, doi: 10.3233/JAD-160189.
18. Hoeijmakers, L., Ruigrok, S. R., Amelianchik, A., Ivan, D., van Dam, A. M., et al. (2017) Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model, *Brain Behav. Immun.*, **63**, 160-175, doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.023.
19. Justice, N. J. (2018) The relationship between stress and Alzheimer's disease, *Neurobiol. Stress*, **8**, 127-133, doi: 10.1016/j.ynstr.2018.04.002.
20. Han, B., Wang, J. H., Geng, Y., Shen, L., Wang, H. L., et al. (2017) Chronic stress contributes to cognitive dysfunction and hippocampal metabolic abnormalities in APP/PS1 mice, *Cell. Physiol. Biochem.*, **41**, 1766-1776, doi: 10.1159/000471869.
21. Mietelska-Porowska, A., Wasik, U., Goras, M., Filipek, A., and Niewiadomska, G. (2014) Tau protein modifications and interactions: their role in function and dysfunction, *Int. J. Mol. Sci.*, **15**, 4671-4713, doi: 10.3390/ijms15034671.
22. Matcovitch-Natan, O., Winter, D. R., Giladi, A., Vargas Aguilar, S., Spinrad, A., et al. (2016) Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis, *Science*, **353**, aad8670, doi: 10.1126/science.aad8670.
23. Tian, L., Hui, C. W., Bisht, K., Tan, Y., Sharma, K., et al. (2017) Microglia under psychosocial stressors along the aging trajectory: consequences on neuronal circuits, behavior, and brain diseases, *Prog. Neuropsychopharmacol., Biol. Psychiatry*, **79 (Pt. A)**, 27-39, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.007.
24. Cartier, N., Lewis, C.-A., Zhang, R., and Rossi, F. M. V. (2014) The role of microglia in human disease: therapeutic tool or target? *Acta Neuropathol.*, **128**, 363-380, doi: 10.1007/s00401-014-1330-y.
25. Derecki, N. C., Katzmarski, N., Kipnis, J., and Meyer-Luehmann, M. (2014) Microglia as a critical player in both developmental and late-life CNS pathologies, *Acta Neuropathol.*, **128**, 333-345, doi: 10.1007/s00401-014-1321-z.
26. Sipe, G. O., Lowery, R. L., Tremblay, M.-È., Kelly, E. A., Lamantia, C. E., and Majewska, A. K. (2016) Microglial P2Y12 is necessary for synaptic plasticity in mouse visual cortex, *Nat. Commun.*, **7**, 10905, doi: 10.1038/ncomms10905.
27. Ransohoff, R. M., and El Khoury, J. (2015) Microglia in health and disease, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **8**, a020560, doi: 10.1101/cshperspect.a020560.
28. Tay, T. L., Savage, J. C., Hui, C. W., Bisht, K., and Tremblay, M.-È. (2017) Microglia across the lifespan: from origin to function in brain development, plasticity and cognition, *J. Physiol.*, **595**, 1929-1945, doi: 10.1113/JP272134.
29. Chun, H., Marriott, I., Lee, C. J., Cho, H. (2018) Elucidating the interactive roles of glia in Alzheimer's disease using established and newly developed experimental models. *Front. Neurol.,* **26,** 797, doi: 10.3389/fneur.2018.00797.
30. Santos, L. E., Beckman, D., and Ferreira, S. T. (2016) Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease, *Brain Behav. Immun.*, **55**, 151-165, doi: 10.1016/j.bbi.2015.11.011.
31. Piirainen, S., Youssef, A., Song, C., Kalueff, A. V., Landreth, G. E., et al. (2017) Psychosocial stress on neuroinflammation and cognitive dysfunctions in Alzheimer's disease: the emerging role for microglia? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **77**, 148-164, doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.046.
32. Milior, G., Lecours, C., Samson, L., Bisht, K., Poggini, S., et al. (2016) Fractalkine receptor deficiency impairs microglial and neuronal responsiveness to chronic stress, *Brain Behav. Immun.*, **55**, 114-125, doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.024.
33. Hellwig, S., Brioschi, S., Dieni, S., Frings, L., Masuch, A., et al. (2016) Altered microglia morphology and higher resilience to stress-induced depression-like behavior in CX3CR1-deficient mice, *Brain Behav. Immun.*, **55**, 126-137, doi: 10.1016/j.bbi.2015.11.008.
34. Rimmerman, N., Schottlender, N., Reshef, R., Dan-Goor, N., and Yirmiya, R. (2017) The hippocampal transcriptomic signature of stress resilience in mice with microglial fractalkine receptor (CX3CR1) deficiency, *Brain Behav. Immun.*, **61**, 184-196, doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.023.
35. Winkler, Z., Kuti, D., Ferenczi, S., Gulyás, K., Polyák,Á., and Kovács, K. J. (2017) Impaired microglia fractalkine signaling affects stress reaction and coping style in mice, *Behav. Brain Res.*, **334**, 119-128, doi: 10.1016/j.bbr.2017.07.023.
36. Dong, H., Goico, B., Martin, M., Csernansky, C. A., Bertchume, A., and Csernansky, J. G. (2004) Modulation of hippocampal cell proliferation, memory, and amyloid plaque deposition in APPsw (Tg2576) mutant mice by isolation stress, *Neuroscience*, **127**, 601-609, doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.05.040.
37. Chiba, S., Numakawa, T., Ninomiya, M., Richards, M. C., Wakabayashi, C., and Kunugi, H. (2012) Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex, *Prog.*

Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, **39**, 112-119, doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.018.
38. Roth, T. L., Zoladz, P. R., Sweatt, J. D., and Diamond, D. M. (2011) Epigenetic modification of hippocampal BDNF DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder, *J. Psychiatr. Res.*, **45**, 919-926, doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.01.013.
39. Michalski, B., and Fahnestock, M. (2003) Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease, *Mol. Brain Res.*, **111**, 148-154, doi: 10.1016/s0169-328x(03)00003-2.
40. Peng, S., Wuu, J., Mufson, E. J., and Fahnestock, M. (2005) Precursor form of brain-derived neurotrophic factor and mature brain-derived neurotrophic factor are decreased in the pre-clinical stages of Alzheimer's disease, *J. Neurochem.*, **93**, 1412-1421, doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03135.x.
41. Fonken, L. K., Frank, M. G., Gaudet, A. D., and Maier, S. F. (2018) Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming, *Brain. Behav. Immun.*, **73**, 133-148, doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.012.
42. Schouten, M., Bielefeld, P., Garcia-Corzo, L., Passchier, E. M. J., Gradari, S., et al. (2019) Circadian glucocorticoid oscillations preserve a population of adult hippocampal neural stem cells in the aging brain, *Mol. Psychiatry*, **25**, 1382-1405, doi: 10.1038/s41380-019-0440-2.
43. Kvetnansky, R., Novak, P., Vargovic, P., Lejavova, K., Horvathova, L., Ondicova, K., et al. (2016). Exaggerated phosphorylation of brain tau protein in CRH KO mice exposed to repeated immobilization stress, *Stress*, **19**, 395-405, doi: 10.1080/10253890.2016.1183119
44. Huang, C.-C., Chung, C.-M., Leu, H.-B., Lin, L.-Y., Chiu, C.-C., et al. (2014) Diabetes mellitus and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based study, *PLoS One*, **9**, e87095, doi: 10.1371/journal.pone.0087095.
45. Rojas-Gutierrez, E., Muñoz-Arenas, G., Treviño, S., Espinosa, B., Chavez, R., et al. (2017) Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration, *Synapse*, **71**, e21990, doi: 10.1002/syn.21990.
46. Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., et al. (2017) Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study, *JAMA Psychiatry*, **74**, 712-718, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0660.
47. Rogalska, J. (2010) Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in hippocampus: their impact on neurons survival and behavioral impairment after neonatal brain injury, *Vitam Horm.*, **82**, 391-419, doi: 10.1016/S0083-6729(10)82020-5.
48. Yau, J. L. W., Noble, J., and Seckl, J. R. (2011) 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 deficiency prevents memory deficits with aging by switching from glucocorticoid receptor to mineralocorticoid receptor-mediated cognitive control, *J. Neurosci.*, **31**, 4188-4193, doi: 10.1523/JNEUROSCI.6145-10.2011.
49. Li, Y., Qin, J., Yan, J., Zhang, N., Xu, Y., et al. (2019) Differences of physical vs. psychological stress: evidences from glucocorticoid receptor expression, hippocampal subfields injury, and behavioral abnormalities, *Brain Imaging Behav.*, **13**, 1780-1788, doi: 10.1007/s11682-018-9956-3.
50. McEwen, B. S. (1997) Possible mechanisms for atrophy of the human hippocampus, *Mol. Psychiatry*, **2**, 255-262. doi: 10.1038/sj.mp.4000254.
51. Sousa, N., Madeira, M. D., and Paula-Barbosa, M. M. (1998) Effects of corticosterone treatment and rehabilitation on the hippocampal formation of neonatal and adult rats. An unbiased stereological study, *Brain Res.*, **794**, 199-210, doi: 10.1016/S0006-8993(98) 00218-2.
52. Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., and Paula-Barbosa, M. M. (2000) Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement, *Neuroscience*, **97**, 253-266, doi: 10.1016/S0306-4522(00)00050-6.
53. Woolley, C. S., Gould, E., and McEwen, B. S. (1990) Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons, *Brain Res.*, **531**, 225-231, doi: 10.1016/0006-8993(90)90778-A.
54. Pereda-Pérez, I., Valencia, A., Baliyan, S., Núñez, Á., Sanz-García, A., et al. (2019) Systemic administration of a fibroblast growth factor receptor 1 agonist rescues the cognitive deficit in aged socially isolated rats, *Neurobiol. Aging*, **78,** 155-165, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.011.
55. Zimmerman, M. E., Ezzati, A., Katz, M. J., Lipton, M. L., Brickman, A. M., et al. (2016) Perceived stress is differentially related to hippocampal subfield volumes among older adults, *PLoS One*, **11**, 154530, doi: 10.1371/journal.pone.0154530.
56. Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., et al. (2019) Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease, *Nat. Med.*, **25**, 554-560, doi: 10.1038/s41591-019-0375-9.
57. Ho, R. T. H., Fong, T. C. T., Yau, J. C. Y., Chan, W. C., Kwan, J. S. K., et al. (2020) Diurnal cortisol slope mediates the association between affect and memory retrieval in older adults with mild cognitive impairment: a pathanalytical study, *Front. Aging Neurosci.*, **12** 35. doi: 10.3389/fnagi.2020.00035.
58. Davis, K. L., Davis, B. M., Greenwald, B. S., Mohs, R. C., Mathe, et al. (1986) Cortisol and Alzheimer's disease, I: basal studies, *Am. J. Psychiatr.*, **143**, 300-305, doi: 10.1176/ajp.143.3.300.
59. Hartmann, A., Veldhuis, J. D., Deuschle, M., Standhardt, H., and Heuser, I. (1997) Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation, *Neurobiol. Aging*, **18**, 285-289, doi: 10.1016/s0197-4580(97)80309-0.
60. Lupien, S. J., de Leon, M., de Santi, S., Convit, A., Tarshish, C., et al. (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat. Neurosci.,* **1**, 69–73, doi: 10.1038/271.
61. Csernansky, J. G., Dong, H., Fagan, A. M., Wang, L., Xiong, C., et al. (2006) Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer type dementia, *Am. J. Psychiatry*, **163**, 2164-2169, doi: 10.1176/ajp.2006.163.12.2164.
62. Lebedeva, A. K., Westman, E., Borza, T., Beyer, M. K., Engedal, K., et al. (2017) MRI-Based classification models in prediction of mild cognitive impairment and dementia in late-life depression, *Front. Aging Neurosci.*, **9**, 13, doi: 10.3389/fnagi.2017.00013.
63. Mah, L., Binns, M. A., and Steffens, D. C. (2015) Anxiety symptoms in amnestic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer's disease, *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **23**, 466-476, doi: 10.1016/j.jagp.2014.10.005.
64. Starkstein, S., Dragovic, M., Brockman, S., Wilson, M., Bruno, V., and Merello, M. (2015) The impact of emotional distress on motor blocks and festination in Parkinson's disease, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **27**, 121-126, doi: 10.1176/appi.neuropsych.13030053.
65. Kim, S. R., Kim, J. Y., Kim, H. K., Lim, K. E., Kim, M. S., and Chung, S. J. (2017) Association among type D personality, non-motor symptoms, and quality of life in

Parkinson's disease: a cross-sectional study, *Geriatr Nurs.*, **38**, 431-436, doi: 10.1016/j.gerinurse.2017.02.006.
66. Ibrahimagic, O. C., Jakubovic, A. C., Smajlovic, D., Dostovic, Z., Kunic, S., Iljazovic, A. (2016) Psychological stress and changes of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with "De Novo" Parkinson's disease, *Med. Arch.*, **70**, 445-448, doi: 10.5455/medarh.016.70.445-448.
67. Chan, Y. E., Bai, Y. M., Hsu, J. W., Huang, K. L., Su, T. P., et al. (2017) Post-traumatic stress disorder and risk of Parkinson's disease: a nationwide longitudinal study, *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **25**, 917-923, doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.012.
68. Blakemore, R. L., MacAskill', M. R., Shoorangiz, R., and Anderson, T. J. (2018) Stress-evoking emotional stimuli exaggerate deficits in motor function in Parkinson's disease, *Neuropsychologia*, **112**, 66-76, doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.006.
69. Zhang, Z., Chu, S. F., Wang, S. S., Jiang, Y. N., Gao, Y., et al. (2018) RTP801 is a critical factor in the neurodegeneration process of A53T α-synuclein in a mouse model of Parkinson's disease under chronic restraint stress, *Br. J. Pharmacol.*, **175**, 590-605, doi: 10.1111/bph.14091.
70. Wu, Q., Yang, X., Zhang, Y., Zhang, L., and Feng, L. (2016) Chronic mild stress accelerates the progression of Parkinson's disease in A53T α-synuclein transgenic mice, *Exp. Neurol.*, **285**, Pt A, 61-71, doi: 10.1016/j.expneurol.2016.09.004.
71. Dallé, E., and Mabandla, M. V. (2018) Early life stress, depression and Parkinson's disease: a new approach, *Mol. Brain*, **11**, 18, doi: 10.1186/s13041-018-0356-9.
72. Grigoruță, M., Martínez-Martínez, A., Dagda, R. Y., and Dagda, R. K. (2020) Psychological stress phenocopies brain mitochondrial dysfunction and motor deficits as observed in a parkinsonian rat model, *Mol. Neurobiol.*, **57**, 1781-1798, doi: 10.1007/s12035-019-01838-9.
73. Kong, H., Yang, L., He, C., Zhou, J. W., Li, W. Z., et al. (2019) Chronic unpredictable mild stress accelerates lipopolysaccharide-induced microglia activation and damage of dopaminergic neurons in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **179**, 142-149, doi: 10.1016/j.pbb.2019.01.004.
74. Mariathasan, S., Newton, K., Monack, D. M., Vucic, D., French, D. M., et al. (2004) Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf, *Nature*, **430**, 213-218, doi: 10.1038/nature02664.
75. De Pablos, R. M., Herrera, A. J., Espinosa-Oliva, A. M., Sarmiento, M., Muñoz, M. F., et al. (2014) Chronic stress enhances microglia activation and exacerbates death of nigral dopaminergic neurons under conditions of inflammation, *J. Neuroinflammation*, **24**, 34, doi: 10.1186/1742-2094-11-34.
76. Sugama, S., Sekiyama, K., Kodama, T., Takamatsu, Y., Takenouchi, T., et al. (2016) Chronic restraint stress triggers dopaminergic and noradrenergic neurodegeneration: Possible role of chronic stress in the onset of Parkinson's disease, *Brain Behav. Immun.*, **51**, 39-46, doi: 10.1016/j.bbi.2015.08.015.
77. Dufour, B. D., and McBride, J. L. (2016) Corticosterone dysregulation exacerbates disease progression in the R6/2 transgenic mouse model of Huntington's disease, *Exp. Neurol.*, **283**, Pt. A, 308-317, doi: 10.1016/j.expneurol.2016.06.028.
78. Mo, C., Renoir, T., and Hannan, A. J. (2014) Effects of chronic stress on the onset and progression of Huntington's disease in transgenic mice, *Neurobiol. Dis.*, **71**, 81-94, doi: 10.1016/j.nbd.2014.07.008.
79. Scarpa, J. R., Jiang, P., Losic, B., Readhead, B., Gao, V. D., et al. (2016) Systems genetic analyses highlight a TGFβ-FOXO3 dependent striatal astrocyte network conserved across species and associated with stress, sleep, and Huntington's disease, *PLoS Genet.*, **12**, e1006137, doi: 10.1371/journal.pgen.1006137.
80. Longinetti, E., Mariosa, D., Larsson, H., Almqvist, C., Lichtenstein, P., et al. (2017) Physical and cognitive fitness in young adulthood and risk of amyotrophic lateral sclerosis at an early age, *Eur. J. Neurol.*, **24**, 137-142, doi: 10.1111/ene.13165.
81. Parkin Kullmann, J. A., Hayes, S., and Pamphlett, R. (2018) Is psychological stress a predisposing factor for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? An online international case-control study of premorbid life events, occupational stress, resilience and anxiety, *PLoS One*, **13**, e0204424, doi: 10.1371/journal.pone.0204424.
82. Rabkin, J., Goetz, R., Murphy, J. M., Factor-Litvak, P., Mitsumoto, H., and ALS COSMOS Study Group (2016) Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort, *Neurology*, **87**, 1320-1328, doi: 10.1212/WNL.0000000000003035.

CURRENT VIEWS ON THE ROLE OF STRESS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC NEURODEGENERATIVE DISEASES

Review

L. G. Khaspekov

Research Center of Neurology, 125367 Moscow, Russia; e-mail: khaspekleon@mail.ru

The review summarizes the results of studies on the cellular and molecular mechanisms mediating the impact of stress on the pathogenesis of neurodegenerative brain pathologies (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc.) and presents current information on the role of stress in the hyperphosphorylation of tau protein, aggregation of beta-amyloid, and hyperactivation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis involved in the hyperproduction of factors that contribute to the pathogenetic role of stress in neurodegeneration. The data on the participation of microglia in the effects of stress on the pathogenesis of neurodegenerative diseases are presented.

Keywords: stress, neurodegeneration, dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease