

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ – РЕГУЛЯТОРЫ ПЛАСТИЧНОСТИ ВЗРОСЛОГО ГИППОКАМПА: ТОЧКИ РОСТА И ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ*

Обзор

© 2023 Н.В. Гуляева^{1,2}

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

² ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы, 115419 Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.03.2023

После доработки 10.04.2023

Принята к публикации 10.04.2023

В обзоре проанализированы современные представления о контроле глюкокортикоидами различных механизмов пластичности гиппокампа взрослых млекопитающих и человека. Глюкокортикоидные гормоны обеспечивают согласованное функционирование ключевых компонентов и механизмов гиппокампальной нейропластичности: нейрогенеза, глутаматергической нейротрансмиссии, микроглии и астроцитов, систем нейротрофических факторов, нейровоспаления, протеаз, метаболических гормонов, нейростероидов. Регуляторные механизмы многообразны: наряду с прямым действием глюкокортикоидов через специфические рецепторы, описаны опосредованные глюкокортикоид-зависимые воздействия, а также многочисленные взаимодействия между различными системами и компонентами, опосредующими нейропластичность. Несмотря на то что многие связи в этой сложной регуляторной схеме до сих пор не установлены, изучение рассмотренных в работе факторов и механизмов формирует точки роста в области исследований регулируемых глюкокортикоидами процессов в мозге и в первую очередь в гиппокампе. Эти исследования принципиально важны для трансляции в клинику и потенциального лечения/предупреждения распространенных заболеваний эмоциональной и когнитивной сфер и коморбидных им состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейропластичность, гиппокамп, глюкокортикоиды, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, синаптическая пластичность, стресс, нейрогенез, нейровоспаление, глутаматергическая трансмиссия, протеазы, BDNF, инсулинорезистентность, депрессия, болезнь Альцгеймера, старение.

DOI: 10.31857/S0320972523050019, EDN: AXHRHM

ВВЕДЕНИЕ. ГИППОКАМП – МИШЕНЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Пластичность нейронов и глиальных клеток играет жизненно важную роль в передаче и интеграции сигналов в центральной нервной системе. Нейропластичность, адаптивное

изменение нервной системы в ответ на изменение внешних сигналов, охватывает множество процессов и механизмов их реализации, от рождения, выживания, миграции и интеграции новых нейронов, роста нейритов, синаптогенеза и модуляции зрелых синапсов до формирования и трансформации нейронных сетей. Фундаментальным механизмом пластичности взрослого мозга является зависимость

Принятые сокращения: АСТН – аденокортикотропный гормон; AMPAR – рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA); APP – белок-предшественник амилоида; BACE1 – β-секретаза 1; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; CRH – кортикотропин-релизинг-гормон; GR – глюкокортикоидные рецепторы; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; mGluR – метаботропные глутаматные рецепторы; MMP – металлопротеиназы; MR – минералокортикоидные рецепторы; NMDAR – N-метил-D-аспартатные рецепторы; TrkB – тропомиозиновый тирозинкиназный рецептор B; БА – болезнь Альцгеймера; ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; ГК – глюкокортикоиды.

* Статья опубликована в рамках специального выпуска «Биохимические аспекты разных уровней нейропластичности: молекулы, гены, синапсы, клетки, когнитивные процессы» (том 88, №№ 3–4, 2023).

от активности нейронов реорганизация предсуществующей структуры, и именно пластичность мозга взрослого человека позволяет ему учиться на протяжении всей жизни. Исследования последних десятилетий позволили охарактеризовать не только пластические структурно-функциональные перестройки мозга, но и несколько форм синаптической пластичности, определив их как ключевые процессы, которые позволяют мозгу работать динамично и осуществлять обучение, запоминание и использование памяти [1]. Нейропластичность является основой адаптации мозга к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, а aberrантные изменения пластичности ассоциированы с патологическими состояниями.

Глюкокортикоиды (ГК), оказывая влияние согласованно с катехоламинами, контролируют поведенческую адаптацию к стрессу и улучшают сохранение значимой эмоциональной информации; они динамично регулируют синаптическую функцию и синаптическую пластичность, лежащие в основе формирования эмоциональной памяти [2]. Формирование и использование памяти – сложный процесс, в котором участвуют несколько структур мозга, такие как гиппокамп, миндалевидное тело и прилегающие области коры, обычно определяемые как медиальные структуры височной доли. Считают, что после обучения многие формы памяти первоначально кодируются в гиппокампе, но впоследствии энграммы длительно сохраняются и в других областях мозга, таких как неокортекс (этот процесс известен как консолидация системной памяти). Синаптическая пластичность является основным клеточным механизмом, лежащим в основе обучения и памяти, и поэтому считается ключевой в этом процессе [3]. Во взрослом гиппокампе, лимбической структуре, отвечающей как за когнитивные функции, так и за эмоции, синаптическая пластичность важна для обработки информации, обучения и кодирования памяти. Зубчатая извилина взрослого гиппокампа постоянно генерирует когорты нейронов, часть из которых выживает, созревает и интегрируется в существующие нейронные цепи, и этот процесс регулируется как глобальной, так и локальной нейронной активностью, обеспечивая уникальную клеточную и синаптическую пластичность гиппокампа. По-видимому, возникновение новых нейронов гиппокампа на протяжении всей жизни позволяет постоянно «омолаживать» мозг взрослых млекопитающих, включая человека, и поддерживать адаптивные пластические свойства мозга [4].

Стресс как адаптивная реакция на изменяющиеся условия окружающей среды необходим для выживания организма. ГК, стероидные «гормоны стресса», секретируемые фасцикулярной зоной коры надпочечников, имеют решающее значение для успешной адаптации к стрессорам, и в реализации этой важной для выживания организма функции ГК ключевое место принадлежит именно способности этих гормонов регулировать быструю и долговременную пластичность мозга. Воздействие стресса вызывает активацию ключевой нейрогуморальной системы организма, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и связанных с ней нейрохимических реакций после высвобождения ГК из надпочечников, что и лежит в основе быстрых физиологических реакций. Стимуляция ГГНО приводит к активации определенных областей мозга, включая гиппокамп, миндалевидное тело и префронтальную кору, в которых высокая плотность рецепторов ГК [5].

Действуя через специфические внутриклеточные рецепторы в головном мозге и на периферии, ГК регулируют поведение, а также метаболическую, сердечно-сосудистую, иммунную и нейроэндокринную активности. ГК связываются с двумя подтипами рецепторов: минералокортикоидными рецепторами (MR) и глюкокортикоидными рецепторами (GR), отличающимися по своей аффинности к ГК. Как MR, так и GR могут быть локализованы внутриклеточно или на мембране. MR и GR активируются под действием ГК и опосредуют их эффекты, в т.ч. на быстрые и долговременные события синаптической пластичности. GR присутствуют в каждой клетке нервной системы, но уровень экспрессии варьируется, поэтому разные типы клеток по-разному реагируют на активацию GR [6]. Классически ГК оказывают свое влияние на мозг через геномные механизмы, включающие внутриклеточные MR и GR, непосредственно связывающиеся с ДНК. В последние годы было показано наличие мембранных MR и GR, связанных с G-белками, активация которых запускает сигнальные каскады и, как полагают, реализует быстрые эффекты ГК также через негеномные механизмы [7] (рис. 1).

Эффекты ГК могут сильно различаться в зависимости от типа рецептора, а также от области мозга, типа клеток и физиологического контекста. Эти различия в конечном счете зависят от дифференциальных взаимодействий MR и GR с другими белками, которые определяют связывание лиганда, ядерную транслокацию и транскрипционную активность.

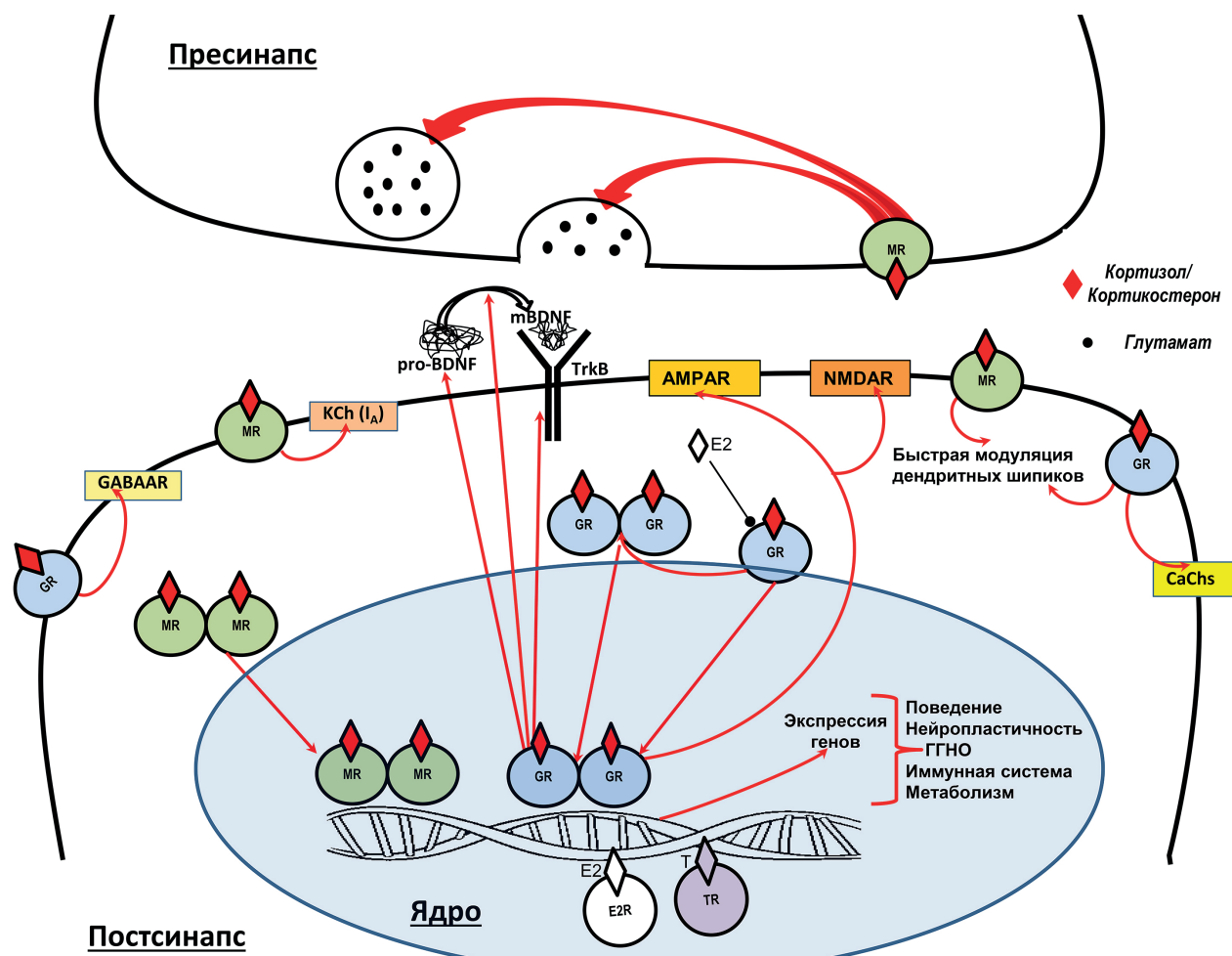


Рис. 1. Рецепторы глюкокортикоидов (ГК) в глутаматергическом синапсе (схема составлена по данным, представленным в опубликованных недавно работах [7–11]). Кортикостерон (у грызунов) или кортизол (у человека) высвобождаются из надпочечников в кровоток. Как липидорастворимые молекулы, ГК могут свободно проникать через клеточную мембрану. Когда ГК связывается с цитозольными глюкокортикоидными рецепторами (GR) и минералокортикоидными рецепторами (MR), это приводит к высвобождению регуляторных комплексов, таких как HSP90, FKBP5 и BAG1, с последующей димеризацией рецепторов и транслокацией их в ядро. Связывание димеризованных GR (MR) с предполагаемыми элементами глюкокортикоидного ответа (GRE), присутствующими в промоторных областях, индуцирует активацию факторов транскрипции. Половые стероидные гормоны эстрадиол (E2) и тестостерон (T) могут модулировать экспрессию GR-зависимых генов (E2R, TR – рецепторы эстрадиола и тестостерона соответственно). Контролируемые ГК гены регулируют экспрессию ионотропных рецепторов глутамата (NMDAR, AMPAR), системы трофических факторов (BDNF), включая синтез про-BDNF (pro-BDNF), протеолитическое превращение его в зрелый BDNF (mBDNF), и синтез рецептора BDNF TrkB. Экспрессия ГК-зависимых генов контролирует функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), нейропластичность, поведение, иммунную систему и метаболизм. В отличие от классических цитозольных/ядерных рецепторов, мембранные GR и MR реализуют быстрые эффекты ГК, модулируя высвобождение глутамата в пресинапсе, а в постсинаптической мембране – активность рецепторов γ -аминомасляной кислоты (GABAAR), катионных каналов: нескольких типов кальциевых (CaCh) и калиевого KCh (IA), а также быстрые изменения дендритных шипиков. Эстрадиол (E2) конкурирует с кортикостероном за ингибирование передачи сигналов GR

MR и GR головного мозга могут опосредовать очень разные, а иногда и противоположные эффекты. Экспрессия MR в мозге гораздо более ограничена в сравнении с GR. MR наиболее распространен в гиппокампе грызунов и человека, где экспрессия MR равна или превышает экспрессию GR в пирамидных клетках CA3 [8]. Известно, что MR и GR перемещаются между цитоплазматическими и ядерными компартментами, а внутриклеточ-

ное распределение MR и GR зависит от равновесия между ядерным импортом и экспортом. Это равновесие, по-видимому, зависит от типа клеток [9, 10].

ГК взаимодействуют (как геномно, так и негеномно) с нейромедиаторами, нейротрофическими факторами, половыми гормонами и другими медиаторами стресса, формируя настоящие и будущие реакции организма на стресс. В гиппокампе и других стресс-реактивных

областях мозга аллостатическая перегрузка, возникающая в результате хронического стресса, может изменить функционирование ГГНО и посредством эпигенетической модификации [7]. В многочисленных экспериментах на животных показано, что в базовых условиях с низкой секрецией ГК занятость MR близка к насыщению. Когда уровни ГК повышаются во время стресса или пика циркадианного цикла этих гормонов, MR становится полностью занятым, и связывание ГК происходит главным образом с GR. Важная роль ГК в нейропластичности была постулирована несколько десятилетий назад [12], однако конкретные механизмы регуляторной функции ГК до конца не расшифрованы. Широкая распространенность GR в различных популяциях нервных и глиальных клеток также за пределами классических областей мозга, отвечающих за реализацию стресс-реакции, подтверждают представление о том, что в ЦНС ГК могут действовать как дирижер, организующий и контролирующий мозговой оркестр, состоящий из различных клеток, включенных в специфические сети. Плейотропность эффектов ГК непосредственно связана с множественными механизмами, которые они запускают и/или контролируют на всех уровнях от молекулярного до сетевого и организменного.

Стресс посредством ГК индуцирует структурную пластичность нейронов, шванновских клеток, микроглии, олигодендроцитов и астроцитов, а также влияет на нейротрансмиссию, изменяя высвобождение и обратный захват глутамата. Воздействие стрессоров вызывает спектр реакций, которые варьируются от потенциально адаптивных до дезадаптивных последствий на структурном, клеточном и физиологическом уровнях. Эти ответы особенно выражены в гиппокампе, где они также влияют на гиппокамп-зависимую когнитивную функцию и эмоциональность [13]. В отличие от хронически повышенных уровней, циркадианные и острые стресс-индуцированные периоды увеличения ГК необходимы для выживания нейронов гиппокампа, приобретения и консолидации памяти, облегчения глутаматергической нейротрансмиссии и образования возбуждающих синапсов, индукции немедленных ранних генов и образования дендритных шипиков. Отрицательная обратная связь со стороны ГК включает несколько механизмов, ведущих к ограничению активации ГГНО и предотвращению вредных эффектов чрезмерной генерации ГК. Адекватная секреция ГК регулируется нервной системой, контролирующей секрецию гипоталамического кортикотропин-

рилизинг-гормона (CRH) вазопрессина, основных регуляторов гипофизарного адренокортикотропного гормона (АСТН). Механизмы быстрой обратной связи, включающие негеномные действия ГК, опосредуют немедленное ингибирование гипоталамической секреции CRH и АСТН, а более медленные механизмы, опосредованные геномом, включают модуляцию лимбических сетей и периферических метаболических мессенджеров [14].

Избыток ГК может иметь негативные эффекты особенно в гиппокампе, в котором высока плотность MR и GR [15]. Эти эффекты включают нарушение синаптической пластичности, атрофию дендритов, нарушение способности нейронов выживать при действии различных повреждающих факторов и в конечном итоге гибель нейронов [16]. Избирательная уязвимость гиппокампа к стрессу, опосредованная рецепцией выделяемых при стрессе ГК, является ценой высокой функциональной пластичности и плейотропности этой лимбической структуры [17]. Общие молекулярные и клеточные механизмы нарушения пластичности гиппокампа включают дисфункцию GR, систем нейротрансмиттеров и нейротрофических факторов, развитие нейровоспаления, приводящее к нейродегенерации и гибели нейронов гиппокампа, а также нарушения нейрогенеза в субгранулярной нейрогенной нише и формирование aberrантных нейронных сетей.

Нормальная пластичность нервной системы необходима для адаптации, обучения и памяти, а пластичность, вызванная стрессом, часто является неадекватной и способствует развитию нейропсихических расстройств и других патологий мозга [18]. Структурная пластичность гиппокампа играет ключевую роль в этиопатогенезе нейродегенеративных заболеваний [19]. Влияние ГК на мозг имеет решающее значение для поддержания гомеостаза, поэтому эти гормоны вовлечены и в процесс старения, которое определяется как период онтогенеза со сниженной способностью поддерживать гомеостаз, повышенной лабильностью ГГНО после стресса и нарушением поведенческой адаптации [20]. По-видимому, дисфункция ГК-зависимых процессов ассоциирована практически со всеми патологиями мозга, поэтому неполное понимание соответствующих механизмов не позволяет в полной мере использовать потенциальные возможности предотвращения и терапии заболеваний мозга.

В данном обзоре проанализированы современные представления о ключевых механизмах

гиппокампальной нейропластичности, находящихся под контролем ГК. Это механизмы, изучение которых формирует точки роста в области изучения регулируемых посредством ГК процессов в мозге, принципиально важные для трансляции в клинику и потенциального лечения/предупреждения распространенных заболеваний эмоциональной и когнитивной сфер, в том числе депрессивных расстройств, болезней Альцгеймера (БА) и других.

НЕЙРОГЕНЕЗ КАК ФОРМА РЕГУЛИРУЕМОЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИППОКАМПА

Нервная система взрослого организма не статична; она подвергается морфологическим и физиологическим изменениям на различных уровнях. Такой пластический механизм гарантирует, что поведенческая регуляция нервной системы адаптируется к различным раздражителям окружающей среды. Принято считать, что в гиппокампе млекопитающих процесс образования и развития функционально интегрированных нейронов происходит на протяжении всей жизни и вносит существенный вклад в высокопластичную природу зрелой центральной нервной системы. Зубчатая извилина гиппокампа — одна из основных нейрогенных ниш во взрослом организме, содержащая стволовые клетки, клетки-предшественники и новые нейроны, часть которых созревает и включается в нейронные сети [4]. Нейрогенез во взрослом гиппокампе представляет собой динамический процесс, связанный с когнитивными функциями, такими как обучение и память. При этом ряд исследователей считает, что нейрогенез не является механизмом замены клеток во взрослом мозге, а вместо этого поддерживает пластическую нейронную сеть гиппокампа за счет непрерывного добавления незрелых, новых нейронов с уникальными свойствами и структурной пластичностью, а также изменения пластичности зрелых нейронов, индуцированные новыми нейронами [21].

Принято считать, что у людей и других млекопитающих воспоминания о событиях кодируются ансамблями нейронов (энграммами) в гиппокампе. Мнемоническая информация, хранящаяся в этих энграммах, может затем использоваться для управления будущим поведением, включая прогнозирование и принятие решений в динамичной среде. Некоторые энграммы гиппокампа могут храниться

постоянно, другие со временем изменяются, и это позволяет предположить, что представленные воспоминания также могут быть преобразованы. Наиболее вероятно, что нейрогенез во взрослом гиппокампе представляет собой один из процессов, который постоянно перестраивает нейронные сети гиппокампа, предположительно, включая сохраненные энграммы [22]. Считают, что нейронные цепи зубчатой извилины — области СА3 взрослого гиппокампа постоянно модифицируются за счет интеграции рожденных в результате нейрогенеза гранулярных клеток зубчатой извилины. Эти клетки проходят длительный период созревания, в течение которого они проявляют повышенную синаптическую пластичность, эффективные электрофизиологические свойства и коннективность. Предполагается, что нейрогенез взрослого гиппокампа позволяет генерировать библиотеку событий/нового опыта, каждое из которых регистрируется в физиологических свойствах и коннективности зрелых гранулярных клеток зубчатой извилины [23]. По-видимому, нейрогенез обеспечивает гибкость зубчатой извилины, позволяющую быстро генерировать специфичное для контекста распределенное представление важных сенсорных стимулов, таких как пространственные сигналы, что в конечном итоге приводит к их различению на поведенческом уровне [24]. При этом большая часть результатов, положенных в основу концепций о роли нейрогенеза взрослого гиппокампа в нейропластичности, получена на млекопитающих животных, в основном грызунах, а ряд методических ограничений вызывает непрекращающиеся дебаты об интенсивности (и вообще наличии) нейрогенеза в гиппокампе взрослого человека [25]. Однако, несмотря на методические трудности исследования нейрогенеза у человека, большинство специалистов принимает, что зубчатая извилина гиппокампа эволюционно законсервирована как один из немногих участков нейрогенеза у взрослых млекопитающих, хотя и остается до конца не ясным, интегрируются ли новые нейроны в существующие сети гиппокампа наравне с нейронами, рожденными в процессе развития, или же они представляют собой дискретную клеточную популяцию с уникальными функциями [26]. Возможно, в результате нейрогенеза во взрослом гиппокампе создается специализированная субпопуляция нейронов, которая может играть ключевую роль в функциях гиппокампа, таких как эпизодическая память.

Добавление новых нейронов во взрослом возрасте происходит в рамках последователь-

ного многоступенчатого процесса. Нейрогенные стадии включают пролиферацию, дифференцировку, миграцию, созревание/выживание и интеграцию новых нейронов в существующую нейронную сеть. Большинство исследований, оценивающих влияние экзогенных (например, ГК, стресса) или эндогенных (например, нейротрофинов и их рецепторов) факторов на нейрогенез у взрослых на разных уровнях, были сосредоточены на пролиферации, выживании и дифференцировке нейронов [27]. Взаимодействие между внешними и внутренними факторами играет фундаментальную роль в регуляции нейрогенеза. За последние десятилетия несколько исследований «внутренних» путей, включая факторы транскрипции, выявили их фундаментальную роль в регуляции каждого этапа нейрогенеза. Однако вполне вероятно, что регуляция транскрипции является частью более сложной регуляторной сети, которая включает эпигенетические модификации, некодирующие РНК и метаболические пути [28]. Важно, что гормоны, в первую очередь стероидные, осуществляют многогранное влияние на все стадии нейрогенеза во взрослом гиппокампе: имеются доказательства гормональной стимуляции (через гормоны гонад — эстрогены и андрогены, а также тиреоидные гормоны), ингибирования (через ГК) и нейропротекции, опосредованной нейротрофинами и нейромодуляторами [29].

Нейрогенез во взрослом гиппокампе в последние годы все чаще рассматривается через призму реакции мозга на стресс. Предполагается, что нейрогенез играет ключевую роль в формировании адаптации к изменениям окружающей среды, что и лежит в основе его роли в реакции на стресс (избыток ГК). Гиппокамп с его высокой конвергенцией на входе и дивергенцией на выходе представляет собой своеобразный вычислительный центр, идеально расположенный в мозге для обнаружения сигналов и контекстов, связанных с прошлым, текущим и прогнозируемым опытом стресса, а также для контроля реакции на стресс на когнитивном, аффективном, поведенческом и физиологическом уровнях. Нейрогенез во взрослом гиппокампе, по-видимому, способствует контекстуальной дискриминации и когнитивной гибкости, снижая упреждение и обобщение переживаний стресса до безопасного уровня. Таким образом, нижележащие области мозга получают более точную и контекстуальную информацию, что позволяет более точно реагировать на стресс в конкретных контекстах [30]. Тем не менее конкретная роль

нейрогенеза во взрослом гиппокампе в опосредовании поведенческого ответа на хронический стресс остается не до конца изученной, и вопрос о том, действуют ли новорожденные нейроны как своеобразный буфер или, наоборот, повышают восприимчивость к вызванной стрессом эмоциональной дезадаптации, остается спорным [31].

В начале 2000-х гг. было подтверждено, что ГК/хронический стресс/нейровоспаление являются одними из самых важных отрицательных регуляторов нейрогенеза у взрослых. Хотя воздействие острого и умеренного стресса на нейрогенез, как правило, кратковременно и может быть быстро преодолено, хроническое воздействие или более тяжелые формы стресса могут вызывать более продолжительное угнетение нейрогенеза, которое лишь частично может быть преодолено последующим воздействием физических упражнений, приемом адаптогенных препаратов и некоторых антидепрессантов [32]. Не вызывает сомнения, что опосредованные ГК нарушения нейрогенеза у взрослых способствуют возникновению болезней мозга, включая когнитивные и аффективные нарушения, нейродегенеративные заболевания. Кроме того, воздействие стресса, особенно в критические периоды раннего детства, нарушая процессы нейрогенеза на длительный период, может перепрограммировать пластичность гиппокампа, увеличивая риск развития в дальнейшем когнитивных нарушений или симптомов тревоги, общих для ряда церебральных патологий, таких как деменция и депрессия, ассоциированных с хроническими изменениями пластичности гиппокампа. В обзоре Podgorny и Gulyaeva [33] подробно проанализировано влияние ГК на механизмы и физиологические особенности нейрогенеза во взрослом гиппокампе и изменения нейрогенеза при церебральных патологиях. Нервно-психические расстройства, как правило, ГК-зависимы, являясь результатом хронического стресса или боли с последующим (нейро)воспалением; все эти состояния ассоциированы с нарушением нейрогенеза и когнитивным дефицитом. Восприимчивость к стрессу и возможность адаптироваться к новым условиям с помощью механизмов устойчивости имеет прямое отношение к особенностям нейрогенеза взрослого гиппокампа и регуляции его ГК [34].

Скорость клеточного цикла и добавления новых нейронов к существующим нейронным цепям гиппокампа, несомненно, уменьшаются с возрастом. Тем не менее нейральные стволовые клетки/клетки-предшественники, которые сохраняются в гиппокампе стареющего

мозга, могут активироваться и продуцировать значительное количество новых функциональных нейронов, которые демонстрируют повышенную выживаемость и интеграцию при оптимальном наборе условий [35]. В зубчатой извилине новорождённые нейроны сосуществуют с возникшими в процессе развития зрелыми гранулярными нейронами, и связь между этими двумя типами клеток регулируют как кооперативные, так и конкурентные процессы. Можно предположить, что новые нейроны в стареющем гиппокампе обладают заметным потенциалом оптимизации процессов на уровне нейронных цепей и поведения, что делает нейрогенез потенциальной мишенью для терапии. Как гиппокамп, так и основная область, иннервирующая эту структуру, энторинальная кора, демонстрируют выраженную атрофию у пациентов с БА, наиболее распространенной формой деменции у пожилых людей [25, 36]. Важно, что наряду с ГК, киназа гликогенсинтазы GSK-3 β и гиперфосфорилированный тау-белок, две основных молекулы, значимые для патогенеза БА, являются мощными негативными регуляторами нейрогенеза взрослого гиппокампа [37].

При таких состояниях, как снижение памяти с возрастом, нейродегенерация и психические заболевания, зрелые нейроны погибают или становятся дефектными, поэтому стимуляция нейрогенеза у взрослых может обеспечить терапевтическую стратегию для преодоления этих состояний. Обучающие задачи, зависящие от гиппокампа, обогащенная среда, физические упражнения и зависимость от активности синаптическая пластичность мощно активируют пролиферацию предшественников нервных клеток в гиппокампе [21]. Для объяснения активации нейрогенеза такими воздействиями рассматривают механизмы усиления нейротрофических и других влияний, которые в норме являются положительными регуляторами нейрогенеза (например, уровни BDNF). Интересно, что физические упражнения связаны с повышением уровня ГК, однако отсутствие негативного эффекта этих гормонов на нейрогенез объясняется не чрезмерным и продолжительным, а «умеренным» и кратковременным их выбросом, так что их концентрации остаются в стимулирующей нейрогенез зоне. В одной из новых гипотез рассматривается влияние лактата, накопленного при физической нагрузке, на пластичность нейронов. Лактат, по-видимому, является одним из существенных факторов, поскольку участвует в метаболизме и передаче сигналов в большинстве, если не во всех, клетках центральной нервной

системы, включая различные типы клеток в нейрогенной нише [38].

ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ТРАНСМИССИЯ И ГИПЕРГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ЗАВИСЯТ ОТ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Хранение и обработка информации на синаптическом уровне обеспечивается способностью синапсов постоянно изменять свою эффективность. Считается, что это явление, ключевое событие синаптической пластичности, лежит в основе множественных форм долговременной памяти у млекопитающих. Именно возбуждающие глутаматергические синапсы играют решающую роль в синаптической передаче, синаптической пластичности и поведенческой адаптации. Почти три десятилетия назад было сделано предположение о том, что ГК и половые стероиды регулируют нейробиохимическую и структурную пластичность гиппокампа посредством клеточных механизмов, опосредованных N-метил-D-аспарататными глутаматными рецепторами (NMDAR) [39], и с тех пор это было подтверждено многочисленными экспериментальными результатами. Синаптическая пластичность гиппокампа, зависящая от глутаматных рецепторов, как считают многие ученые, является основой процессов обучения и поведенческой адаптации. Глутамат известен как основной возбуждающий нейромедиатор в центральной нервной системе, а функционирование глутаматергической системы обеспечивается многочисленными рецепторами, включающими ионотропные и метаботропные подтипы. Первый обеспечивает прохождение катионов через постсинаптическую мембрану, тогда как метаботропный подтип активирует сигнальные каскады через вторичные мессенджеры.

Ионотропные рецепторы глутамата опосредуют синаптические и метаболические действия глутамата. Наряду с NMDAR, к ионотропным глутаматным рецепторам относятся семейства функциональных рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) и каинатные рецепторы. Функционирование ионотропных рецепторов в гиппокампе зависит от их субъединичного состава, аминокислотной последовательности белковых доменов и каркасных белков в синаптических мембранах. Эти рецепторы реактивно пластичны и перестраиваются посредством регуляции субъединиц (количественно и качественно). Именно

перестройки ионотропных рецепторов и изменение их субъединичного состава могут превращать нейроны в «патологические» клетки, определяя состояния пластичности или патологии гиппокампа [40]. Например, предполагается, что субъединица GluN2B может быть особенно важна для пластичности и формирования памяти, и ее роль связана со взаимодействием с кальций/кальмодулин-зависимой протеинкиназой II [41]. Считают, что NMDAR обеспечивают ключевой триггер для индукции долговременной пластичности, приводящей к изменениям экспрессии AMPAR. AMPAR, одни из самых быстродействующих рецепторов нейротрансмиттеров, расположены в возбуждающих синапсах, активируются за сотни микросекунд, деактивируются за миллисекунды из-за их низкого сродства к глутамату, а также способны к глубокой десенситизации [42]. Третий тип ионотропных рецепторов, каинатные, вносят вклад в критические постсинаптические сигналы, а также функционируют как пресинаптические ауторецепторы [43]. Каинатные рецепторы рассматриваются как гомеостатические модуляторы высвобождения нейромедиаторов, способные двунаправленно регулировать пластичность в зависимости от «функциональной истории» синапса [44]. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR), группа рецепторов, связанных с G-белком, оказывают широкий спектр модулирующих действий на возбуждающие синапсы центральной нервной системы. В гиппокампе избирательная активация различных mGluR модулирует внутреннюю возбудимость, силу синаптической передачи и индуцирует множественные формы долговременной пластичности [45]. Эти рецепторы критически необходимы как для устойчивых форм памяти, так и для устойчивой синаптической пластичности. На основе связывания с G-белком и сродства к агонистам mGluR подразделяются на несколько отдельных групп, которые выполняют разные функции в регуляции гиппокамп-зависимых долговременной пластичности и долговременной памяти [46].

Как было упомянуто выше, гиппокамп является одной из наиболее важных мишеней стероидных гормонов в мозге. Стероидные гормоны и нейротрансмиттеры функционируют согласованно, и эта согласованность регулируется многочисленными механизмами. В обзоре Gulyaeva [11] приведена подробная схема известных к настоящему времени геномных и негеномных механизмов прямой модуляции различных типов глутаматных рецепторов, осуществляемой ГК через MR и GR

в глутаматергическом пресинапсе и постсинапсе. ГК быстро настраивают синаптические NMDAR посредством мембранной динамики и передачи сигналов через MR и вызывают долговременные изменения и сохранение «настроек» через механизмы, опосредованные GR. Тем самым ГК модулируют передачу глутаматергических сигналов и зависимую от NMDAR синаптическую пластичность гиппокампа, способствуя реализации адекватных поведенческих реакций на факторы окружающей среды. При этом ГК специфически контролируют динамику субъединицы GluN2B NMDAR и состояния синапса, настраивая NMDAR-зависимую синаптическую адаптацию [47].

Наряду с прямым действием на глутаматергический синапс, регуляторное действие ГК осуществляется и на иные критические процессы, обеспечивающие синаптическую пластичность, например, нейрогенез. Известно, что нейрогенез во взрослой и развивающейся зубчатой извилине «ограничивается» ГК, а также возбуждающими аминокислотами (в первую очередь глутаматом), и в обоих случаях механизмы задействуют NMDAR. Эти результаты не только указывают на высокую степень взаимозависимости между некоторыми нейротрансмиттерами и ГК, но также подчеркивают, насколько важным аспектом действия стероидных гормонов является структурная пластичность [48]. Новые нейроны постоянно генерируются из резидентных пулов нервных стволовых клеток и клеток-предшественников во взрослом гиппокампе, при этом NMDAR участвуют в регуляции пролиферации клеток-предшественников. Агонисты и антагонисты NMDAR модулируют пролиферацию как *in vivo*, так и *in vitro*, а в клетках-предшественниках нейронов показано наличие NMDAR.

Поглощение глутамата — это процесс, опосредованный натрий-зависимыми транспортерами глутамата, предотвращающий распространение глутамата из синапса. Как правило, астроциты отвечают за большую часть поглощения глутамата, экспрессируя переносчики глутамата, однако нейроны также могут экспрессировать эти переносчики, хотя и в меньших количествах. Эти транспортеры активно вовлечены в реализацию наиболее изученных феноменов долговременной синаптической пластичности — длительной потенциации и длительной депрессии [49]. Недостаточный обратный захват глутамата приводит к развитию гиперактивации глутаматергической системы, состояниям, которые в последнее время называют гиперглутаматергическими [50], и к опосредованной глутаматной

эксайтотоксичностью гибели нейронов. Показано, что кортикостерон ингибирует экспрессию микроглиального транспортера глутамата GLT-1 [51], модулирует экспрессию астроцитарного транспортера глутамата GLT-1 [52, 53], снижает активность транспортера глутамата типа 3 (EAAC1 или EAAT3) [54].

Учитывая важность глутаматергической передачи сигналов в синаптической пластичности, обучении и памяти, реализации движений, считают, что именно особенности глутаматергической нейротрансмиссии являются ключевыми для пластичности гиппокампа, а глутамат служит связующим звеном и основой баланса между состояниями когнитивного здоровья и болезни [55]. Глутаматергическая трансмиссия в значительной степени определяет функциональные свойства гиппокампа в конкретных ситуациях, обеспечивая ему соответствующее положение в континууме «пластичность—патология» [56]. Избыток внеклеточного глутамата вызывает чрезмерную стимуляцию ионотропных глутаматных рецепторов, вызывая гиперглутаматергические состояния с характерными для них эксайтотоксичностью, окислительным стрессом, структурно-функциональным повреждением клеток мозга [50]. Эти процессы играют решающую роль при развитии различных патологий головного мозга, ассоциированных с нарушениями нейропластичности, таких как инсульты, эпилепсия и нейродегенеративные заболевания [57].

Основной причиной возрастного снижения когнитивных функций долгое время считалась потеря нейронов, но в настоящее время эти изменения в большей степени связывают с постепенной синаптической дисфункцией, вызванной кальциевым дисгомеостазом и изменениями в ионотропных/метаботропных рецепторах. NMDAR играют центральную роль в механизмах, опосредующих старение синапсов. Области мозга, уязвимые для старения, проявляют самые ранние патологические изменения при БА. В гиппокампе, селективно уязвимой к неблагоприятным факторам и старению области мозга, нарушение синаптической функции при старении ассоциировано со сдвигами Ca^{2+} -зависимой синаптической пластичности, что, как полагают, способствует раннему когнитивному дефициту, связанному с развитием деменции, в т.ч. альцгеймеровского типа [58]. Изменения внутриклеточного окислительно-восстановительного состояния сопровождаются нарушениями регуляции Ca^{2+} , включая гипофункцию NMDAR и повышенное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных запасов, что изменяет синаптическую пластичность.

При БА β -амилоид и мутированный пресенилин-1 могут также ухудшать функцию NMDAR, способствуя высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных запасов и усиливая окислительный стресс. Контроль mGluR5-зависимой активации NMDAR и последующей дисфункции Ca^{2+} при старении осуществляют аденозиновые рецепторы A2A [59]. При старении также наблюдаются изменения экспрессии и функциональности других метаботропных глутаматных рецепторов, в т.ч. в синапсах мшистых волокон — CA3 гиппокампа [45].

Поскольку ГК регулируют состояние глутаматергической системы мозга как непосредственно через рецепторы на глутаматергических синапсах, так и опосредованными путями [11], нарушение функционирования ГГНО и ее неспособность оптимально регулировать глутаматергическую синаптическую пластичность приводят к развитию нейропсихических заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играют гиперглутаматергические состояния. Нарушение контроля глутаматергических процессов посредством ГК лежит в основе когнитивных и эмоциональных расстройств, эпилепсии и ряда других церебральных патологий, являясь общим базовым механизмом развития многих болезней мозга и их коморбидностей [50]. В связи с этим исследование механизмов взаимодействия ГГНО и глутаматергической системы мозга имеет приоритетное трансляционное значение.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И BDNF СОГЛАСОВАННО РЕГУЛИРУЮТ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА

Семейство небольших секретируемых белков, называемых нейротрофинами, включает мощные молекулярные медиаторы центральной синаптической пластичности. В частности, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), а также нейротрофин 3 (NT3) играют ключевую роль в нейробиологических механизмах, связанных с обучением и памятью. Влияние BDNF и NT3 на синаптическую пластичность может иметь перmissive характер, устанавливая условия, при которых могут происходить пластические изменения, или может быть инструктивным, непосредственно модифицирующим коммуникации и морфологию синапсов. BDNF выделяется среди всех нейротрофинов высоким уровнем экспрессии в головном мозге, в частности в гиппокампе, и мощным воздействием на синапсы [60]. BDNF оказывает плеiotропное

действие на морфологию нейронов и синаптическую пластичность, которое лежит в основе развития нервных цепей гиппокампа и когнитивной функции. BDNF способствует стабилизации и созреванию уже существующих синапсов, а также генерации новых синаптических контактов. Поскольку BDNF модулирует как электрические свойства, так и структурную организацию синапсов, он считается важным биологическим маркером процессов обучения и памяти [61].

Функция BDNF контролируется и диверсифицируется с помощью молекулярных и клеточных механизмов, включающих доставку и субклеточную компартиментализацию различных видов мРНК BDNF, пре- и постсинаптическое высвобождение BDNF, контроль передачи сигналов BDNF с помощью рецепторов TrkB (киназы рецептора тропомиозина В) и превращение про-BDNF в зрелый BDNF и BDNF-пропептид. Разнообразные эффекты BDNF на возбуждающие синапсы определяются активацией рецепторов TrkB и нижележащих сигнальных путей, а также противоположными в сравнении со зрелым BDNF функциями его незрелой формы (про-BDNF), активирующей рецепторы p75NTR. Нарушение этих регуляторных механизмов влияет на формирование дендритных шипиков и морфологию пирамидных нейронов, а также на синаптическую интеграцию [62]. Важнейшие аспекты биологии BDNF, такие как транскрипция, процессинг и секреция, регулируются синаптической активностью. Именно эти наблюдения привели к мысли о том, что BDNF может регулировать зависящие от активности нейронов формы синаптической пластичности, такие как долговременная потенция (LTP), устойчивое усиление возбуждающей синаптической эффективности в гиппокампе, которая, как считается, лежит в основе обучения и памяти [60]. BDNF высвобождается из пресинаптических окончаний возбуждающих нейронов (вероятно, дополнительно также из постсинаптических окончаний) и действует через рецептор TrkB на пре- и постсинаптических участках возбуждающих, в первую очередь глутаматергических нейронов, и на тормозных нейронах [63]. BDNF считают центральным регулятором пластичности нейронов во взрослом гиппокампе не только потому, что он опосредует морфологические корреляты пластичности нейронов — изменения на уровне дендритных шипиков, но по крайней мере в зубчатой извилине взрослого гиппокампа BDNF контролирует пластичность и на уровне нейрогенеза. Специфиче-

ские изменения дендритных шипиков, а также нейрогенеза взрослого гиппокампа можно наблюдать в контексте нескольких форм обучения и памяти [64].

«Поведенческие решения», принимаемые мозгом во время стресса, зависят от сигнальных путей ГК и BDNF, действующих синхронно в мезолимбической (вознаграждение) и кортиколимбической (эмоции) нейронных сетях. Нарушение регуляции экспрессии BDNF и GR в осуществляющих оценку внешних факторов зонах мозга, включая гиппокамп, может поставить под угрозу интеграцию сигналов. Фосфорилирование GR при передаче сигналов BDNF в нейронах представляет собой один из механизмов, лежащих в основе интеграции сигналов BDNF и ГК, который при дисбалансе может служить базисом для дезадаптации к стрессу. Взаимодействие между ГК и BDNF определяет реакцию на стресс: вызванное стрессом ремоделирование гиппокампа, префронтальной коры и миндалевидного тела совпадает с изменениями уровней BDNF [65]. Хронический стресс обычно связан со снижением уровня BDNF, хотя эффект воздействия определяется характером и серьезностью стимула, различается в разных областях мозга и изменяется со временем в период и после воздействия стрессора [66]. Эффекты ГК и BDNF на структурную и клеточную пластичность гиппокампа, как правило, имеют противоположный характер [13, 66, 67]. Взаимодействие между ГК и BDNF также может играть роль в острых, быстрых и адаптивных реакциях на стресс и является важной мишенью для передачи сигналов, опосредованных BDNF [68]. BDNF индуцирует фосфорилирование GR, что, обеспечивая скоординированные/парные действия BDNF и ГК, по-видимому, является необходимым звеном реакции нейропластичности на стресс. Таким образом, взаимодействие между ГК и BDNF на фоне влияния других молекул может способствовать пластичности в адаптивной реакции на стресс. Изменение этого взаимодействия в экстремальных условиях также может быть вовлечено в неадаптивные, патологические реакции на стресс, приводя к когнитивным нарушениям и болезненным состояниям. Согласованность между передачей сигналов TrkB и GR является определяющим фактором для адекватных клеточных ответов на стресс [60].

Как было отмечено ранее, хроническое воздействие ГК вызывает повреждение нейронов и атрофию дендритов, снижает нейрогенез в гиппокампе и ухудшает синаптическую пластичность. Поскольку ГК также изменяют

экспрессию и передачу сигналов BDNF, который способствует нейропластичности, повышает выживаемость клеток, увеличивает нейрогенез гиппокампа и клеточную возбудимость, было высказано предположение, что специфические побочные эффекты ГК могут быть опосредованы ослаблением экспрессии и передачи сигналов BDNF [13]. Глюкокортикоидная регуляция BDNF осуществляется на нескольких уровнях, от глюкокортикоид-индуцированных изменений в мРНК BDNF до изменений в передаче сигналов, опосредованной TrkB. Транскрипция *Bdnf* может модулироваться ГК либо путем прямого связывания с предполагаемыми элементами глюкокортикоидного ответа (GREs), присутствующими в промоторных областях, либо путем вмешательства в активность других факторов, способствующих транскрипции *Bdnf*, таких как комплекс активирующего белка-1 (AP-1) и транскрипционный фактор CREB (cAMP response element-binding protein) [69]. В дополнение к транскрипционной регуляции *Bdnf* ГК также потенциально могут изменять трансляцию гена *Bdnf* путем модуляции активности трансляционного механизма. Превращение секретируемого pro-BDNF в зрелый BDNF опосредуется множеством внутриклеточных и внеклеточных протеаз, включая фуриновые и прогормон-пропротеиновые конвертазы внутри клетки, а также систему плазмин-тканевой активатор плазминогена (tPA) и матриксные металлопротеиназы (MMP) вне клеток. ГК могут модулировать уровни или активность внутриклеточных и внеклеточных протеаз и, таким образом, регулировать уровни доступного зрелого BDNF. Зрелый BDNF связывается с внутриклеточными шаперонами, которые позволяют сортировать BDNF по регулируемому секреторному пути или конститутивному пути. Про-BDNF и зрелый BDNF упаковываются и доставляются либо в дендриты, либо в аксоны. BDNF высвобождается в ответ на активность нейронов и постсинаптически взаимодействует со своим рецептором TrkB или низкоаффинным рецептором p75NTR для активации различных сигнальных каскадов. Связываясь с TrkB, BDNF активирует пути митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), фосфолипазы C (PLC) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-киназа). Активация этих сигнальных путей осуществляет функциональную модуляцию нижележащих молекул-мишеней, участвующих в синаптической пластичности, выживании нейронов и клеточной возбудимости. ГК потенциально модулируют активность этих сигнальных пу-

тей на нескольких уровнях. ГК предотвращают взаимодействие TrkB со специфическими адаптерными белками, такими как Shp2, таким образом, нарушая активацию пути MAPK. Кроме того, ГК стимулируют транскрипцию белка-ингибитора MAPK, фосфатазы MAPK-1 (MKP-1), который служит для прекращения передачи сигналов MAPK. ГК также ухудшают взаимодействие TrkB и GR, тем самым ограничивая активацию фосфолипазного пути [69].

Роль BDNF, как трофического фактора и центрального регулятора синаптической пластичности, осуществляется в рамках тесного взаимодействия BDNF с другими системами. В первую очередь действие BDNF зависит от коактивации ГК и других факторов как детерминант окончательного клеточного ответа [66]. Возбуждающий нейротрансмиттер глутамат и BDNF являются наиболее важной «регуляторной парой» для синаптической пластичности во всей центральной нервной системе [70]. Система BDNF и глутаматергическая система тесно связаны и активно взаимодействуют в формировании пластичности гиппокампа. Связи между двумя системами многочисленны и двунаправлены, и именно сложная и хорошо координируемая природа этих связей обеспечивает оптимальную синаптическую и клеточную пластичность [71]. Обе системы находятся под контролем ГК, которые и обеспечивают их координацию и согласованное функционирование. Обе системы связаны с патогенезом депрессии, и нарушение тесных и хорошо сбалансированных связей между ними приводит к неблагоприятным изменениям нейронной пластичности, лежащим в основе депрессивных расстройств и других психических заболеваний.

Все нейротрофины сначала синтезируются как пронеуротрофины, а затем расщепляются внутриклеточно и внеклеточно. Все больше данных свидетельствует о том, что пронеуротрофины и зрелые нейротрофины играют противоположную роль в центральной нервной системе. Это представление касается участия фактора роста нервов (NGF), BDNF, нейротрофинов 3 и 4 (NT3, NT4) и их соответствующих форм в клеточных процессах, связанных с обучением и памятью. Среди механизмов «созревания» BDNF раскрыт полностью конкретный посттрансляционный механизм, а именно превращение предшественника BDNF в зрелый BDNF путем протеолитического расщепления [72]. В дополнение к активно изучаемой роли BDNF оказалось, что специфические биологические роли в синаптической пластичности играют также эндогенно секретируемые

нервными клетками белок-предшественник BDNF и продомен BDNF, названный пропептидом BDNF [73]. Первоначально считалось, что пронеуротрофины являются простыми неактивными предшественниками, ответственными только за обеспечение фолдинга зрелого домена и за регуляцию секреторного пути нейротрофинов. Однако оказалось, что пронеуротрофины являются биологически активными благодаря передаче сигналов через специфические рецепторы, в первую очередь p75NTR. Недавние исследования показывают, что пронеуротрофины могут секретироваться во внеклеточное пространство, связываться с высоким сродством со специфическими рецепторными комплексами и индуцировать активацию апоптотического механизма с последующей гибелью клеток различных популяций нейронов. В дополнение к очевидным патологическим ситуациям внеклеточные пронеуротрофины также играют ключевую роль во многих других клеточных механизмах в нервной системе [74]. Показано, что пронеуротрофины опосредуют синаптическую пластичность, а именно долговременную депрессию в нейронах гиппокампа, и важны для развития аксонов. Превращение пронеуротрофинов в соответствующую зрелую форму контролируется действием нескольких ферментов (протеиназ) и регуляторов. Сбой в этой регуляции в настоящее время считается одним из возможных механизмов, ответственных за патологическую гибель клеток, зависимость от пронеуротрофинов. По современным представлениям, различают нейробиологические действия трех различных подтипов BDNF, описанных выше, и сформулирована мультилигандная модель передачи сигналов факторов роста [75]. Эффекты BDNF на синаптический протеом реализуются либо путем воздействия на механизм синтеза белка, либо путем регуляции деградации белка кальпаинами и, возможно, убиквитин-протеасомной системой. Этот точно настроенный контроль синаптического протеома, а не просто активация синтеза белка, может играть ключевую роль в опосредованной BDNF синаптической потенциации [76].

Стресс, который, возможно, остается фактором риска «наименьшего общего знаменателя» для ряда психических и неврологических заболеваний, влияет на систему BDNF в областях и цепях мозга, селективно уязвимых к действию внешних факторов. Это представление основано как на экспериментальных, так и на клинических данных. Отмечается, что BDNF играет до сих пор недооцененную многофакторную роль как регулятора,

так и мишени передачи сигналов ГК/стресса в мозге [77]. Одной из гипотез, объясняющих возникновение и тяжесть психических и неврологических расстройств, является потеря трофической поддержки [13]. Действительно, изменения уровней и активности BDNF происходят при многочисленных нейродегенеративных и психоневрологических заболеваниях. Дефицит способствует уязвимости, тогда как усиление функции системы BDNF способствует восстановлению за счет повышения выживаемости, образования синапсов и синаптической пластичности. Нормальный уровень ГК поддерживает нормальную функцию мозга, избыточная секреция ГК ускоряет развитие аффективных расстройств, связанных со стрессом. Другая логика, приводящая к тем же выводам, основана на том, что синергические взаимодействия между активностью нейронов и синаптической пластичностью, опосредованной BDNF, делают его идеальным и важным регулятором клеточных процессов, лежащих в основе познания и других сложных форм поведения, а дефицит передачи сигналов BDNF способствует патогенезу ряда заболеваний мозга, таких как болезнь Гентингтона, БА и депрессия [78].

Представление о том, что нарушение передачи сигналов BDNF может быть связано с аффективными расстройствами, возникло в первую очередь из данных о противоположных эффектах антидепрессантов и стресса на опосредованную BDNF сигнализацию. Антидепрессанты усиливают передачу сигналов BDNF и синаптическую пластичность, а негативные факторы окружающей среды, такие как тяжелый стресс, подавляют передачу сигналов BDNF, нарушают синаптическую активность и снижают устойчивость к аффективным расстройствам [79]. Исследования на людях с полиморфизмом одного нуклеотида в гене, кодирующем BDNF, BDNF Val66Met, наличие которого влияет на регулируемое высвобождение BDNF, показали глубокий дефицит пластичности гиппокампа и префронтальной коры, а также когнитивной функции у носителей этой мутации. BDNF регулирует синаптические механизмы, ответственные за различные когнитивные процессы, включая ослабление аверсивных воспоминаний, что является ключевым процессом в регуляции аффективного поведения. Поэтому уникальная роль BDNF в когнитивных функциях и аффективном поведении предполагает, что когнитивный дефицит из-за измененной передачи сигналов BDNF может лежать в основе аффективных расстройств. Хронический

стресс и депрессия связаны с атрофией нейронов и уменьшением синаптических связей в областях мозга, таких как гиппокамп и префронтальная кора, и это способствует депрессивному поведению, а лечение антидепрессантами может обратить этот дефицит. Воздействие стресса и депрессии снижает экспрессию BDNF в этих областях мозга, а лечение антидепрессантами может активировать BDNF в мозге взрослого человека и нивелировать последствия стресса. Новые данные о механизмах действия быстродействующих антидепрессантов, в частности антагониста NMDAR кетамина, показали, что наблюдаемые быстрые синаптические и антидепрессивные поведенческие эффекты кетамина ассоциированы с зависимым от активности нейронов высвобождением BDNF [80].

BDNF действует как паракринный и аутокринный фактор на участках-мишенях, как пресинаптических, так и постсинаптических. Это имеет решающее значение для преобразования синаптической активности в долговременные синаптические изменения, ассоциированные с воспоминаниями. BDNF влияет на дендритные шипики и, по крайней мере в гиппокампе, на нейрогенез, а именно изменения скорости нейрогенеза и плотности шипиков могут влиять на некоторые формы обучения и памяти, с одной стороны, или способствовать депрессивному поведению — с другой. С учетом этого не удивительно, что BDNF, одна из ключевых молекул, модулирующих пластичность мозга и влияющих на когнитивный дефицит, ассоциирован со старением и нейродегенеративными заболеваниями. Снижение когнитивных функций с возрастом является основным фактором ряда заболеваний мозга, и изменения генерации и секреции BDNF, а также передачи сигналов BDNF/TrkB обнаружены при различных нейродегенеративных заболеваниях, в том числе при БА и болезни Паркинсона, а также при расстройствах настроения, таких как депрессия, расстройства пищевого поведения и шизофрения [81, 82].

ГЛИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИППОКАМПА: АСТРОЦИТЫ, МИКРОГЛИЯ, НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ

Астроциты, наиболее распространенные в головном мозге глиальные клетки, играют ключевую роль в регуляции синаптической пластичности гиппокампа. Ранее астроциты описывали как гомогенную клеточную по-

пуляцию, но в настоящее время показано, что во взрослом гиппокампе астроциты очень гетерогенны и могут по-разному реагировать на изменения активности нейронов в зависимости от субрегиона гиппокампа, активно модулируя синаптическую пластичность [83]. Изменения локальной активности нейронов регулируют взаимодействия между астроцитами и синапсами либо путем модуляции секреции глутрансмиттеров и синаптогенных белков, либо через сигнальные пути, запускаемые прямыми межклеточными контактами [84]. Такие специфические реакции, индуцированные в астроцитах, опосредуют взаимодействия между астроцитами и нейронами, тем самым формируя синаптическую коммуникацию во взрослом гиппокампе. Нарушение регуляции этих взаимодействий и передачи сигналов может вызывать дисфункцию нейронных сетей гиппокампа при патологических состояниях, приводя к когнитивным нарушениям и нейродегенерации. Показано, что в мозге пациентов с БА и у трансгенных мышей, моделей БА, происходит индукция реактивных астроцитов, у которых нарушена регуляция передачи сигналов, потенциально связанных с обучением и памятью [85].

Наряду с нейронами, астроциты являются стресс-реактивными клетками, а наличие астроцитарных GR обуславливает прямую регуляцию посредством ГК этих глиальных клеток, в т.ч. в стрессорных ситуациях. «Детский стресс» (неблагоприятные переживания в детстве, один из наиболее значимых факторов риска развития расстройств настроения и тревожных расстройств в более позднем возрасте) в настоящее время является одной из наиболее часто используемых и трансляционно валидных ГК-зависимых моделей стресса у грызунов. Особенно в лимбической системе стресс в раннем возрасте вызывает длительные изменения в нейронных сетях, системах нейротрансмиттеров, нейронной архитектонике и пластичности, и эти изменения в дальнейшем существенно влияют на обработку эмоциональной и когнитивной информации. Показано, что функции астроцитов, наряду с нейронами, также практически пожизненно изменяются после стресса в раннем возрасте [86]. Являясь компонентом трехстороннего синапса, астроциты взаимодействуют с нейронами несколькими способами, влияя на поглощение и метаболизм нейротрансмиттеров, секретируя глутрансмиттеры и обеспечивая энергией нейроны в локальных сетях. Таким образом, астроциты осуществляют модуляцию пластичности нейронов, опосредуя

долгосрочные эффекты стресса в раннем возрасте, запускаемые ГК.

Как уже упоминалось, нейрогенез во взрослом гиппокампе является одной из самых ярких форм пластичности, и появляется все больше доказательств того, что этот процесс ассоциирован как с механизмами памяти, так и с развитием когнитивных и депрессивных расстройств. Астроциты являются частью нейрогенной ниши, которая обеспечивает структурный и молекулярный каркас для пролиферации стволовых клеток и дифференцировки, и функциональной интеграции новых нейронов [87]. Астроциты вносят существенный вклад в контроль нейрогенеза, а изменения в функции астроцитов могут нарушать регуляцию нейрогенеза у взрослых и способствовать развитию когнитивных нарушений, в т.ч. в контексте БА и расстройств эмоциональной сферы.

Центральная нервная система ранее считалась иммунно-привилегированным участком организма с отсутствием ответов иммунных клеток, но эта точка зрения к настоящему времени полностью пересмотрена. Микроглия представляет собой резидентные тканевые макрофаги, врожденные иммунные клетки головного мозга, ответственные за поддержку функционирования нейронов и иммунную защиту паренхимы головного мозга. Это первичные иммунные эффекторные клетки в ЦНС, которые регулируют широкое взаимодействие между нервной и иммунной системами в ответ на различные иммунологические, физиологические и психологические стрессоры. Поэтому микроглия способствует нормальной функции мозга, но и вовлечена в различные церебральные патологии [88]. Микроглия обладает высокой пластичностью и играет неотъемлемую роль в формировании структуры мозга, совершенствовании нейронных цепей и синапсов, активно способствуя пластичности нейронов в здоровом мозге. Недавние исследования выявили различные характеристики микроглии, специфичные для определенных областей мозга, и показали, что созревание и функция отдельных нейронных цепей могут быть потенциально связаны с молекулярной идентичностью микроглии в разных структурах мозга [89]. Микроглия может играть роль в физиологических и патологических состояниях, регулируя рост аксонов и дендритов, содействуя образованию, устранению и перемещению синапсов, модулируя функционирование возбуждающих синапсов, участвуя в функциональной синаптической пластичности. В конечном итоге в зависимости от

окружающих условий микроглия по-разному модулирует состояние гиппокампа и влияет на память [90]. Как было упомянуто выше, новые нейроны постоянно генерируются из стволовых клеток и интегрируются во взрослый гиппокамп, внося свой вклад в высший уровень нейропластичности, — функцию памяти. Получены данные, которые свидетельствуют о модулирующем участии микроглии как в образовании новых нейронов, так и в механизмах, управляющих их включением в цепи нейронов, связанных с реализацией памяти [90]. Микроглия гиппокампа взаимодействует с локальными факторами, например, BDNF, и внешними стимулами, которые способствуют нейрогенезу. Микроглия взаимодействует с серотонином, нейротрансмиттером, решающим образом участвующим в нейрогенезе у взрослых и известным своей ролью в антидепрессивном действии [91].

Стрессорные события вызывают, среди прочего, быстрое повышение уровня адреналина в мозге и более медленное повышение ГК. Микроглия, ключевой регулятор функции нейронов, содержит рецепторы адреналина и ГК, и поэтому потенциально может быть вовлечена в модуляцию воздействия стресса на функции нейронов, обучение и память [92]. Поскольку в зрелом мозге микроглия влияет на синаптическую передачу сигналов, обеспечивает трофическую поддержку и участвует в синаптической пластичности, эти клетки являются, наряду с нейронами, участниками реализации регуляторных эффектов ГК на различные формы пластичности мозга.

Гиперактивность ГГНО при хроническом стрессе и ряде психоневрологических заболеваний вызвана уменьшенным ингибированием ГК по обратной связи вследствие снижения передачи сигнала ГГНО и повышенной секреции CRH из гипоталамического паравентрикулярного ядра и внегипоталамических нейронов. Во время ингибирования системной обратной связи, вызванного хроническим стрессом, происходит повышение уровня цитокинов, секретируемых как иммунными, так и неиммунными клетками, при этом уровни цитозольных GR в гиппокампе и префронтальной коре изменяются. Продолжительные реакции на стресс и избыток цитокинов нарушают пластичность нейронов, а воспалительные реакции в мозге способствуют повреждению клеток [93]. Стресс, особенно хронический, вызывает увеличение количества микроглии, а также сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа. В результате значимых стрессорных воздействий нарушается взаимодействие микро-

глии с нейронами и передача глутаматного сигнала; иммунные реакции микроглии после стресса изменяют метаболизм триптофана, активируя кинурениновый путь, в ходе которого образуются метаболиты, нарушающие глутаматную передачу (кинуреновая кислота — эндогенный антагонист NMDAR). Все эти эффекты могут лежать в основе нарушений памяти и синаптической пластичности, вызванных сильным или длительным стрессом разной природы. Например, психологический стресс может нарушать функцию микроглии, что вносит вклад в нарушение пластичности нейронов и развитие изменений эмоционального поведения. Вызванная стрессом дисфункция микроглии может лежать в основе дефицита нейропластичности, связанного со многими психическими заболеваниями [88].

Активация микроглии является отличительной чертой практически всех известных патологий головного мозга. Хроническая активация микроглии может, в свою очередь, вызывать повреждение нейронов за счет высвобождения потенциально цитотоксических молекул, таких как провоспалительные цитокины, кислородные радикалы, протеиназы и белки комплемента [94]. Острая воспалительная реакция микроглии на травму, стресс или инфекцию включает высвобождение цитокинов и фагоцитоз поврежденных клеток. Накапливающиеся данные указывают на хроническое воспаление, опосредованное микроглией, практически при всех заболеваниях центральной нервной системы, ассоциированных с эмоциональной и когнитивной сферами, и его связь с прогрессированием заболеваний. Гиппокамп особенно уязвим для нейровоспаления, хотя хемокины и цитокины активно участвуют в нормальном нейрогенезе, клеточной пластичности, обучении и памяти. Нейроиммунные взаимодействия и иммунные сигнальные молекулы, особенно хемокины, могут быть основным механизмом, объединяющим пластичность и уязвимость гиппокампа и переключающим эти состояния под действием внешних и внутренних факторов [95].

Микроглия осуществляет регуляцию нейроиммунных путей, влияющих на нейропластичность и потенциально ведущих к депрессивным расстройствам, патогенез которых прямо связан с избыточной секрецией ГК и нарушенной регуляцией ГГНО. Было предложено несколько гипотез о роли микроглии в возникновении депрессии, но все они так или иначе включают ключевые молекулярные пути, опосредующие нейровоспаление, связанное с микроглией, и дегенерацию нейро-

нов гиппокампа. Избыток ГК и связанные с ним изменения экспрессии генов нейротрофических факторов, а также нейроактивных веществ, секретируемых микробиотой кишечника, влияют на морфологию и фенотип микроглии [96]. Нейропсихические расстройства (например, расстройства настроения и шизофрения) и воспаление тесно переплетены и, возможно, усиливают друг друга; например, депрессия способствует воспалительным реакциям, а воспаление способствует депрессии и другим нервно-психическим расстройствам. У пациентов с нервно-психическими расстройствами обнаруживаются все основные признаки воспаления, в том числе повышенный уровень циркулирующих индукторов воспаления, активированные мишени и медиаторы воспаления, воздействующие на все ткани. Воспаление может способствовать патофизиологии и клиническому прогрессированию этих нарушений. Следует отметить, что избыток провоспалительных цитокинов негативно модулирует эмоциональное поведение и познание, снижая уровень моноаминов в мозге, активируя нейроэндокринные реакции, способствуя эксайтотоксичности и нарушая пластичность мозга. При этом изменения регуляции ГГНО выступают как важный триггер нейровоспаления [97].

Считается, что воспаление в центральной нервной системе играет ключевую роль и в процессах, ведущих к гибели нейронов при ряде нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, БА, прионные заболевания, рассеянный склероз и ВИЧ-деменцию. Повторяющееся воздействие стресса, опосредованное избыточной секрецией ГК и нарушением контроля ГГНО, повышает риск развития нейродегенеративных заболеваний, включая sporadическую БА. Показано, что микроглия причинно связана с накоплением β -амилоида, гиперфосфорилированием тау-белка, нейродегенерацией и потерей синапсов при БА, хотя и играет позитивную роль, особенно в элиминации избытка β -амилоидных пептидов фагоцитами. Участие измененной в результате хронического стресса микроглии ассоциировано, в частности, с появлением новых фенотипов микроглии, предположительно, связанных нейропротекцией при БА [98]. БА рассматривается как вариант патологического старения, но микроглия является ключевым клеточным элементом и в механизмах нормального старения. Пожилые люди часто испытывают снижение когнитивных функций после стрессорных событий, которые вызывают активацию иммунной системы (например,

инфекции или травмы). Это происходит отчасти потому, что старение повышает чувствительность реакции микроглии к иммунным сигналам. В стареющем мозге микроглия реагирует на эти сигналы, производя больше цитокинов и в течение более долгого периода. Хотя присутствие микроглии необходимо для реализации памяти, сверхактивированная иммунными сигналами микроглия избыточно вырабатывает воспалительные цитокины, что неблагоприятно для функции памяти в связи с мощным негативным воздействием цитокинов на синаптическую пластичность гиппокампа. BDNF помогает защитить нейроны от повреждения, вызванного инфекцией или травмой, и играет критическую роль в тех же процессах памяти и пластичности гиппокампа, которые изменены нарушением регуляции продукции интерлейкинов микроглией [99]. Избыточная воспалительная реакция мозга, возникающая при старении под действием вторичного иммунного вызова, может ослабить способность обеспечивать BDNF, необходимый для процессов пластичности, связанных с памятью, в синапсах гиппокампа. Нарушения ГГНО при старении, наиболее вероятно, являются ключевой причиной многоступенчатого каскада, который ассоциирован с изменением реактивности микроглии на действие стрессорных факторов.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ УЧАСТВУЮТ В ЗАВИСИМОЙ ОТ ПРОТЕАЗ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИППОКАМПА

Поскольку все пластические перестройки в мозге так или иначе связаны с модификацией структуры белковых молекул и происходящими вследствие этого изменениями их функционирования, регуляция ферментов, катализирующих посттрансляционные модификации белков, несомненно, важна для реализации феноменов нейропластичности. Так, обучение и память требуют изменения числа и силы существующих синаптических связей, и внеклеточный протеолиз в синапсах играет ключевую роль в синаптической пластичности, определяя структуру, функцию и число синапсов. Ранняя фаза хорошо изученных феноменов синаптической пластичности, долговременной синаптической потенциации и депрессии, зависит от посттрансляционных модификаций синаптических белков. Имеются многочисленные доказательства роли различных типов протеаз в синаптической пластичности, что отражает разнообразие ме-

ханизмов, участвующих в регуляции уровней внутриклеточных и внеклеточных белков в разных клеточных и неклеточных компартментах [100]. Расщепление внеклеточных белков связано с изменениями постсинаптических внутриклеточных механизмов, а дополнительные изменения в этом компартменте являются результатом опосредованного протеазами расщепления внутриклеточных белков. Оба механизма способствуют инициации сигнальных каскадов, которые управляют нисходящими путями, связанными с синаптической пластичностью. В обзоре Salazar et al. [100] обобщены данные о роли в синаптической пластичности внеклеточных и внутриклеточных протеаз с различной специфичностью, локализации и регуляции этих ферментов. Комбинированные действия протеаз и механизмов трансляции обеспечивают жесткий контроль синаптического протеома, важного для долговременной пластичности. Тем не менее можно признать, что роль протеаз в нейропластичности недооценена в связи с недостаточным числом исследований.

Регулируемый внеклеточный протеолиз играет ключевую роль в структурном и функциональном ремоделировании синапсов во время развития мозга, обучения и формирования памяти. Синапсы мшистых волокон на пирамидных клетках СА3 гиппокампа демонстрируют несколько уникальных функциональных особенностей, включая кратковременную фасилитацию, пресинаптические механизмы долговременной потенциации, а также независимую от активации NMDAR и NMDA-зависимую метапластичность. Функциональная и структурная пластичность синапсов мшистых волокон опосредована внеклеточным протеолизом. Показано, что среди перисинаптических протеаз решающую роль в формировании пластических изменений играют тканевый активатор плазминогена (tPA)/система плазмина, расщепляющий белок-предшественник амилоида (APP), фермент β -секретаза 1 (BACE1) и металлопротеиназы [101]. Хотя общепризнано, что именно синаптическая пластичность возбуждающих синапсов гиппокампа играет решающую роль в формировании следов памяти, некоторые компоненты нейропластичности связаны с несинаптическими изменениями. Активность внеклеточных протеаз может влиять на обработку информации в нейронных сетях, воздействуя на мишени за пределами синапсов. Интересно, что внеклеточный протеолиз может изменять внутреннюю возбудимость нейронов и баланс возбуждения/торможения как кратковременно

(от минут до часов), так и в долгосрочной перспективе. Более того, оказалось, что путем расщепления компонентов внеклеточного матрикса протеазы могут модулировать функцию ионных каналов или изменять торможение и, следовательно, облегчать активное участие дендритов и начальных сегментов аксонов в регулировании функции нейронов. В целом, возникает картина, согласно которой как быстрый, так и длительный внеклеточный протеолиз могут влиять на некоторые аспекты обработки информации в нейронах, такие как инициация потенциала действия, адаптация частоты спайков, свойства потенциала действия и обратное распространение нервного импульса в дендритах [102].

Регуляторные эффекты ГК на активность важных для нейропластичности протеаз также недостаточно изучены, однако целый ряд данных свидетельствует о том, что эта группа ферментов находится под контролем ГК, хотя конкретные механизмы не всегда детально описаны. Тем не менее ряд данных об изменениях активности важных для нейропластичности протеаз под действием стресса, ГК или лигандов рецепторов ГК указывают на роль протеаз как одного из основных факторов регуляции нейропластичности под контролем ГК.

Прежде чем рассмотреть данные о регуляции ГК протеолитической активности протеаз мозга при реализации феноменов нейропластичности, напомним, что пагубное влияние хронически повышенных уровней ГК на структуру и функцию нейронов вплоть до их гибели многократно описано и может считаться общим местом. Проапоптотические эффекты ГК, приводящие к гибели нейронов, по определению, включают активацию апоптотических протеаз, в т.ч. каспаз и кальпаинов. Тем не менее даже такие «разрушающие» ферменты экспрессируются в норме и расщепляют белки, важные для нейропластичности. Например, ранее мы показали, что в норме каспаза-3 необходима для поддержания пластичности гиппокампа, поскольку среди ее субстратов немало белков (в т.ч. цитоскелетных), ограниченный протеолиз которых необходим для реализации нормальной синаптической пластичности [103, 104]. Кальпаины представляют собой семейство растворимых кальций-зависимых протеаз, которые участвуют во многих регуляторных путях, а также играют существенную роль в нейропластичности. Две изоформы кальпаина, кальпаин-1 и кальпаин-2, выполняют противоположные функции в головном мозге. Активация кальпаина-1 необходима для определенных форм синапти-

ческой пластичности и соответствующих типов обучения и памяти, в то время как активация кальпаина-2 ограничивает степень пластичности и обучения. Кальпаин-1 оказывает нейротрофическое действие как во время постнатального развития, так и у взрослых, тогда как кальпаин-2 стимулирует нейродегенерацию [105]. К сожалению, прямых данных о механизмах регуляции ГК «апоптотических» протеаз, каспаз и кальпаинов при реализации нормальной пластичности до сих пор немного. Показано, что в гиппокампе взрослых крыс Wistar 10-дневный иммобилизационный стресс приводил к значительному снижению числа нейрональных и астроглиальных клеток в областях CA1 и CA3, увеличению числа каспаза-3-позитивных клеток, повышению уровня мРНК гена, кодирующего GR, и снижению уровня мРНК гена, кодирующего MR (максимально в зубчатой извилине и области CA3) [106]. В данном эксперименте появление активной каспазы-3 было связано, по-видимому, с апоптотической гибелью клеток.

Исходя из плеiotропной функции протеаз, в основе которой лежит относительно низкая субстратная специфичность этих ферментов и большое число потенциальных субстратов каждого из них, можно предположить, что имеется много потенциальных мишеней протеаз при реализации синаптической пластичности в гиппокампе и что эти процессы ассоциированы с ГК. Например, ГК могут модулировать уровни или активность внутриклеточных и внеклеточных протеаз и, таким образом, регулировать уровни доступного зрелого BDNF [13]. Диффузный и структурированный внеклеточный матрикс составляет около 20% объема мозга и играет важную роль в развитии и пластичности взрослого мозга. Перинейронные сети, специализированные структуры внеклеточного матрикса, окружают определенные типы нейронов в мозге. Стресс влияет на диффузный матрикс, а также на перинейронные сети, причем эффекты стресса зависят от возраста и области мозга [107]. ММР являются компонентом внеклеточного матрикса и мишенями ГК/стресса. Активность ММР9, желатиназы, участвующей в процессах синаптической пластичности, обучения и памяти, повышена как в моделях на животных с хроническим стрессом, так и в образцах периферической крови пациентов с депрессией. В мышинной модели депрессии/тревожности с хроническим введением кортикостерона активность ММР9 и уровни белка были значительно повышены, а уровни субстрата ММР9 нектин-3 — снижены в гиппокампе,

в основном в областях CA1 и CA3 [108]. Активность MMP9 коррелировала с поведением отчаяния в этой модели депрессии. Ремоделирование гиппокампа при хроническом стрессе сопровождается гиперэкспрессией GR, протеасом и каспазы-3. В культивируемых крысиных астроцитах добавление глюкокортикоида дексаметазона снижало базальные уровни MMP3 и мРНК MMP9, однако предварительная обработка дексаметазоном уменьшала индуцированное эндотелином повышение мРНК MMP. Эффекты эндотелина-1 на высвобождение белков MMP3 и MMP9 ослаблялись предварительной обработкой дексаметазоном. Эти результаты показывают, что дексаметазон подавляет астроцитарные рецепторы эндотелина и снижает продукцию MMP, индуцированную эндотелином [109]. В первичных культурах эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга крысы дексаметазон частично ингибировал индуцированную цитокинами активацию MMP9 [110], а в мышинной линии эндотелия сосудов головного мозга сEND дексаметазон индуцировал экспрессию ингибитора металлопротеиназ TIMP-1, который эффективно подавляет активность MMP9 [111]. На рыбках *Danio rerio* также было показано, что экспрессия гена *Mmp13* в мозге является мишенью для ГК [112].

В большинстве случаев молекулярный механизм, лежащий в основе патогенеза спорадической БА, неизвестен. Повышенные базальные уровни кортизола у пациентов с БА позволяют предположить, что ГК могут способствовать развитию и/или поддержанию заболевания. Амилоидные бляшки являются отличительной чертой БА, и считается, что они играют роль на ранних стадиях БА. Однако мало известно о том, как их образование регулируется стрессом и ГК. В работе Wang et al. [113] показано, что ГК стимулируют образование астроцитарного β -амилоидного пептида за счет увеличения экспрессии APP и APP-расщепляющего фермента BACE1, а также снижение экспрессии β -амилоид-деградирующих протеаз. Накопление астроцитов является одним из самых ранних изменений при БА. Показано, что ГК повышают продукцию амилоида- β в первичных культурах астроцитов за счет увеличения экспрессии гена *App* и β -сайта BACE1. Примечательно, что введение ГК нормальным мышам среднего возраста способствовало экспрессии APP и BACE1 в астроцитах. ГК заметно снижали деградацию и клиренс β -амилоида астроцитами *in vitro*, тем самым ограничивая нейροпротекторные возможности астроцитов. Это могло быть свя-

зано со снижением активности нескольких протеаз, деградирующих β -амилоидные пептиды, таких как инсулин-деградирующий фермент и MMP9. Эти эффекты были опосредованы активацией рецепторов ГК. Таким образом, ГК могут усиливать накопление β -амилоида, уменьшать его деградацию в астроцитах и так формировать молекулярный механизм, связывающий стрессорные факторы с развитием БА. В первичных культурах нейронов неокортекса кортикостерон (1 мкМ) в зависимости от длительности применения ингибировал продукцию BACE1 (при однократном применении), что сопровождалось снижением уровней β -амилоида 1–42, или активировал экспрессию BACE1 и β -амилоида 1–42 (при длительном применении) [114]. По-видимому, таким образом ГК способны регулировать аккумуляцию β -амилоидного фрагмента 1–42 при БА.

УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИППОКАМПА МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ГОРМОНАМИ

ГК, «гормоны стресса», относятся к гормонам, координирующим метаболизм и энергетический статус организма, они связаны с метаболизмом пищевых веществ. Например, циркадианный ритм секреции ГК регулируется временем приема пищи как у грызунов, так и у людей: уровни ГК повышаются перед употреблением пищи, а манипуляции с режимом приема пищи изменяют характер секреции ГК [115]. При этом низкие запасы энергии быстро стимулируют секрецию АСТН и ГК в ситуациях отрицательного энергетического баланса. Пациенты с избытком ГК либо эндогенного (синдром Кушинга), либо экзогенного (лечение кортикостероидами) происхождения характеризуются повышением аппетита и накоплением жира, а пациенты с дефицитом ГК (болезнь Аддисона) – снижением аппетита и потерей веса, при этом сходные закономерности получены и на животных [115]. Действительно, система, регулирующая реакции на стресс, ГГНО, также регулирует реакции на питание, поскольку нервные цепи, регулирующие потребление пищи, сходятся в паравентрикулярном ядре, которое содержит CRH- и урোকортин-содержащие нейроны. Учитывая одинаковую анатомию, системы, которые контролируют потребление пищи и реакцию на стресс, могут влиять друг на друга. Сложные механизмы такого взаимодействия включают уровни ГК (в зависимости

от тяжести стрессора), взаимодействие между ГК и связанными с питанием нейропептидами, в частности нейропептидом Y, агутиподобным белком, меланокортинами и их рецепторами, CRH, урокортином и периферическими сигналами (лептином, инсулином, грелином) [116]. Гормоны, регулирующие пищевое поведение, регулируют и ГГНО, и контролируются этой осью.

На периферии инсулин играет критическую роль в регуляции метаболического гомеостаза, стимулируя поглощение глюкозы периферическими органами. На протяжении десятилетий мозг ошибочно считался нечувствительным к инсулину органом, однако в последнее время начато исследование механизмов, с помощью которых инсулин способствует критически важным функциям мозга, таким как метаболизм, познание и мотивированное поведение. Нет сомнений в существовании опосредованной инсулином синаптической пластичности в мозге как в норме, так и при патологиях [117]. В центральной нервной системе инсулин играет решающую роль в формировании нейронных цепей и синаптических связей и способствует нейропластичности взрослого мозга. Снижение активности рецепторов инсулина и передачи его сигналов в мозге (т.е. резистентность к инсулину), как показывают клинические и доклинические исследования, вызывает дефицит нейропластичности, приводя к снижению когнитивной функции и увеличению риска нервно-психических расстройств (в частности, это наблюдается при ожирении и сахарном диабете типа 2) [118]. Резистентность мозга к инсулину непосредственно связана с пластичностью гиппокампа, поскольку трансдукция сигналов инсулина влияет на молекулярные каскады в гиппокампе, лежащие в основе пластичности, обучения и памяти, а также модулирует нейрогенез в субгранулярной нейрогенной нише [119]. В настоящее время также стало очевидным, что метаболический гормон лептин выполняет в мозге множество функций, выходящих за рамки его установленной роли в гипоталамическом контроле энергетического баланса. Гиппокамп содержит области с высокой плотностью лептиновых рецепторов, которые, в частности, локализованы в синапсах поля CA1. Лептин оказывает прокогнитивное действие, поскольку он быстро изменяет синаптическую эффективность в возбуждающих коллатерали Шаффера-CA1 и височнo-аммонических-CA1 синапсах, повышая эффективность памяти в задачах, зависящих от гиппокампа. Чувствительность гиппокампа к

лептину с возрастом функционально снижается, в частности, при старении уменьшается модуляторный эффект лептина в синапсах обоего типа [120].

Гиппокамп экспрессирует высокие уровни как инсулиновых, так и лептиновых рецепторов, а также ключевых компонентов связанных с ними сигнальных каскадов, при этом оба гормона модулируют гиппокамп-зависимые когнитивные функции [121]. Как лептин, так и инсулин влияют на ключевые клеточные события в гиппокампе, лежащие в основе обучения и памяти, включая зависящую от активности синаптическую пластичность и транспорт глутаматных рецепторов в синапсы гиппокампа. Гиппокамп селективно чувствителен к нейродегенеративным процессам, в частности при БА, при которой функции лептина и инсулина нарушены. Таким образом, способность метаболических гормонов, лептина и инсулина, регулировать синаптическую функцию гиппокампа имеет важное значение для нормальной функции мозга, а также для развития заболеваний мозга. Резистентность мозга к инсулину может быть ключевым фактором, вызывающим когнитивные нарушения, наблюдаемые при метаболических и нейродегенеративных заболеваниях. Можно считать установленной критическую роль резистентности мозга к инсулину в коморбидностях между метаболическими и нейродегенеративными заболеваниями. Сахарный диабет типа 2 является фактором риска развития когнитивного дефицита и БА (у людей с диабетом риск развития деменции в 2,5 раза выше). При этом влияние на нейрогенез рассматривается как одна из важных мишеней патогенного действия инсулинорезистентности [122].

Общие нейробиологические пути, характерные для диабета типа 2 и депрессивных симптомов, в настоящее время широко обсуждаются с учетом полученных в последнее время морфологических и нейрокогнитивных данных. Клинические исследования показали частое сосуществование депрессии и диабета; оба заболевания связаны со сходными изменениями в мозге и поведении. Некоторые морфологические и функциональные изменения, возникающие при этих заболеваниях, по-видимому, являются результатом действия избытка провоспалительных цитокинов или глутамата. ГК, индуцированные стрессом, не только влияют на синаптическую пластичность, но и нарушают метаболизм глюкозы в мозге и снижают чувствительность к инсулину [123]. Сходное снижение нейропластичности в областях мозга, чувствительных

к стрессу, в первую очередь в гиппокампе, может быть связано как с диабетом типа 2, так и с депрессивными симптомами, при этом пациенты с диабетом демонстрируют снижение нейропластичности, включая морфологические аномалии и последующий нейрокогнитивный дефицит, подобные тем, которые характерны для пациентов с депрессивными симптомами [124]. Функциональные нейровизуализационные исследования продемонстрировали измененный метаболизм глюкозы в головном мозге пациентов с депрессией. Изменения уровней или активности ключевых метаболических ферментов и более низкая чувствительность рецепторов инсулина были обнаружены в мозге животных моделей обоих этих заболеваний. Очевидно, что избыток ГК может приводить к нарушению действия инсулина и метаболизма глюкозы, к ограничению энергоснабжения, необходимого для правильного функционирования нейронов и, как следствие, к нарушению синаптической пластичности [123, 125].

ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА ЗАВИСИТ ОТ ПОЛА: РОЛЬ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Многочисленные исследования продемонстрировали различия между мужчинами и женщинами в структуре, функции и пластичности гиппокампа. Половые различия в механизмах нейропластичности являются одной из важнейших, но явно недостаточно исследованных областей. Важность этой области исследований определяется не только очевидными фундаментальными вопросами, но и тем, что практически все заболевания, связанные с нарушениями нейропластичности (а это все церебральные патологии, затрагивающие как когнитивную, так и эмоциональную сферы), специфически зависят от пола. Существует множество данных о разной предрасположенности мужчин и женщин к заболеваниям, в которых важную роль играет гиппокамп, и, очевидно, что половые различия в функции гиппокампа имеют существенное значение для понимания механизмов когнитивных и психических нарушений в зависимости от пола [126]. Недостаточное число и качество экспериментальных исследований в этой области также имеет объективную причину — очевидные удобства и простота работы с самцами мелких экспериментальных животных. В результате преобладающее число исследований выполнено на самцах, минимальное —

на самках, а сравнительные исследования, в дизайн которых включены животные обоего пола, проводятся чрезвычайно редко. Тем не менее в последние годы получены данные, которые позволяют приблизиться к пониманию стероид-зависимых механизмов половых особенностей нейропластичности.

Половые различия в функции гиппокампа наблюдаются у многих видов млекопитающих. Однако величина, степень и специфичность этих различий неясны, поскольку они могут зависеть от таких факторов, как возраст, использованная методология и факторы окружающей среды [127]. Пирамидные клетки поля СА3 гиппокампа самцов и самок крыс различаются по структуре, функциям и пластичности, причем эти половые различия не удается объяснить просто действием циркулирующих гонадных гормонов [128]. К настоящему времени половые различия установлены для различных механизмов пластичности гиппокампа, когнитивных функций, а также для ряда патологических состояний, затрагивающих пластичность гиппокампа. Например, метаанализ показывает, что самцы превосходят самок в задачах, зависящих от гиппокампа, у грызунов и людей; кроме того, у женщин чаще наблюдается более выраженное снижение когнитивных функций при БА и депрессии, причем оба заболевания характеризуются дисфункцией гиппокампа. Гиппокамп — очень пластичная структура, важная для обработки информации высокого порядка и чувствительная к факторам окружающей среды, таким как стресс. Структура сохраняет способность производить новые нейроны, и этот процесс играет важную роль в разделении паттернов, упреждающем поведении и когнитивной гибкости. Интересно, что у грызунов обнаружены заметные половые различия в уровне нейрогенеза и активации новых нейронов в ответ на когнитивные задачи, зависящие от гиппокампа [126].

Ранее считалось, что половые стероидные гормоны синтезируются исключительно в гонадах (например, эстрогены — в яичниках) и вызывают транскрипционные изменения в период от нескольких часов до нескольких дней. Однако эстрогены также локально синтезируются в нейронных цепях (нейроэстрогены), где они быстро (в течение нескольких минут) модулируют ряд поведенческих реакций, включая пространственное обучение и контакты. Все больше экспериментальных данных свидетельствует о том, что половые нейроактивные стероиды (нейростероиды) необходимы для формирования памяти. Нейростероиды оказывают глубокое влияние на функцию

и структуру нервных цепей, и локальный синтез этих гормонов необходим для индукции как долговременной потенциации, так и долговременной депрессии синаптической передачи, а также для формирования нервных отростков в различных областях нервной системы. С определенной степенью упрощения можно заключить, что в гиппокампе 17β -эстрадиол (E_2) необходим для индукции длительной потенциации, а 5α -дигидротестостерон (DHT) важен для индукции длительной депрессии. Быстрое воздействие половых нейростероидов на долговременную синаптическую пластичность, в т.ч. формирование памяти, требует поддержания тонического или фазического локального синтеза стероидов, контролируемого нейронной активностью, но также может зависеть от циркулирующих гормонов, возраста и пола животного [129].

Влияние половых гормонов (эстрогенов, андрогенов и прогестерона) и ГК опосредовано различными типами задействованных стероидных рецепторов (мембранных или ядерных) и сопровождается локальными метаболическими преобразованиями. Половые особенности пластичности гиппокампа описаны для разных регионов этой структуры и касаются практически всех систем, реализующих механизмы пластичности. Например, хорошо исследованы изменения структурной пластичности гиппокампа в ответ на эстрогены у самок грызунов [130]. В частности, представление о том, что эстрадиол может действовать как локальный нейромодулятор в головном мозге, быстро влияя на синаптическую функцию, было подтверждено исследованиями, проведенными за последние 30 лет. Был продемонстрирован синтез эстрадиола *de novo* в головном мозге, а также сигнальные механизмы, опосредующие ответы на гормон, наряду с морфологическими данными, указывающими на быстрые изменения синаптического входа после увеличения локальных уровней эстрадиола [131]. Эстрогены опосредуют и модулируют образование шипиков и синапсов, клеточные и молекулярные реакции гиппокампа, а также нейрогенез. Дендритные шипики, постсинаптические структуры синапсов, необходимы для синаптической пластичности и обучения. Формирование и модуляция дендритных шипиков изменяются как быстрым (вероятно, негеномным), так и классическим (геномным) действием эстрогенов, и предполагается, что эти механизмы играют роль в эффектах эстрогенов на обучение и память. Описана быстрая негеномная модуляция дендритных шипиков в гиппокампе нейростероидами и андрогенами,

наряду с ГК [132]. Половые стероиды (дигидротестостерон, тестостерон, эстрадиол и прогестерон) и ГК модулируют синапсы гиппокампа за счет зависимых от киназ сигнальных механизмов, обеспечивая быструю негеномную модуляцию дендритного спиногенеза. Синаптические (классические) рецепторы половых стероидов также участвуют в запуске этих быстрых синаптических модуляций.

Исследования полового диморфизма в синаптических процессах кодирования, лежащих в основе обучения, систематически начали проводиться недавно. Исследования на самцах грызунов проводили на модели долговременной потенциации зависимого от активности нейронов увеличения синаптической силы. Эта модель используется для идентификации синаптических рецепторов и сигнальной активности, которые координируют ремоделирование субсинаптического актинового цитоскелета, решающе важного для стойкой потенциации и памяти. У самок для длительной потенциации и памяти задействованы те же механизмы, что и у самцов, но только у самок участие рецептора TrkB и синаптических сигнальных посредников, включая Src и ERK1/2, требуют эстрогена, синтезированного в нейронах, и передачи сигналов через ассоциированный с мембраной рецептор эстрогена α ($ER\alpha$). В связи с дополнительным участием $ER\alpha$ у самок наблюдается более высокий порог для длительной потенциации гиппокампа и пространственного обучения [133]. Данные о том, что эстроген способствует пластичности, связанной с обучением, модифицируя синаптический цитоскелет, и острые стимулирующие эффекты эстрогена на глутаматергическую передачу и долговременную потенциацию позволяют объяснить значительное влияние стероида на поведение. Недавняя работа определила механизмы, лежащие в основе этих синаптических эффектов [134]. 17β -Эстрадиол запускает полимеризацию актина в дендритных шипиках гиппокампа посредством сигнального каскада, начинающегося с GTPазы RhoA и заканчивающегося инактивацией белка кофилина, разрезающего филамент. Наряду с прямым действием, гормон активирует синаптические рецепторы TrkB BDNF секретируемого нейротрофина, который стимулирует путь от RhoA до кофилина. Поэтому, возможно, что 17β -эстрадиол действует через трансактивацию соседних рецепторов, модифицируя состав и структуру возбуждающих контактов.

Несколько десятилетий назад было высказано предположение, что BDNF опосредует некоторые эффекты эстрогена в гиппокампе

и что эти взаимодействия играют роль как в нормальном мозге, так и при некоторых заболеваниях. Например, в синапсах мшистых волокон гиппокампа грызунов показано взаимодействие между BDNF и эстрогеном: 17β -эстрадиол изменяет функцию гиппокампа, влияя на экспрессию BDNF в этих синапсах. По-видимому, эстроген влияет на гиппокамп посредством механизмов, связанных не только со зрелой формой BDNF, действующей на рецепторы TrkB, но также и путем регуляции предшественника, про-BDNF, действующего на рецептор p75NTR. Предполагается, что взаимодействия между BDNF и 17β -эстрадиолом в мшистых волокнах потенциально важны для нормальной функции гиппокампа и имеют значение для половых различий в функциях, зависящих от мшистых волокон, а также при заболеваниях, при которых предполагается, что пластичность мшистых волокон играет важную роль (БА, эпилепсии и наркомании) [135]. В целом, особый порог длительной потенциации у самок ассоциирован с половыми различиями в обработке информации и особенностями их обучения и памяти.

В последнее десятилетие наблюдается значительный рост исследований, изучающих роль фундаментальных нейроиммунных процессов как ключевых механизмов, которые могут образовывать естественный мост между нормальной физиологией и патологическими ситуациями. К настоящему времени получены данные о том, что стрессорные воздействия вызывают зависящие от времени и специфические для стрессора паттерны экспрессии цитокинов/хемокинов в мозге, а гены, связанные с воспалением, демонстрируют уникальные профили экспрессии у самок и самцов в зависимости от индивидуальных, кооперативных или антагонистических взаимодействий между рецепторами стероидных гормонов (в первую очередь рецепторами эстрогена и ГК) [136]. Таким образом, нейроиммунные механизмы стресса, в значительной степени ассоциированные с пластичностью гиппокампа, зависят от пола, и это имеет значение для фармакотерапии заболеваний, связанных со стрессом.

Как показано выше, нейроэстрадиол, синтезируемый в гиппокампе, играет важную роль в нейропластичности независимо от циркулирующего эстрадиола, который секретируется из половых желез. Реакция гипоталамо-гипофизарных областей на синтез нейроэстрадиола в гиппокампе открывает перспективы для новой научной концепции в когнитивной нейробиологии. Постулировано существование новой регуляторной оси гипоталамус-гипофиз-

гиппокамп [137]. Предполагается, что пластичность гиппокампа регулируется с помощью нейробластов, основной клеточной единицы функционального нейрогенеза во взрослом гиппокампе, а дефекты дифференцировки, интеграции и выживания нейробластов, по-видимому, являются основной причиной нейрокогнитивных расстройств. Было обнаружено, что рецепторы гонадотропина и стероидогенные ферменты экспрессируются в нейробластах гиппокампа. На основании имеющихся данных пересматриваются клеточная основа синтеза нейроэстрадиола, потенциальная связь между синтезом нейроэстрадиола и нейробластозом в гиппокампе, возможное участие аберрантной продукции нейроэстрадиола в митохондриальных дисфункциях и дислипидемии в менопаузе и у взрослых, патогенез нейродегенеративных расстройств; все эти феномены обсуждаются в рамках гипотезы о функционировании гипоталамо-гипофизарно-гиппокампальной оси во взрослом мозге. В конечном счете понимание регуляции нейрогенеза гиппокампа аномальными уровнями концентрации нейроэстрадиола по принципу обратной связи может дать дополнительный базис для разработки нейрорегенеративного терапевтического лечения эмоциональных расстройств, депрессии и снижения когнитивных функций в менопаузе, а также нейрокогнитивных расстройств [137].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПЛАСТИЧНОСТИ ГИППОКАМПА

*Просто сделать вещи сложными,
но сложно сделать вещи простыми*

3-й закон Мейера

Исследования на животных показали, что гиппокамп является особенно чувствительной и уязвимой областью мозга, которая реагирует на стресс и гормоны стресса. Гиппокамп — важная область мозга для реализации рабочей и пространственной памяти у животных и человека, а также уязвимая и пластичная структура в отношении ее чувствительности к эпилепсии, ишемии, черепно-мозговой травме, стрессу и старению. Понимание губительных последствий повышенных уровней ГК на функционирование селективно чувствительных к этим гормонам структур мозга, в первую очередь гиппокампа, стимулировало интерес к исследованиям влияния хронического ги-

перкортицизма на головной мозг. У пациентов с синдромом Кушинга отмечены нарушения памяти, связанной с гиппокампом, при этом функциональные нарушения гиппокампа предшествуют структурным аномалиям, обнаруженным нейровизуализационными методами. При синдроме Кушинга также наблюдаются нарушения исполнительных функций (включая принятие решений) и других функций, таких как зрительно-конструктивные навыки, речь, двигательные функции и скорость обработки информации. Ранняя диагностика и быстрая нормализация гиперкортицизма могут остановить и предотвратить прогрессирование поражения гиппокампа и нарушений памяти [138]. Среди пациентов с синдромом Кушинга наблюдается высокая распространенность психопатологии, в первую очередь депрессии и тревожности, также ассоциированных с избыточной секрецией ГК и изменениями гиппокампа.

Лечение критических заболеваний обычно фокусируется на кратковременном физическом восстановлении пациента, однако люди, пережившие тяжелое заболевание, имеют значительно повышенный риск развития стойких когнитивных нарушений и психических расстройств. В работе Hill и Spencer-Segal [139] подробно рассматривается роль эндогенных и экзогенных ГК в развитии психоневрологических патологий после критических заболеваний. Такие заболевания характеризуются резким повышением уровня свободного кортизола и подавлением уровня АСТН, которые обычно нормализуются после выздоровления, однако иногда может наблюдаться длительное нарушение регуляции ГГНО. Высокие уровни ГК могут вызывать длительные изменения пластичности и структурной целостности гиппокампа и префронтальной коры; этот механизм, вероятно, может способствовать развитию нарушений памяти и когнитивных способностей у выживших в критических состояниях, хотя строгие доказательства этого предположения до сих пор не получены. Тем не менее с повышенными уровнями ГК ассоциированы самые различные церебральные патологии, затрагивающие когнитивную и эмоциональную сферы, от депрессивных расстройств до эпилепсии [140], инсульта [141, 142] и черепно-мозговой травмы [143, 144]. Общие механизмы различных патологий мозга подтверждают не только частые коморбидности, но и развитие одних патологий на базе других. Например, депрессия является фактором риска и компонентом БА, она также может быть триггером начальной стадии БА [145, 146].

Избыток ГК нарушает функцию и ухудшает структуру гиппокампа, области мозга, ключевой для обучения, памяти и эмоций. Избирательная уязвимость гиппокампа к стрессу, опосредованная ГК, секретируемыми во время стресса, является платой за высокую функциональную пластичность и плеiotропные функции этой лимбической структуры. Общие для многих церебральных патологий молекулярные и клеточные механизмы включают дисфункцию GR, гиперглутаматергические состояния, нарушение систем нейротрофических факторов, развитие нейровоспаления, приводящего к нейродегенерации и потере нейронов гиппокампа, а также нарушения нейрогенеза в субгранулярной нейрогенной нише и формирование aberrантных нейронных сетей [17, 147]. Эти ГК-зависимые процессы ассоциированы с измененной реакцией на стресс и развитием хронических сопутствующих патологий, вызванных стрессом.

За последние 50 лет концепция стресса значительно изменилась, и наше понимание лежащей в его основе нейробиологии резко расширилось [148]. Биология стресса актуальна не только в необычных и угрожающих условиях, но современное представление определяет ее, как непрерывный адаптивный процесс оценки окружающей среды, преодоления ее факторов и предоставления человеку возможности предвидеть будущие проблемы и справляться с ними. Фундаментальная нейросхема, лежащая в основе этих процессов, в общих чертах понятна, определены ключевые молекулярные процессы, установлено их влияние на нейропластичность. Однако все чаще рассматриваются концепции о механизмах патогенеза заболеваний мозга, которые учитывали роль какой-либо одной отдельной системы как ключевой. Это хорошо видно на примере эволюции понимания патогенеза депрессии. Существует несколько теорий депрессии, которые предполагают альтернативно нарушения регуляции ГГНО, модуляцию моноаминергической нейротрансмиссии, изменения нейротрофических факторов и изменения нейрогенеза в гиппокампе, однако ни одна из этих теорий не объясняет в достаточной мере этиопатологию и подходы к лечению депрессии. При этом концепции, основанные на нарушениях системы BDNF или нейрогенеза, подчеркивают важную роль пластичности при депрессии и тот факт, что гиппокамп является важной анатомической областью, связанной с депрессией. Исследования показали, что некоторые антидепрессанты могут купировать симптомы депрессии, изменяя пластичность

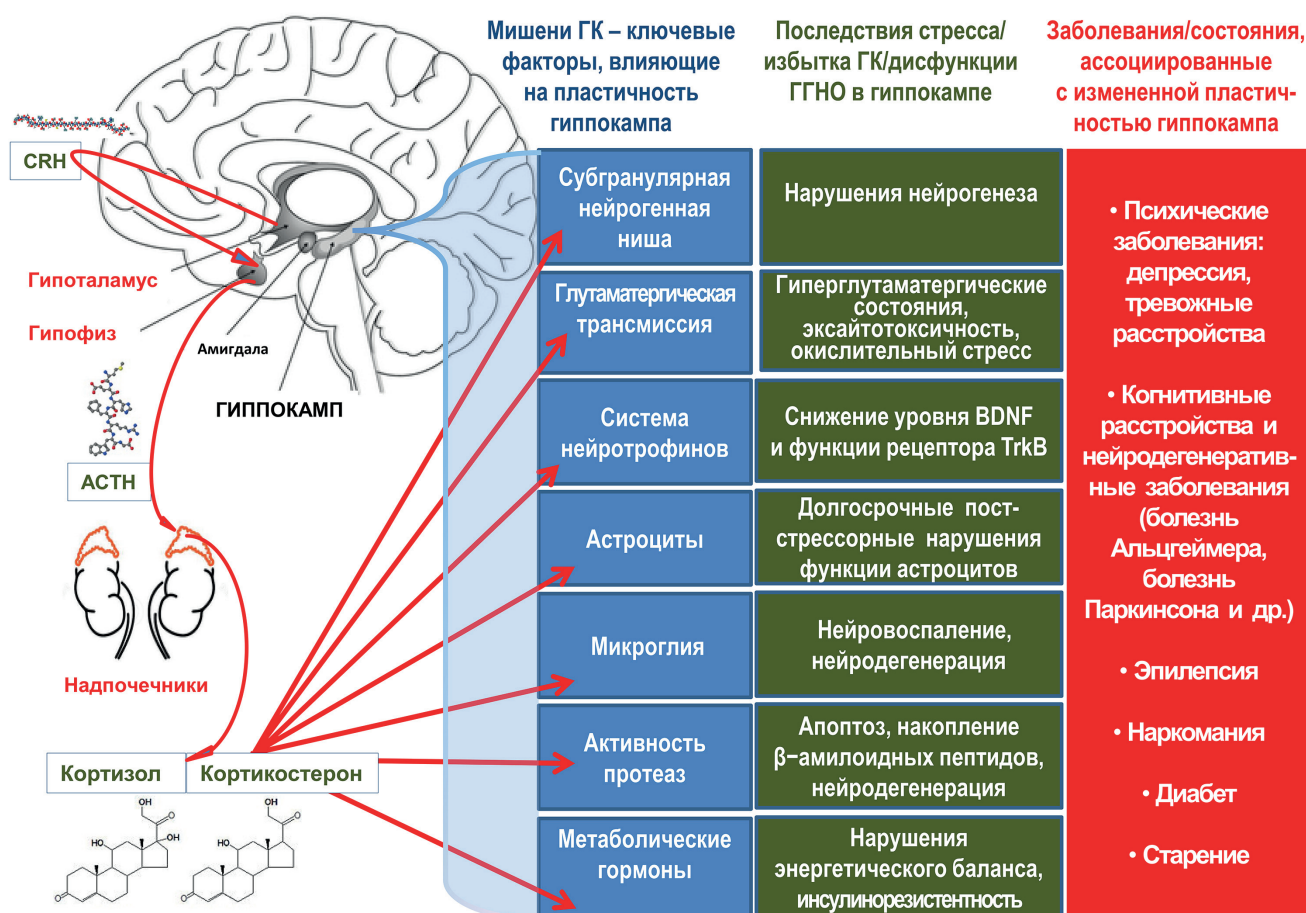


Рис. 2. Регуляция пластичности взрослого гиппокампа глюкокортикоидами. На сводной схеме представлены основные пути регуляции глюкокортикоидными гормонами (ГК) различных механизмов пластичности. Слева показана гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО), названия составляющих ее структур отмечены красным; названия основных гормонов в рамках: кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH), аденокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол (у человека) или кортикостерон (у грызунов). Указаны также остальные компоненты лимбической системы мозга, гиппокамп и миндалина. В левой колонке приведены ключевые системы гиппокампа, определяющие его пластичность и одновременно являющиеся мишенями ГК (голубой фон). В средней колонке (зеленый фон) отмечены основные патологические эффекты на эти системы избытка ГК, возникающего в результате нарушения регуляции ГГНО и/или стресса (сильного, хронического у взрослых или стресса в раннем периоде онтогенеза). В последней колонке (красный фон) представлены заболевания и состояния, для патогенеза которых ключевым является развитие патологических последствий ГК-зависимых нарушений пластичности гиппокампа. Следует учесть, что действие ГК на мишени, указанные в голубой колонке, не обязательно прямое. Кроме этого, одна красная стрелка может включать множественные механизмы, по которым ГК действуют на специфическую мишень. Подробные объяснения в соответствующих разделах текста

гиппокампа, и последние варианты теории постулируют, что именно синтез множественных механизмов пластичности мозга, включая изменения серотонинергической системы, ГГНО, нейрогенеза и системы BDNF, а также нейровоспаление может объединить многочисленные «монотеории» [149]. Второй пример – признание роли стресса в механизме патогенеза БА, многофакторного нейродегенеративного заболевания [150]. Накапливающиеся клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о ключевой роли стресса в развитии БА. Хронический стресс и сопровождающий его высокий уровень секреции ГК запускают, наряду со многими другими, два

основных патомеханизма БА: неправильный процессинг APP и образование β -амилоида, которые, наряду с гиперфосфорилированием и агрегацией тау-белка, связаны с изменениями нейропластичности. Учитывая, что депрессия прямо связана со стрессом, и доказательства того, что депрессия является фактором риска БА, общие для этих заболеваний нейробиологические механизмы и представляют собой описанные в данном обзоре изменения, приводящие к нарушению пластичности гиппокампа.

Основные данные, проанализированные в этом обзоре, суммированы на достаточно простой схеме (рис. 2). Показано, как каскадная

сигнализация по ГГНО за счет связывания ее конечных гормонов, ГК, с кортикостероидными рецепторами гиппокампа осуществляет контроль различных мишеней — ключевых компонентов сложной и многоуровневой системы пластичности гиппокампа. С одной стороны, эта схема показывает потенциальные ключевые мишени регуляции нейропластичности посредством ГК в соответствии с данными эксперимента и клиники, накопленными к настоящему моменту. С другой стороны, эта схема не содержит информации о десятках механистических связей *между* различными системами-мишенями ГК, влиянии каждой из этих систем на эффекты ГК, а также о регуляторном влиянии ГК на *взаимодействие* между этими системами. Эти данные приведены в тексте, но отображение их на этом рисунке оказалось практически невозможным, в полном соответствии с известным высказыванием Поля Валери (Paul Valéry): «Все простое теоретически ложно, а все сложное прагматически бесполезно» (“Everything that is simple is theoretically false, everything that is complicated is pragmatically useless”). Таким образом, анализируя схему, нужно иметь в виду, что практически все мишени, регулируемые ГК, связаны между собой многочисленными процессами на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. С учетом вынесенного в качестве эпиграфа к заключению третьего закона Мейера, гласящего, что просто усложнять вещи, но сложно их упрощать, на этом этапе анализа мы оставляем простую схему, которая иллюстрирует роль ГК в качестве «дирижера» многокомпонентного оркестра, поддерживающего нейропластичность гиппокампа, но подразумеваем наличие контролируемых дирижером сложных взаимоотношений между оркестрантами и их обратных связей с дирижером.

При различных патологиях мозга, наряду с нарушениями регуляции ГГНО, секреции ГК, экспрессии и свойств их рецепторов, происходят изменения в каждой из представ-

ленных на схеме систем. Важность каждой из этих систем не подлежит сомнению, поэтому ключевые компоненты каждой системы рассматриваются как мишени для терапии, и разрабатываются подходы (фармакологические и не фармакологические) к воздействию на эти мишени. До сих пор такие подходы не привели к выдающимся успехам лечения церебральных патологий. Если ГК действительно выполняют функции дирижера гиппокампальной нейропластичности, возможно, следует больше внимания уделить потенциальным возможностям коррекции ГГНО, уровня кортизола и состояния рецепторов ГК? Логика подсказывает, что, если научиться корректировать основную регуляторную систему, благоприятный эффект будет оказан и на патологически измененные в результате ее нарушения нижележащие компоненты. Очевидно, что направленно воздействовать на такую сложную нейрогуморальную систему, как ГГНО, чрезвычайно сложно, однако, очень вероятно, что именно достижение управления этой системой позволит поддерживать оптимальный уровень нейропластичности и тем самым совершить давно ожидаемый прорыв в терапии когнитивных и эмоциональных расстройств, а также соответствующих коморбидных состояний. Синтез новых лигандов рецепторов ГК, результаты их применения в экспериментах на моделях заболеваний мозга и предварительные результаты их применения в клинике [151–157] позволяют надеяться на то, что этот подход принесет долгожданный успех.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gulyaeva, N. V. (2017) Molecular mechanisms of neuroplasticity: an expanding universe, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 237–242, doi: 10.1134/S0006297917030014.
2. Xiong, H., and Krugers, H. J. (2015) Tuning hippocampal synapses by stress-hormones: relevance for emotional memory formation, *Brain Res.*, **1621**, 114–120, doi: 10.1016/j.brainres.2015.04.010.
3. Goto, A. (2022) Synaptic plasticity during systems memory consolidation, *Neurosci. Res.*, **183**, 1–6, doi: 10.1016/j.neures.2022.05.008.
4. Toda, T., and Gage, F. H. (2018) Review: adult neurogenesis contributes to hippocampal plasticity, *Cell. Tissue Res.*, **373**, 693–709, doi: 10.1007/s00441-017-2735-4.
5. Deppermann, S., Storchak, H., Fallgatter, A. J., and Ehrlis, A. C. (2014) Stress-induced neuroplasticity:

- (mal)adaptation to adverse life events in patients with PTSD – a critical overview, *Neuroscience*, **283**, 166–177, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.08.037.
6. Den Boon, F. S., and Sarabdjitsingh, R. A. (2017) Circadian and ultradian patterns of HPA-axis activity in rodents: significance for brain functionality, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **31**, 445–457, doi: 10.1016/j.beem.2017.09.001.
 7. Gray, J. D., Kogan, J. F., Marrocco, J., and McEwen, B. S. (2017) Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **13**, 661–673, doi: 10.1038/nrendo.2017.97.
 8. Meijer, O. C., Buurstede, J. C., and Schaaf, M. J. M. (2019) Corticosteroid receptors in the brain: transcriptional mechanisms for specificity and context-dependent effects, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **39**, 539–549, doi: 10.1007/s10571-018-0625-2.
 9. Koning, A. C. A. M., Buurstede, J. C., van Weert, L. T. C. M., and Meijer, O. C. (2019) Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in the brain: a transcriptional perspective, *J. Endocr. Soc.*, **3**, 1917–1930, doi: 10.1210/js.2019-00158.
 10. Meijer, O. C., Buurstede, J. C., Viho, E. M. G., Amaya, J. M., Koning, A. C. A. M., van der Meulen, M., van Weert, L. T. C. M., Paul, S. N., Kroon, J., and Koorneef, L. L. (2023) Transcriptional glucocorticoid effects in the brain: Finding the relevant target genes, *J. Neuroendocrinol.*, **35**, e13213, doi: 10.1111/jne.13213.
 11. Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoid regulation of the glutamatergic synapse: mechanisms of stress-dependent neuroplasticity, *J. Evol. Biochem. Phys.*, **57**, 564–576, doi: 10.1134/S0022093021030091.
 12. Fuxe, K., Diaz, R., Cintra, A., Bhatnagar, M., Tinner, B., Gustafsson, J. A., Ogren, S. O., and Agnati, L. F. (1996) On the role of glucocorticoid receptors in brain plasticity, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **16**, 239–258, doi: 10.1007/BF02088179.
 13. Suri, D., and Vaidya, V. A. (2015) The adaptive and maladaptive continuum of stress responses – a hippocampal perspective, *Rev. Neurosci.*, **26**, 415–442, doi: 10.1515/revneuro-2014-0083.
 14. Uchoa, E. T., Aguilera, G., Herman, J. P., Fiedler, J. L., Deak, T., and de Sousa, M. B. (2014) Novel aspects of glucocorticoid actions, *J. Neuroendocrinol.*, **26**, 557–572, doi: 10.1111/jne.12157.
 15. Bolshakov, A. P., Tret'yakova, L. V., Kvichansky, A. A., and Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of hippocampal neuroinflammation, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 156–167, doi: 10.1134/S0006297921020048.
 16. McEwen, B. S. (2002) Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process, *Neurobiol. Aging*, **23**, 921–939, doi: 10.1016/s0197-4580(02)00027-1.
 17. Gulyaeva, N. V. (2021) Stress-associated molecular and cellular hippocampal mechanisms common for epilepsy and comorbid depressive disorders, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 641–656, doi: 10.1134/S0006297921060031.
 18. Madalena, K. M., and Lerch, J. K. (2017) The effect of glucocorticoid and glucocorticoid receptor interactions on brain, spinal cord, and glial cell plasticity, *Neural Plast.*, **2017**, 8640970, doi: 10.1155/2017/8640970.
 19. Weerasinghe-Mudiyanselage, P. D. E., Ang, M. J., Kang, S., Kim, J. S., and Moon, C. (2022) Structural plasticity of the hippocampus in neurodegenerative diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 3349, doi: 10.3390/ijms23063349.
 20. De Kloet, E. R., Sutanto, W., Rots, N., van Haarst, A., van den Berg, D., Oitzl, M., van Eekelen, A., and Voorhuis, D. (1991) Plasticity and function of brain corticosteroid receptors during aging, *Acta Endocrinol. (Copenh)*, **125 Suppl 1**, 65–72.
 21. Fares, J., Bou Diab, Z., Nabha, S., and Fares, Y. (2019) Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles, *Int. J. Neurosci.*, **129**, 598–611, doi: 10.1080/00207454.2018.1545771.
 22. Ko, S. Y., and Frankland, P. W. (2021) Neurogenesis-dependent transformation of hippocampal engrams, *Neurosci. Lett.*, **762**, 136176, doi: 10.1016/j.neulet.2021.136176.
 23. Miller, S. M., and Sahay, A. (2019) Functions of adult-born neurons in hippocampal memory interference and indexing, *Nat. Neurosci.*, **22**, 1565–1575, doi: 10.1038/s41593-019-0484-2.
 24. Tuncdemir, S. N., Lacefield, C. O., and Hen, R. (2019) Contributions of adult neurogenesis to dentate gyrus network activity and computations, *Behav. Brain Res.*, **374**, 112112, doi: 10.1016/j.bbr.2019.112112.
 25. Moreno-Jiménez, E. P., Terreros-Roncal, J., Flor-García, M., Rábano, A., and Llorens-Martín, M. (2021) Evidences for adult hippocampal neurogenesis in humans, *J. Neurosci.*, **41**, 2541–2553, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0675-20.2020.
 26. Huckleberry, K. A., and Shansky, R. M. (2021) The unique plasticity of hippocampal adult-born neurons: contributing to a heterogeneous dentate, *Hippocampus*, **31**, 543–556, doi: 10.1002/hipo.23318.
 27. Vilar, M., and Mira, H. (2016) Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles, *Front. Neurosci.*, **10**, 26, doi: 10.3389/fnins.2016.00026.
 28. Niklison-Chirou, M. V., Agostini, M., Amelio, I., and Melino, G. (2020) Regulation of adult neurogenesis in mammalian brain, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4869, doi: 10.3390/ijms21144869.
 29. Jorgensen, C., and Wang, Z. (2020) Hormonal regulation of mammalian adult neurogenesis: a multifaceted mechanism, *Biomolecules*, **10**, 1151, doi: 10.3390/biom10081151.
 30. Surget, A., and Belzung, C. (2022) Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective,

- Mol. Psychiatry*, **27**, 403-421, doi: 10.1038/s41380-021-01136-8.
31. Jones, K. L., Zhou, M., and Jhaveri, D. J. (2022) Dissecting the role of adult hippocampal neurogenesis towards resilience versus susceptibility to stress-related mood disorders, *NPJ Sci. Learn.*, **7**, 16, doi: 10.1038/s41539-022-00133-y.
 32. Lucassen, P. J., Oomen, C. A., Naninck, E. F., Fitzsimons, C. P., van Dam, A. M., Czeh, B., and Korosi, A. (2015) Regulation of adult neurogenesis and plasticity by (early) stress, glucocorticoids, and inflammation, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **7**, a021303, doi: 10.1101/cshperspect.a021303.
 33. Podgorny, O. V., and Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: contribution of subgranular neurogenesis, *J. Neurochem.*, **157**, 370-392, doi: 10.1111/jnc.15265.
 34. Vasic, V., and Schmidt, M. H. H. (2017) Resilience and vulnerability to pain and inflammation in the hippocampus, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 739, doi: 10.3390/ijms18040739.
 35. Kirschen, G. W., and Ge, S. (2019) Young at heart: insights into hippocampal neurogenesis in the aged brain, *Behav. Brain. Res.*, **369**, 111934, doi: 10.1016/j.bbr.2019.111934.
 36. Chen, P., Guo, Z., and Zhou, B. (2023) Insight into the role of adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease, *Ageing Res. Rev.*, **84**, 101828, doi: 10.1016/j.arr.2022.101828.
 37. Teixeira, C. M., Pallas-Bazarra, N., Bolós, M., Terreros-Roncal, J., Ávila, J., and Llorens-Martin, M. (2018) Untold new beginnings: adult hippocampal neurogenesis and Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis.*, **64** (s1), S497-S505, doi: 10.3233/JAD-179918.
 38. Nicola, R., and Oku, E. (2021) Adult hippocampal neurogenesis: one lactate to rule them all, *Neuromol. Med.*, **23**, 445-448, doi: 10.1007/s12017-021-08658-y.
 39. McEwen, B. S. (1996) Gonadal and adrenal steroids regulate neurochemical and structural plasticity of the hippocampus via cellular mechanisms involving NMDA receptors, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **16**, 103-116, doi: 10.1007/BF02088170.
 40. Mihály, A. (2019) The reactive plasticity of hippocampal ionotropic glutamate receptors in animal epilepsies, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 1030, doi: 10.3390/ijms20051030.
 41. Shipton, O. A., and Paulsen, O. (2013) GluN2A and GluN2B subunit-containing NMDA receptors in hippocampal plasticity, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **369**, 20130163, doi: 10.1098/rstb.2013.0163.
 42. Pampaloni, N. P., and Plested, A. J. R. (2022) Slow excitatory synaptic currents generated by AMPA receptors, *J. Physiol.*, **600**, 217-232, doi: 10.1113/JP280877.
 43. Nair, J. D., Wilkinson, K. A., Henley, J. M., and Mellor, J. R. (2021) Kainate receptors and synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, **196**, 108540, doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108540.
 44. Valbuena, S., and Lerma, J. (2021) Kainate receptors, homeostatic gatekeepers of synaptic plasticity, *Neuroscience*, **456**, 17-26, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.11.050.
 45. Griego, E., and Galván, E. J. (2021) Metabotropic glutamate receptors at the aged mossy fiber – CA3 synapse of the hippocampus, *Neuroscience*, **456**, 95-105, doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.12.016.
 46. Mukherjee, S., and Manahan-Vaughan, D. (2013) Role of metabotropic glutamate receptors in persistent forms of hippocampal plasticity and learning, *Neuropharmacology*, **66**, 65-81, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.005.
 47. Mikasova, L., Xiong, H., Kerkhofs, A., Bouchet, D., Krugers, H. J., and Groc, L. (2017) Stress hormone rapidly tunes synaptic NMDA receptor through membrane dynamics and mineralocorticoid signalling, *Sci. Rep.*, **7**, 8053, doi: 10.1038/s41598-017-08695-3.
 48. Gonçalves-Ribeiro, J., Pina, C. C., Sebastião, A. M., and Vaz, S. H. (2019) Glutamate transporters in hippocampal LTD/LTP: not just prevention of excitotoxicity, *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 357, doi: 10.3389/fncel.2019.00357.
 49. Taylor, C. J., He, R., and Bartlett, P. F. (2014) The role of the N-methyl-D-aspartate receptor in the proliferation of adult hippocampal neural stem and precursor cells, *Sci. China Life Sci.*, **57**, 403-411, doi: 10.1007/s11427-014-4637-y.
 50. Gulyaeva, N. V. (2022) Neuroendocrine control of hyperglutamatergic states in brain pathologies: the effects of glucocorticoids, *J. Evol. Biochem. Phys.*, **58**, 1425-1438, doi: 10.1134/S0022093022050131.
 51. Jacobsson, J., Persson, M., Hansson, E., and Rönnbäck, L. (2006) Corticosterone inhibits expression of the microglial glutamate transporter GLT-1 *in vitro*, *Neuroscience*, **139**, 475-483, doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.12.046.
 52. Zschocke, J., Bayatti, N., Clement, A. M., Witan, H., Figiel, M., Engele, J., and Behl, C. (2005) Differential promotion of glutamate transporter expression and function by glucocorticoids in astrocytes from various brain regions, *J. Biol. Chem.*, **280**, 34924-34932, doi: 10.1074/jbc.M502581200.
 53. Chu, S. F., Zhang, Z., Zhou, X., He, W. B., Yang, B., Cui, L. Y., He, H. Y., Wang, Z. Z., and Chen, N. H. (2021) Low corticosterone levels attenuate late life depression and enhance glutamatergic neurotransmission in female rats, *Acta Pharmacol. Sin.*, **42**, 848-860, doi: 10.1038/s41401-020-00536-w.
 54. Kang, M., Ryu, J., Kim, J. H., Na, H., Zuo, Z., and Do, S. H. (2010) Corticosterone decreases the activity of rat glutamate transporter type 3 expressed in *Xenopus oocytes*, *Steroids*, **75**, 1113-1118, doi: 10.1016/j.steroids.2010.07.003.
 55. Cox, M. F., Hascup, E. R., Bartke, A., and Hascup, K. N. (2022) Friend or foe? Defining the role of

- glutamate in aging and Alzheimer's disease, *Front. Aging*, **3**, 929474, doi: 10.3389/fragi.2022.929474.
56. Gulyaeva, N. V. (2022) Multi-level plasticity-pathology continuum of the nervous system: functional aspects, *Neurochem. J.*, **16**, 424-428, doi: 10.1134/S1819712422040092.
 57. Bano, D., and Ankarcrona, M. (2018) Beyond the critical point: an overview of excitotoxicity, calcium overload and the downstream consequences, *Neurosci. Lett.*, **663**, 79-85, doi: 10.1016/j.neulet.2017.08.048.
 58. Foster, T. C., Kyritsopoulos, C., and Kumar, A. (2017) Central role for NMDA receptors in redox mediated impairment of synaptic function during aging and Alzheimer's disease, *Behav. Brain Res.*, **322 (Pt B)**, 223-232, doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.012.
 59. Temido-Ferreira, M., Coelho, J. E., Pousinha, P. A., and Lopes, L. V. (2019) Novel players in the aging synapse: impact on cognition, *J. Caffeine Adenosine Res.*, **9**, 104-127, doi: 10.1089/caff.2019.0013.
 60. Leal, G., Bramham, C. R., and Duarte, C. B. (2017) BDNF and hippocampal synaptic plasticity, *Vitam. Horm.*, **104**, 153-195, doi: 10.1016/bs.vh.2016.10.004.
 61. Gómez-Palacio-Schjetnan, A., and Escobar, M. L. (2013) Neurotrophins and synaptic plasticity, *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, **15**, 117-136, doi: 10.1007/7854_2012_231.
 62. De Vincenti, A. P., Ríos, A. S., Paratcha, G., and Ledda, F. (2019) Mechanisms that modulate and diversify BDNF functions: implications for hippocampal synaptic plasticity, *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 135, doi: 10.3389/fncel.2019.00135.
 63. Zagrebelsky, M., and Korte, M. (2014) Form follows function: BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses, *Neuropharmacology*, **76 Pt C**, 628-638, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.029.
 64. Von Bohlen Und Halbach, O., and von Bohlen Und Halbach, V. (2018) BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function, *Cell. Tissue Res.*, **373**, 729-741, doi: 10.1007/s00441-017-2782-x.
 65. Jeanneteau, F., Borie, A., Chao, M. V., and Garabedian, M. J. (2019) Bridging the Gap between brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoid effects on brain networks, *Neuroendocrinology*, **109**, 277-284, doi: 10.1159/000496392.
 66. Gray, J. D., Milner, T. A., and McEwen, B. S. (2013) Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors, *Neuroscience*, **239**, 214-227, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.08.034.
 67. Numakawa, T., and Odaka, H. (2022) The role of neurotrophin signaling in age-related cognitive decline and cognitive diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 7726, doi: 10.3390/ijms23147726.
 68. Arango-Lievano, M., Lambert, W. M., and Jeanneteau, F. (2015) Molecular biology of glucocorticoid signaling, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **872**, 33-57, doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_2.
 69. Jeanneteau, F., and Chao, M. V. (2013) Are BDNF and glucocorticoid activities calibrated? *Neuroscience*, **239**, 173-195, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.017.
 70. Rothman, S. M., and Mattson, M. P. (2013) Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan, *Neuroscience*, **239**, 228-240, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.014.
 71. Gulyaeva, N. V. (2017) Interplay between brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 301-307, doi: 10.1134/S0006297917030087.
 72. Gibon, J., Barker, P. A. (2017) Neurotrophins and proneurotrophins: focus on synaptic activity and plasticity in the brain, *Neuroscientist*, **23**, 587-604, doi: 10.1177/1073858417697037.
 73. Mizui, T., Ishikawa, Y., Kumanogoh, H., and Kojima, M. (2016) Neurobiological actions by three distinct subtypes of brain-derived neurotrophic factor: multi-ligand model of growth factor signaling, *Pharmacol. Res.*, **105**, 93-98, doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.019.
 74. Kojima, M., and Mizui, T. (2017) BDNF propeptide: a novel modulator of synaptic plasticity, *Vitam. Horm.*, **104**, 19-28, doi: 10.1016/bs.vh.2016.11.006.
 75. Costa, R. O., Perestrelo, T., and Almeida, R. D. (2018) PRoneurotrophins and CONsequences, *Mol. Neurobiol.*, **55**, 2934-2951, doi: 10.1007/s12035-017-0505-7.
 76. Leal, G., Afonso, P. M., Salazar, I. L., and Duarte, C. B. (2015) Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF, *Brain Res.*, **1621**, 82-101, doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019.
 77. Notaras, M., and van den Buuse, M. (2020) Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders, *Mol. Psychiatry*, **25**, 2251-2274, doi: 10.1038/s41380-019-0639-2.
 78. Lu, B., Nagappan, G., and Lu, Y. (2014) BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **220**, 223-250, doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_9.
 79. Ninan, I. (2014) Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF, *Neuropharmacology*, **76 Pt C**, 684-695, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.011.
 80. Duman, R. S., Deyama, S., and Fogaça, M. V. (2021) Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants, *Eur. J. Neurosci.*, **53**, 126-139, doi: 10.1111/ejn.14630.
 81. Colucci-D'Amato, L., Speranza, L., and Volpicelli, F. (2020) Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression,

- neurodegeneration and brain cancer, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 7777, doi: 10.3390/ijms21207777.
82. Numakawa, T., Adachi, N., Richards, M., Chiba, S., and Kunugi, H. (2013) Brain-derived neurotrophic factor and glucocorticoids: reciprocal influence on the central nervous system, *Neuroscience*, **239**, 157-172, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.073.
 83. Jones, O. D. (2015) Astrocyte-mediated metaplasticity in the hippocampus: help or hindrance? *Neuroscience*, **309**, 113-124, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.035.
 84. Fuchsberger, T., and Paulsen, O. (2022) Modulation of hippocampal plasticity in learning and memory, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **75**, 102558, doi: 10.1016/j.conb.2022.102558.
 85. Wang, Y., Fu, A. K. Y., and Ip, N. Y. (2022) Instructive roles of astrocytes in hippocampal synaptic plasticity: neuronal activity-dependent regulatory mechanisms, *FEBS J.*, **289**, 2202-2218, doi: 10.1111/febs.15878.
 86. Çalışkan, G., Müller, A., and Albrecht, A. (2020) Long-term impact of early-life stress on hippocampal plasticity: spotlight on astrocytes, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 4999, doi: 10.3390/ijms21144999.
 87. Cassé, F., Richetin, K., and Toni, N. (2018) Astrocytes' contribution to adult neurogenesis in physiology and Alzheimer's disease, *Front. Cell. Neurosci.*, **12**, 432, doi: 10.3389/fncel.2018.00432.
 88. Delpech, J. C., Madore, C., Nadjar, A., Joffre, C., Wohleb, E. S., and Layé, S. (2015) Microglia in neuronal plasticity: Influence of stress, *Neuropharmacology*, **96** (Pt A), 19-28, doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.034.
 89. Guedes, J. R., Ferreira, P. A., Costa, J. M., Cardoso, A. L., and Peça, J. (2022) Microglia-dependent remodeling of neuronal circuits, *J. Neurochem.*, **163**, 74-93, doi: 10.1111/jnc.15689.
 90. Rodríguez-Iglesias, N., Sierra, A., and Valero, J. (2019) Rewiring of memory circuits: connecting adult newborn neurons with the help of microglia, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **7**, 24, doi: 10.3389/fcell.2019.00024.
 91. Turkin, A., Tuchina, O., and Klempin, F. (2021) Microglia function on precursor cells in the adult hippocampus and their responsiveness to serotonin signaling, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 665739, doi: 10.3389/fcell.2021.665739.
 92. Sanguino-Gómez, J., Buurstede, J. C., Abiega, O., Fitzsimons, C. P., Lucassen, P. J., Eggen, B. J. L., Lesuis, S. L., Meijer, O. C., and Krugers, H. J. (2022) An emerging role for microglia in stress-effects on memory, *Eur. J. Neurosci.*, **55**, 2491-2518, doi: 10.1111/ejn.15188.
 93. Gądek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., and Bugajski, J. (2013) Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems, *Pharmacol. Rep.*, **65**, 1655-1662, doi: 10.1016/s1734-1140(13)71527-5.
 94. Dheen, S. T., Kaur, C., and Ling, E. A. (2007) Microglial activation and its implications in the brain diseases, *Curr. Med. Chem.*, **14**, 1189-1197, doi: 10.2174/092986707780597961.
 95. Williamson, L. L., and Bilbo, S. D. (2013) Chemokines and the hippocampus: a new perspective on hippocampal plasticity and vulnerability, *Brain. Behav. Immun.*, **30**, 186-194, doi: 10.1016/j.bbi.2013.01.077.
 96. Singhal, G., and Baune, B. T. (2017) Microglia: an interface between the loss of neuroplasticity and depression, *Front. Cell. Neurosci.*, **11**, 270, doi: 10.3389/fncel.2017.00270.
 97. Bauer, M. E., and Teixeira, A. L. (2019) Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1437**, 57-67, doi: 10.1111/nyas.13712.
 98. Bisht, K., Sharma, K., and Tremblay, M. È. (2018) Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress, *Neurobiol. Stress*, **9**, 9-21, doi: 10.1016/j.ynstr.2018.05.003.
 99. Patterson, S. L. (2015) Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity, *Neuropharmacology*, **96** (Pt A), 11-18, doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.020.
 100. Salazar, I. L., Caldeira, M. V., Curcio, M., and Duarte, C. B. (2016) The role of proteases in hippocampal synaptic plasticity: putting together small pieces of a complex puzzle, *Neurochem. Res.*, **41**, 156-182, doi: 10.1007/s11064-015-1752-5.
 101. Wiera, G., and Mozrzymas, J. W. (2015) Extracellular proteolysis in structural and functional plasticity of mossy fiber synapses in hippocampus, *Front. Cell. Neurosci.*, **9**, 427, doi: 10.3389/fncel.2015.00427.
 102. Wójtowicz, T., Brzdęk, P., and Mozrzymas, J. W. (2015) Diverse impact of acute and long-term extracellular proteolytic activity on plasticity of neuronal excitability, *Front. Cell. Neurosci.*, **9**, 313, doi: 10.3389/fncel.2015.00313.
 103. Gulyaeva, N. V. (2003) Non-apoptotic functions of caspase-3 in nervous tissue, *Biochemistry (Moscow)*, **68**, 1171-1180, doi: 10.1023/b:biry.0000009130.62944.35.
 104. Yakovlev, A. A., and Gulyaeva, N. V. (2011) Pleiotropic functions of brain proteinases: methodological considerations and search for caspase substrates, *Biochemistry (Moscow)*, **76**, 1079-1086, doi: 10.1134/S0006297911100014.
 105. Wang, Y., Liu, Y., Bi, X., and Baudry, M. (2020) Calpain-1 and calpain-2 in the brain: new evidence for a critical role of calpain-2 in neuronal death, *Cells*, **9**, 2698, doi: 10.3390/cells9122698.
 106. Orlowski, R. Z. (1999) The role of the ubiquitin-proteasome pathway in apoptosis, *Cell Death Differ.*, **6**, 303-313, doi: 10.1038/sj.cdd.4400505.
 107. Laham, B. J., and Gould, E. (2022) How stress influences the dynamic plasticity of the brain's extracellular matrix, *Front. Cell. Neurosci.*, **15**, 814287, doi: 10.3389/fncel.2021.814287.

108. Breviario, S., Senserrich, J., Florensa-Zanuy, E., Garro-Martínez, E., Díaz, Á., Castro, E., Pazos, Á., and Pilar-Cuéllar, F. (2023) Brain matrix metalloproteinase-9 activity is altered in the corticosterone mouse model of depression, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **120**, 110624, doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110624.
109. Koyama, Y. (2021) Endothelin ETB receptor-mediated astrocytic activation: pathological roles in brain disorders, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 4333, doi: 10.3390/ijms22094333.
110. Harkness, K. A., Adamson, P., Sussman, J. D., Davies-Jones, G. A., Greenwood, J., and Woodroffe, M. N. (2000) Dexamethasone regulation of matrix metalloproteinase expression in CNS vascular endothelium, *Brain*, **123** (Pt 4), 698-709, doi: 10.1093/brain/123.4.698.
111. Förster, C., Kahles, T., Kietz, S., and Drenckhahn, D. (2007) Dexamethasone induces the expression of metalloproteinase inhibitor TIMP-1 in the murine cerebral vascular endothelial cell line cEND, *J. Physiol.*, **580** (Pt. 3), 937-949, doi: 10.1113/jphysiol.2007.129007.
112. Hillegass, J. M., Villano, C. M., Cooper, K. R., and White, L. A. (2007) Matrix metalloproteinase-13 is required for zebra fish (*Danio rerio*) development and is a target for glucocorticoids, *Toxicol. Sci.*, **100**, 168-179, doi: 10.1093/toxsci/kfm192.
113. Wang, Y., Li, M., Tang, J., Song, M., Xu, X., Xiong, J., Li, J., and Bai, Y. (2011) Glucocorticoids facilitate astrocytic amyloid- β peptide deposition by increasing the expression of APP and BACE1 and decreasing the expression of amyloid- β -degrading proteases, *Endocrinology*, **152**, 2704-2715, doi: 10.1210/en.2011-0145.
114. Hou, Y., Luo, S., Zhang, Y., Jia, Y., Li, H., Xiao, C., Bao, H., and Du, J. (2019) Contrasting effects of acute and long-term corticosterone treatment on amyloid- β , beta-secretase 1 expression, and nuclear factor kappa B nuclear translocation, *J. Integr. Neurosci.*, **18**, 393-400, doi: 10.31083/j.jin.2019.04.1172.
115. Proulx, K., and Seeley, R. J. (2005) The regulation of energy balance by the central nervous system, *Psychiatr. Clin. North Am.*, **28**, 25-38, doi: 10.1016/j.psc.2004.09.005.
116. Maniam, J., and Morris, M. J. (2012) The link between stress and feeding behaviour, *Neuropharmacology*, **63**, 97-110, doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.017.
117. Ferrario, C. R., and Reagan, L. P. (2018) Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: Anatomical, functional and temporal contexts, *Neuropharmacology*, **136** (Pt B), 182-191, doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.001.
118. Grillo, C. A., Woodruff, J. L., Macht, V. A., and Reagan, L. P. (2019) Insulin resistance and hippocampal dysfunction: disentangling peripheral and brain causes from consequences, *Exp. Neurol.*, **318**, 71-77, doi: 10.1016/j.expneurol.2019.04.012.
119. Spinelli, M., Fusco, S., and Grassi, C. (2019) Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline, *Front. Neurosci.*, **13**, 788, doi: 10.3389/fnins.2019.00788.
120. Irving, A., and Harvey, J. (2021) Regulation of hippocampal synaptic function by the metabolic hormone leptin: implications for health and disease, *Prog. Lipid Res.*, **82**, 101098, doi: 10.1016/j.plipres.2021.101098.
121. McGregor, G., Malekizadeh, Y., and Harvey, J. (2015) Minireview: food for thought: regulation of synaptic function by metabolic hormones, *Mol. Endocrinol.*, **29**, 3-13, doi: 10.1210/me.2014-1328.
122. Lazarov, O., Minshall, R. D., and Bonini, M. G. (2020) Harnessing neurogenesis in the adult brain-A role in type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease, *Int. Rev. Neurobiol.*, **155**, 235-269, doi: 10.1016/bs.irn.2020.03.020.
123. Detka, J., Kurek, A., Basta-Kaim, A., Kubera, M., Lasoń, W., and Budziszewska, B. (2013) Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes, *Pharmacol. Rep.*, **65**, 1591-1600, doi: 10.1016/s1734-1140(13)71520-2.
124. Doyle, T., Halaris, A., and Rao, M. (2014) Shared neurobiological pathways between type 2 diabetes and depressive symptoms: a review of morphological and neurocognitive findings, *Curr. Diab. Rep.*, **14**, 560, doi: 10.1007/s11892-014-0560-7.
125. Lyra E Silva, N. M., Gonçalves, R. A., Boehnke, S. E., Forny-Germano, L., Munoz, D. P., and De Felice, F. G. (2019) Understanding the link between insulin resistance and Alzheimer's disease: Insights from animal models, *Exp. Neurol.*, **316**, 1-11, doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.016.
126. Yagi, S., and Galea, L. A. M. (2019) Sex differences in hippocampal cognition and neurogenesis, *Neuropsychopharmacology*, **44**, 200-213, doi: 10.1038/s41386-018-0208-4.
127. Koss, W. A., and Frick, K. M. (2017) Sex differences in hippocampal function, *J. Neurosci. Res.*, **95**, 539-562, doi: 10.1002/jnr.23864.
128. Scharfman, H. E., and MacLusky, N. J. (2017) Sex differences in hippocampal area CA3 pyramidal cells, *J. Neurosci. Res.*, **95**, 563-575, doi: 10.1002/jnr.23927.
129. Tozzi, A., Bellingacci, L., and Pettorossi, V. E. (2020) Rapid estrogenic and androgenic neurosteroids effects in the induction of long-term synaptic changes: implication for early memory formation, *Front. Neurosci.*, **14**, 572511, doi: 10.3389/fnins.2020.572511.
130. Sheppard, P. A. S., Choleris, E., and Galea, L. A. M. (2019) Structural plasticity of the hippocampus in response to estrogens in female rodents, *Mol. Brain*, **12**, 22, doi: 10.1186/s13041-019-0442-7.
131. Nicholson, K., MacLusky, N. J., and Leranthy, C. (2020) Synaptic effects of estrogen, *Vitam. Horm.*, **114**, 167-210, doi: 10.1016/bs.vh.2020.06.002.

132. Murakami, G., Hojo, Y., Kato, A., Komatsuzaki, Y., Horie, S., Soma, M., Kim, J., and Kawato, S. (2018) Rapid nongenomic modulation by neurosteroids of dendritic spines in the hippocampus: androgen, oestrogen and corticosteroid, *J. Neuroendocrinol.*, **30**, e12561, doi: 10.1111/jne.12561.
133. Gall, C. M., Le, A. A., and Lynch, G. (2021) Sex differences in synaptic plasticity underlying learning, *J. Neurosci. Res.*, **101**, 764-782, doi: 10.1002/jnr.24844.
134. Kramár, E. A., Babayan, A. H., Gall, C. M., and Lynch, G. (2013) Estrogen promotes learning-related plasticity by modifying the synaptic cytoskeleton, *Neuroscience*, **239**, 3-16, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.10.038.
135. Harte-Hargrove, L. C., Maclusky, N. J., and Scharfman, H. E. (2013) Brain-derived neurotrophic factor-estrogen interactions in the hippocampal mossy fiber pathway: implications for normal brain function and disease, *Neuroscience*, **239**, 46-66, doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.029.
136. Deakk, T., Quinck, M., Cidlowski, J. A., Victoriak, N. C., Murphy, A. Z., and Sheridank, J. F. (2015) Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for pharmacotherapy of stress-related disease, *Stress*, **18**, 367-380, doi: 10.3109/10253890.2015.1053451.
137. Kandasamy, M., Radhakrishnan, R. K., Poornimaik Abirami, G. P., Roshank, S. A., Yesudhask, A., Balamuthuk, K., Prahalathank, C., Shanmugaapriyak, S., Moorthy, A., Essakk, M. M., and Anusuyadevik, M. (2019) Possible existence of the hypothalamic-pituitary-hippocampal (HPH) axis: a reciprocal relationship between hippocampal specific neuroestradiol synthesis and neuroblastosis in ageing brains with special reference to menopause and neurocognitive disorders, *Neurochem. Res.*, **44**, 1781-1795, doi: 10.1007/s11064-019-02833-1.
138. Resmini, E., Santos, A., and Webb, S. M. (2016) Cortisol excess and the brain, *Front. Horm. Res.*, **46**, 74-86, doi: 10.1159/000443868.
139. Hill, A. R., and Spencer-Segal, J. L. (2021) Glucocorticoids and the brain after critical illness, *Endocrinology*, **162**, bqaa242, doi: 10.1210/endo/bqaa242.
140. Druzhkova, T. A., Yakovlev, A. A., Rider, F. K., Zinchuk, M. S., Guekht, A. B., and Gulyaeva, N. V. (2022) Elevated serum cortisol levels in patients with focal epilepsy, depression, and comorbid epilepsy and depression, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 10414, doi: 10.3390/ijms231810414.
141. Zhanina, M. Y., Druzhkova, T. A., Yakovlev, A. A., Vladimirova, E. E., Freiman, S. V., Eremina, N. N., Guekht, A. B., and Gulyaeva, N. V. (2022) Development of post-stroke cognitive and depressive disturbances: associations with neurohumoral indices, *Curr. Issues Mol. Biol.*, **44**, 6290-6305, doi: 10.3390/cimb44120429.
142. Gulyaeva, N. V., Onufriev, M. V., and Moiseeva, Y. V. (2021) Ischemic stroke, glucocorticoids, and remote hippocampal damage: a translational outlook and implications for modeling, *Front. Neurosci.*, **15**, 781964, doi: 10.3389/fnins.2021.781964.
143. Komoltsev, I. G., and Gulyaeva, N. V. (2022) Brain trauma, glucocorticoids and neuroinflammation: dangerous liaisons for the hippocampus, *Biomedicines*, **10**, 1139, doi: 10.3390/biomedicines10051139.
144. Komoltsev, I. G., Frankevich, S. O., Shirobokova, N. I., Volkova, A. A., Onufriev, M. V., Moiseeva, J. V., Novikova, M. R., and Gulyaeva, N. V. (2021) Neuroinflammation and neuronal loss in the hippocampus are associated with immediate posttraumatic seizures and corticosterone elevation in rats, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 5883, doi: 10.3390/ijms22115883.
145. Herbert, J., and Lucassen, P. J. (2016) Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: genes, steroids, cytokines and neurogenesis – what do we need to know? *Front. Neuroendocrinol.*, **41**, 153-171, doi: 10.1016/j.yfrne.2015.12.001.
146. Linnemann, C., and Lang, U. E. (2020) Pathways connecting late-life depression and dementia, *Front. Pharmacol.*, **11**, 279, doi: 10.3389/fphar.2020.00279.
147. 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.
148. McEwen, B. S., and Akil, H. (2020) Revisiting the stress concept: implications for affective disorders, *J. Neurosci.*, **40**, 12-21, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019.
149. Xu, W., Yao, X., Zhao, F., Zhao, H., Cheng, Z., Yang, W., Cui, R., Xu, S., and Li, B. (2020) Changes in hippocampal plasticity in depression and therapeutic approaches influencing these changes, *Neural Plast.*, **2020**, 8861903, doi: 10.1155/2020/8861903.
150. Sotiropoulos, I., Silva, J. M., Gomes, P., Sousa, N., and Almeida, O. F. X. (2019) Stress and the etio-pathogenesis of Alzheimer's disease and depression, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1184**, 241-257, doi: 10.1007/978-981-32-9358-8_20.
151. Meyer, M., Lara, A., Hunt, H., Belanoff, J., de Kloet, E. R., Gonzalez Deniselle, M. C., and De Nicola, A. F. (2018) The selective glucocorticoid receptor modulator cort 113176 reduces neurodegeneration and neuroinflammation in wobbler mice spinal cord, *Neuroscience*, **384**, 384-396, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.042.
152. Dalm, S., Karssen, A. M., Meijer, O. C., Belanoff, J. K., and de Kloet, E. R. (2019) Resetting the stress system with a mifepristone challenge, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **39**, 503-522, doi: 10.1007/s10571-018-0614-5.
153. De Kloet, E. R., de Kloet, S. F., de Kloet, C. S., and de Kloet, A. D. (2019) Top-down and bottom-

- up control of stress-coping, *J. Neuroendocrinol.*, **31**, e12675, doi: 10.1111/jne.12675.
154. De Nicola, A. F., Meyer, M., Guennoun, R., Schumacher, M., Hunt, H., Belanoff, J., de Kloet, E. R., and Gonzalez Deniselle, M. C. (2020) Insights into the therapeutic potential of glucocorticoid receptor modulators for neurodegenerative diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 2137, doi: 10.3390/ijms21062137.
 155. Meyer, M., Kruse, M. S., Garay, L., Lima, A., Roig, P., Hunt, H., Belanoff, J., de Kloet, E. R., Deniselle, M. C. G., and De Nicola, A. F. (2020) Long-term effects of the glucocorticoid receptor modulator
 - CORT113176 in murine motoneuron degeneration, *Brain Res.*, **1727**, 146551, doi: 10.1016/j.brainres.2019.146551.31726042.
 156. De Kloet, E. R., and Joëls, M. (2023) The cortisol switch between vulnerability and resilience, *Mol. Psychiatry*, doi: 10.1038/s41380-022-01934-8.
 157. Daskalakis, N. P., Meijer, O. C., and de Kloet, E. R. (2022) Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: implications for resilience prediction and targeted therapy, *Neurobiol. Stress*, **18**, 100455, doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100455.

GLUCOCORTICOIDS ORCHESTRATE ADULT HIPPOCAMPAL PLASTICITY: GROWING POINTS AND TRANSLATIONAL ASPECTS

Review

N. V. Gulyaeva^{1,2}

¹ *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
117485 Moscow, Russia; e-mail: nata_gul@ihna.ru*

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

The review analyzes modern concepts regarding the control of various mechanisms of the hippocampal neuroplasticity in adult mammals and humans by glucocorticoids. Glucocorticoid hormones ensure the coordinated functioning of key components and mechanisms of hippocampal plasticity: neurogenesis, glutamatergic neurotransmission, microglia and astrocytes, systems of neurotrophic factors, neuroinflammation, protease activities, metabolic hormones, neurosteroids. Regulatory mechanisms are diverse; along with the direct action of glucocorticoids through their receptors, there are indirect glucocorticoid-dependent effects, as well as numerous interactions between various systems and components. Despite the fact that many connections in this complex regulatory scheme have not yet been established, the study of the factors and mechanisms considered in the review forms growth points in the field of glucocorticoid-regulated processes in the brain and primarily in the hippocampus. These studies are fundamentally important for the translation into the clinic and the potential treatment/prevention of common diseases of the emotional and cognitive spheres and respective comorbid conditions.

Keywords: neuroplasticity, hippocampus, glucocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, synaptic plasticity, stress, neurogenesis, neuroinflammation, glutamatergic transmission, proteases, BDNF, insulin resistance, depression, Alzheimer's disease, aging