

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА В МЕХАНИЗМАХ РАННЕГО СТАРЕНИЯ МОЗГА

*Л.И. Надольник¹, С.С. Чумаченко¹, Е.М. Дорошенко¹,
Д.И. Демидов¹, О.В. Валентюкевич¹, А. Ковальска²*

*¹Гродно, ИББАС НАН Беларуси,
²Познань, *Институт генетики человека ПАН*

Стресс является глобальной проблемой для жителей большинства регионов мира. Анализируются механизмы стресса в развитии эндокринных, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний; стрессорный компонент определяют в развитии атеросклероза, метаболического синдрома. Согласно современной концепции старения, избыток свободных радикалов является лимитирующим фактором продолжительности жизни. Прогрессирующая дисфункция митохондрий оказывается ведущей детерминантой процесса старения (нарушение баланса про/антиоксидантной системы, избыточное образование АФК, мутации митохондриальной ДНК). Старение у крыс сопровождается изменением в экспрессии генов, связанных с процессами воспаления, ферментами процессинга белков, окислительным стрессом, ростом нейронов. Важнейшая предпосылка старения мозга – нарушение процессов нейрогенеза, который регулируется через нейротрансмиттерные рецепторы, экспрессирующиеся нейротрофическими и ростовыми факторами [1]. Ключевая роль в системе защиты мозга от старения отводится нейротрофинам (NGF, BDNF, GDNF). Экспрессия BDNF регулирует выживание и дифференцировку нейрональных стволовых клеток, обеспечивает их защиту, стимулирует нейрогенез. Являясь фактором структурной организации нейрональной сети, BDNF, действуя через Trk-B рецепторы и соответствующие сигнальные белки, контролирует морфологию и медиаторную биохимию возрастного мозга. Нейротрофины BDNF и NGF вовлечены в реакции стресса, тревожности и страха, депрессивных расстройств [2].

Полагают, что уровень кортикостероидов и его изменение, связанное с возрастом, оказывают существенное влияние на нейрогенез в гиппокампе. Снижение нейрогенеза зависит также от синтеза и релизинга медиаторов – глутамата и ГАМК, влияющих на трансформацию стволовых клеток в мозге. Молекулярные механизмы биологической адаптации к стрессу сложны и остаются малоизученными, отсутствуют данные о мишенях и маркерах стресса в мозге [3]. При гиперкортицизме снижается экспрессия белка BDNF и его рецептора TrkB в отделах лобной коры головного мозга и гиппокампа. Регуляция активности АОС в мозге важна, учитывая её ведущую роль в защите клеток мозга от деструктивных нарушений. Установлена роль допамина в увеличении экспрессии мРНК супероксиддисмутазы в астроцитах и негативном эффекте ингибитора ядерного фактора NF-κB [4]. Повторяющийся стресс и/или орексиновая блокада значительно изменяли экспрессию 9 специфических генов, включая факторы роста (Vegfa, Wnt3, Mt3), G-протеин-связанные рецепторы (Adora2a, Grm2, Crhr1), иммунитет-связанные гены (Ptgs2 и Cx3cr1) и эпигенетически-связанный ген (Hdac5). Эти гены представляют потенциальные цели для дальнейшего исследования орексин-опосредованной адаптации к повторному стрессу [5]. Установлены потенциальные связи между изменениями в экспрессии Tsc22d3, Nfkb1a и Pdyn генов, и различными аспектами восприимчивости к стрессу. У 3xTg-AD мышей, генетически предрасположенных к болезни Альцгеймера, на фоне нормального уровня кортикостерона в крови отмечена активация гипоталамо-гипофизарной оси, о чем свидетельствуют повышенные уровни mRNA минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе, паравентрикулярных ядрах гипоталамуса [6]. BDNF, его рецептор TrkB участвуют в нейробиологическом ответе мозга на хронический стресс, а PPARγ ген рассматривается как агонист снижения физиологического ответа на стресс. Избыточный уровень глюкокортикоидов у матери может программировать нарушения ЦНС у потомства, механизмы которых не ясны; предполагают, что это связано с эпигенетическими модификациями [7].

Материал и методы. Стресс моделировали, используя модифицированные методики Desiderato O. и Толмачева Д.А. Изучали эффекты хронического стресса на гипофиз-адреналовую, гипофиз-тиреоидную, антиоксидантную системы, а также метаболизм аминокислот в мозге крыс.

Результаты и их обсуждение. В проведенных исследованиях установлено, что следствием хронического стресса является нарушение механизмов регуляции важнейших систем адаптации – гипофиз-адреналовой и гипофиз-тиреоидных систем. Ежедневное воздействие 20-минутного стресса в течение 4 недель характеризовалось развитием гиперкортицизма (концентрация кортикостерона в крови повысилась на 32.8%, масса надпочечников – на 33,2%), нарушением связывания глюкокортикоидов со специфическим кортикостероидсвязывающим глобулином крови. Стресс также индуцировал нарушение функции щитовидной железы (окислительный стресс, йодный стресс), снижая тиреоидный статус организма. При исследовании показателей ПОЛ и АОС было показано, что ключевую роль в АО защите мозга играет система глутатиона. Хронический стресс повышал в

больших полушариях мозга крыс концентрацию ТБКРС (на 19,0%) на фоне снижения активности СОД (на 30,0%), каталазы (12,7%, $p < 0,05$). Установлено, что активность ГПО в мозге (большие полушария, мозжечок) тесно связана с концентрацией T_3 в сыворотке крови ($r = 0,63$, $P < 0,001$), а развитие гипотиреоза сопровождается активацией свободнорадикальных процессов в различных отделах мозга крыс.

При стрессе в коре больших полушарий снижался уровень этаноламина, хотя оставался повышенным уровень другого предшественника их синтеза – фосфосерина (на 49,4%), что сопровождалось повышением уровня серина (на 25,0%), хотя уровень продукта другого пути его превращений, – глицина (22,2%), – снижался. Необходимо отметить, что стресс значительно повышал уровни ароматических аминокислот – фенилаланина (44,35) и особенно триптофана (99,3%).

Учитывая, что хронический стресс разнонаправленно изменяет состояние глюкокортикоидного и тиреоидного статуса организма, можно полагать, что гормональный дисбаланс может играть одну из ключевых ролей в нарушении функционирования защитных систем клеток мозга. Особенно если учесть, что глюкокортикоиды снижают экспрессию белка BDNF и его рецептора TrkB, а их эффекты на экспрессию ряда генов не установлены. Тиреоидные гормоны оказывают широкий спектр регуляторных эффектов в ЦНС. T_3 влияет на экспрессию ряда белков, участвующих в нейропротекции (seladin-1), стимулирует синтез фактора роста нейронов (NGF), влияет на моноаминные нейротрансмиттерные системы коры БП и гиппокампа и др.

Заключение. Предварительные результаты, а также анализ литературных данных свидетельствуют, что задачи наших дальнейших исследований – выявить маркеры хронического стресса в мозге крыс, установить вклад метаболических нарушений и эпигеномных модификаций в механизмы старения мозга – являются актуальными.

Список литературы

1. Bernabeu, R.O., Longo. FM. The p75 neurotrophin receptor is expressed by adult mouse dentate progenitor cells and regulates neuronal and non-neuronal cell genesis. / R.O. Bernabeu, FM. Longo. // BMC Neurosci. – 2010. – Vol. 20; №11. – P. 136–145.
2. Cirulli F., Alleva E. The NGF saga: From animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. /F. Cirulli, E. Alleva // Front. Neuroendocrinol. – 2009 – Vol. 30, №3. – P. 379–395.
3. Furuyashiki T. Roles of Dopamine and Inflammation-Related Molecules in Behavioral Alterations Caused by Repeated Stress. /T. Furuyashiki // J Pharmacol Sci. – 2012 – Vol. 120, №2. – P. 63–69.
4. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of ageing rats. / Marosi K, [et al.] // Neuroscience. – 2012 – Vol. 226. – P. 21–28.
5. Putative genes mediating the effects of orexins in the posterior paraventricular thalamus on neuroendocrine and behavioral adaptations to repeated stress. / Heydendael W, Sengupta A, Bhatnagar S. // Brain Res Bull. – 2012 – Vol. 89, № 5–6. – P. 203–210.
6. 3xTg-AD Mice Exhibit an Activated Central Stress Axis During Early-Stage Pathology. /_Hebda-Bauer EK, [et al.] //J Alzheimers Dis. – 2013 – Vol. 33, № 2. – P. 407–422.
7. Khulan B., Drake AJ. Glucocorticoids as mediators of developmental programming effects. / B. Khulan, AJ. Drake// Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2012 – Vol. 26, № 5. – P. 689–700.