

ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ НА НЕЙРОНЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КЛЕТКИ ГЛИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS ON BRAIN NEURONS AND GLIA CELLS: A REVIEW OF THE LITERATURE

Шестакова Мария Андреевна

Бышляга Ольга Юрьевна

Синякин Иван Алексеевич

Баталова Татьяна Анатольевна

Амурская государственная медицинская академия

Shestakova Maria Andreevna

Byshlyaga Olga Yuryevna

Sinyakin Ivan Alekseevich

Batalova Tatyana Anatolevna

Amur State Medical Academy

E-mail: maria.sh.16@mail.ru

Резюме

Мозг постоянно подвергается воздействию различных концентраций кортикостероидных гормонов надпочечников, таких как кортикостерон у грызунов и кортизол у людей. Естественные колебания происходят в результате ультрадианных и циркадных изменений или вызваны воздействием стрессовых ситуаций. Клетки мозга экспрессируют два типа кортикостероидных рецепторов - минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, которые различаются по локализации и сродству. Эти рецепторы могут опосредовать как быстрые негеномные, так и медленные гено-опосредованные нейрональные эффекты. Серия экспериментов на людях и грызунах показала, что эти зависящие от времени и региона клеточные характеристики также отражаются в различных когнитивных паттернах после стресса. В случае кортикостероидных гормонов потенциальные эффекты на активность нейронов определяются преимущественно распределением их рецепторов, поскольку кортикостероиды хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и в основном достигают всех клеток мозга. Воздействие кортикостероидов может оказывать глубокое влияние на эмоции и когнитивные способности, в частности, и может усиливать кондиционирование страха у крыс после хронического сдерживающего стресса. Кортикостероидный стресс индуцирует структурную пластичность нейронов, шванновских клеток, микроглии, олигодендроцитов и астроцитов, а также влияют на нейротрансмиссию, изменяя высвобождение и обратный захват глутамата. В то время как общая пластичность нервной системы необходима для адаптации, обучения и памяти, вызванная стрессом пластичность часто дезадаптивна и способствует нервно-психическим расстройствам и невропатической боли. В этом обзоре мы описываем доказательства того, что стресс, опосредованный глюкокортикоидами активируют глюкокортикоидные рецепторы, способствуя специфическим для типа клеток изменениям клеточной пластичности во всей нервной системе.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, стресс, нейроны, микроглия.

Summary

The brain is constantly exposed to different concentrations of adrenal corticosteroid hormones, such as corticosterone in rodents and cortisol in humans. Natural fluctuations occur as a result of ultradian and circadian changes or are caused by the impact of stressful situations. Brain cells express two types of corticosteroid receptors - mineralocorticoid and glucocorticoid receptors, which differ in localization and affinity. These receptors can mediate both fast non-genomic and slow gene-mediated neuronal effects. A series of experiments on humans and rodents have shown that these time- and region-dependent cellular characteristics are also reflected in various cognitive patterns after stress. In the case of corticosteroid hormones, the potential effects on the activity of neurons are determined mainly by the distribution of their receptors, since corticosteroids penetrate the blood-brain barrier well and mainly reach all brain cells. Corticosteroid exposure can have a profound effect on emotions and cognitive abilities, in particular, and may enhance fear conditioning in rats after chronic restraining stress. Corticosteroid stress induces structural plasticity of neurons, Schwann cells, microglia, oligodendrocytes and astrocytes, and also affects neurotransmission by altering the release and reuptake of glutamate. While the overall plasticity of the nervous system is necessary for adaptation, learning and memory, stress-induced plasticity is often maladaptive and contributes to neuropsychiatric disorders and neuropathic pain. In this review, we describe evidence that glucocorticoid-mediated stress activates glucocorticoid receptors, contributing to cell-type-specific changes in cellular plasticity throughout the nervous system.

Key words: glucocorticoids, stress, neurons, microglia.

Библиографическая ссылка на статью

Шестакова М.А., Бышляга О.Ю., Синякин И.А., Баталова Т.А.
Влияние кортикостероидов на нейроны головного мозга и клетки глии: обзор литературы // Innova. - 2024. - Т.11 № 2. - С.67-75.

Люди и другие млекопитающие, подвергаются воздействию потенциально угрожающих ситуаций (стрессоров, субъективно переживаемых как "стресс"), способных вызывать гормональный ответ, который необходим для адаптации в изменяющихся условиях. Продолжительное время различными специалистами и врачами исследуется влияние гормонов на развитие патологий нервной системы. Например, доказана роль нарушений синтеза прогестерона и его производных в развитии неврологических расстройств у детей при цитомегаловирусной инфекции во время беременности [13]. Однако, изучение влияния кортикостероидов на нейроны головного мозга до сих пор носит противоречивый характер.

Приспособительная гормональная цепная реакция ответа на стресс включает несколько хорошо описанных и изученных этапов. Непосредственно после стрессорной реакции запускается цепь ствол мозга – симпатическая система, что приводит к усиленному высвобождению адреналина из мозгового вещества надпочечников. Косвенно это приводит к увеличению высвобождения норадреналина из норадреналинсодержащих нейронов в головном мозге. Позже пептиды, такие как кортикотропин-рилизинг-гормон и вазопрессин, высвобождаются из медианного возвышения гипоталамуса, что вызывает выброс адренорегулирующего гормона (АРГ) из передней доли гипофиза в системный кровоток [44]. В коре надпочечников это вызывает синтез и высвобождение кортизола (преобладает у людей) или кортикостерона (у большинства грызунов). Эти кортикостероидные гормоны достигают многих органов – мишеней, позволяя человеку, например, увеличить энергетический потенциал для устранения стрессорных воздействий.

Головной мозг является важной мишенью кортикостероидных гормонов. Действие на клетки головного мозга кортикостероидов в физиологических бесстрессорных условиях выключено через механизмы быстрого ингибирования глюкокортикоидной обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси [11]. В целом, переживание стрессовой ситуации приводит к воздействию на клетки мозга волн медиаторов стресса со

References to the article

Shestakova M.A., Byshlyaga O.Yu., Sinyakin I.A., Batalova T.A.
Effects of corticosteroids on brain neurons and glia cells: a review of the literature // Innova. - 2024. - T.11 No. 2. - P.67-75.

специфическими перекрывающимися друг друга временными промежутками [27].

Стресс-индуцированные волны кортикостероидов возникают во время суточных колебаний. Концентрации кортикостероидных гормонов, подобно многим другим гормонам [29], зависят от времени суток. В случае кортизола и кортикостерона суточный пик наблюдается до пробуждения, что помогает координировать обменные процессы организма в ожидании активной фазы дня [48]. Во время активной фазы уровни кортикостероидов постепенно снижаются и достигают минимальной точки непосредственно перед началом неактивной фазы. Научные работы за последние 10 лет продемонстрировали, что суточный ритм фактически превышает несколько ультрадианных пиков с интервалами между пиками приблизительно 1 ч [48,50]. Эта циклическая картина вызвана задержкой между активацией и отрицательной обратной связью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, как было впервые предсказано в математической модели, а затем продемонстрировано экспериментально [51]. Доказано, что существование ультрадианных импульсов важно для достижения оптимальной транскрипционной активности нейронов в ответ на действие кортикостероидов для адекватного ответа на стресс [53].

Таким образом, клетки мозга подвергаются не только индуцированным стрессом, но и суточным, ультрадианным колебаниям уровня кортикостероидов. В этом обзоре мы в основном опишем изменения в функционировании нейронов, связанных со сдвигами в концентрациях кортикостероидных гормонов, которые могут возникать после стресса. А также подробно рассмотрим механизмы нейротоксичности глюкокортикоидов на клетки микроглии.

Быстрое (негеномное) и отсроченное (геномное) влияние кортикостероидов на активность нейронов

Воздействие на клетки мозга гормонов стресса приводит к изменению их активности после связывания со специфическим рецептором. Биологический эффект моноаминов и пептидов определяется локализацией

окончаний, из которых они высвобождаются, в сочетании с региональным и субклеточным распределением различных подтипов рецепторов связывания, а также нижестоящими сигнальными путями [26].

В случае кортикостероидных гормонов (КГ) потенциальные эффекты на активность нейронов определяются преимущественно распределением их рецепторов, поскольку кортикостероиды хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и в основном достигают всех клеток мозга [6]. КГ связываются с двумя типами рецепторов в головном мозге: минералокортикоидными (MR) и глюкокортикоидными (GR) [22]. Они относятся к семейству ядерных рецепторов и действуют как регуляторы транскрипции. Эти рецепторы связываются как гомодимеры либо гетеродимеры [39] к специфическим последовательностям генов или взаимодействуют с другими факторами транскрипции, тем самым нарушая функцию этих факторов. Через оба пути активированные рецепторы кортикостероидов изменяют профили экспрессии генов с медленным и длительным эффектами [47]. Таким образом, они влияют на функцию мозга в течение нескольких часов, а возможно и дней.

За последнее десятилетие разные группы нейрофизиологов изучали влияние активации рецепторов кортикостероидов на электрические свойства клеток головного мозга, главным образом в гиппокампе, а также в базолатеральной миндалине (BLA) и префронтальной коре (PFC). Большинство исследований было проведено *ex vivo*, поскольку подобные электрофизиологические исследования на сегодняшний день трудно выполнить у животных, находящихся в движении при отсутствии их должной фиксации без изменения электрофизиологических показателей.

В соответствии с разнообразными целями действие кортикостероидов на электрическую активность является плеiotропным, то есть гормон изменяет многие функции клеток одновременно. Однако это не означает, что каждый нейрон одинаково чувствителен к введению кортикостероидов. Например, кратковременное воздействие кортикостерона на пирамидные нейроны дорсального гиппокампа CA1 увеличивает токи кальция L-типа; эффект, который развивается с задержкой >1 ч, требует связывания ДНК

гомодимеров GR и последующего процессинга трансляции [19]. Косвенно это воздействие также увеличивает кальций-зависимый калиевый поток ионов, который снижает частоту возбуждения нейронов [28]. Это может способствовать нормализации ранее повышенной активности нейронов после стресса. Однако, другие зависимые от напряжения токи: кальциевые, натриевые, калиевые оказались менее восприимчивыми к воздействию кортикостероидов.

Было также обнаружено, что передача сигналов нейротрансмиттеров изменяется кортикостероидами. Например, гиперполяризация, вызванная активацией рецепторов серотонина-1а, увеличивается после активации GR, опять же с участием гомодимеров рецепторов, связывающихся с ДНК. Эффекты передачи сигналов серотонина были более выраженными, чем при передаче сигналов мускариновых рецепторов [28].

В нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN) было показано, что кортикостерон и дексаметазон снижают высвобождение глутаматсодержащих везикул посредством ретроградной сигнализации с участием каннабиноидного рецептора-1. В 2015 году было продемонстрировано участие GR в быстрых эффектах кортикостероидов, используя условное удаление GR [43].

Дорсальные клетки гиппокампа также могут быстро реагировать на кортикостерон [37]. Однако эффекты осуществляются через MR, а не GR. В частности, было показано, что кортикостерон быстро и обратимо увеличивает частоту mEPSCs, каждый из которых представляет собой постсинаптический ответ на (пресинаптически) высвобождаемый глутамат.

Нейронная пластичность, индуцируемая глюкокортикоидами

Пластичность нервной системы определяется структурными и физиологическими изменениями, вызванными повышенной или пониженной активностью нейронов, либо эндогенным лигандом (например, ГК и нейротрансмиттерами). Учитывая широко распространенную нейронную экспрессию GR, неудивительно, что увеличение его количества может индуцировать структурную пластичность в ЦНС.

Исследования нейронной пластичности часто проводятся на грызунах после воздействия

стрессора (например, иммобилизация, материнское отделение и социальная изоляция). Влияние стресса на нейронную пластичность широко разнообразно. Длительная ежедневная иммобилизация продолжительностью не менее одной недели индуцирует повышение ГК, вызывает апикальную дендритную атрофию пирамидного нейрона CA3 гиппокампа [54], а также увеличивает дендритную арборизацию и длину нейронов базолатеральной миндалины (BLA) [9]. Этот паттерн морфологической пластичности между областями мозга может быть обусловлен различиями в синаптической пластичности [35]. 3D-визуализация выявила уменьшение постсинаптической плотности (PSD) на бутонах мшистого волокна (mossy fiber bouton), уменьшение их площади поверхности [45]. Хронический стресс также индуцирует изменения в области CA1 гиппокампа. Раннее исследование показало, что хронический стресс уменьшает объем гранулярных и пирамидальных нейронов CA1, и эти изменения в дальнейшем связаны с дефицитом обучения и памяти [21]. Через месяц после воздействия стресса наблюдалось незначительное восстановление, что свидетельствует о том, что последствия его не являются постоянными [49]. Другое исследование показало изменения в аксо-аксональных синапсах CA1, в частности увеличение PSD [30]. Хронический стресс также уменьшал длину дендритов большинства нейронов, за исключением префронтальных кортикальных нейронов [52].

Пластичность зависит от рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) и ингибируется антагонистом рецептора NMDA, который инициирует противоположный эффект (например, гипертрофию апикальных дендритов) [14]. Хронический непредсказуемый стресс у крыс нарушает синаптическую связь гиппокамп-префронтальная кора (ГПК), уменьшает объем префронтальных слоев I и II и коррелирует с проблемами рабочей памяти и поведенческой гибкости [42]. ГПК комплекс важен в этих поведенческих задачах, и ясно, что хронический стресс нарушает нормальную его функцию.

Воздействие глюкокортикоидов может оказывать глубокое влияние на эмоции и когнитивные способности, в частности, и может усиливать кондиционирование страха у крыс после хронического сдерживающего стресса [8]. Полисиалирированная молекула адгезии нейронов является маркером развивающихся нейронов, но остается во взрослом возрасте в областях мозга, способных к морфологической пластичности [33].

Хронический стресс сдерживания снижает эту молекулу в гиппокампе и миндалевидном теле при одновременном усилении кондиционирования страха [25]. Другие стресс-индуцированные поведенческие изменения включают снижение общительности и повышенную агрессию [38]. Это изменение у хронически сдержанных крыс было связано со снижением нейролигина -2 в гиппокампе [38]. Нейролигины играют роль в функции формирования синапсов [38], что представляет дополнительные доказательства того, что глюкокортикоидный стресс изменяет нейромодулирующие молекулы в критических областях мозга, приводя к изменениям эмоций и познания [25]. Существуют также электрофизиологические доказательства нарушения мозговых схем после стресса, приводящие к когнитивным нарушениям. У крыс, подвергнутых хроническому непредсказуемому стрессу, наблюдалось нарушение пространственной референтной памяти, что объяснялось снижением когерентности между вентральным гиппокампом и медиальным префронтальным кортексом [12]. Когерентность - это согласование временной структуры сигналов между областями мозга, которые синхронны при совпадении фаз [12]. Снижение когерентности между областями мозга свидетельствует о нарушении их связей. В исследовании [12] наблюдалась повышенная амплитуда сигнала в вентральном гиппокампе, которая, как полагают авторы, компенсирует нарушение в этой цепи.

Стресс/ГК может увеличивать или уменьшать высвобождение глутамата в зависимости от типа стрессора. Например, уровень глутамата гиппокампа значительно повышается после острого иммобилизационного стресса, достигая максимума через двадцать минут после начала стресса [10]. Адреналэктомия обращает вспять это увеличение гормонов, а также снижает базальный уровень глутамата, предполагая, что ГК регулируют высвобождение глутамата как после стресса, так и на исходном уровне [23]. Другое исследование показало, что острый сдерживающий стресс увеличивает высвобождение и обратный захват глутамата гиппокампом, септальной и лобной корой [2]. Антагонист GR RU38486 уменьшает эффект долгосрочной депрессии (ДД), предполагая, что взаимодействия глюкокортикоид-глюкокортикоидный рецептор (GC-GR) находятся выше синаптического механизма, который модулирует обратный захват глутамата и инициирует ДД [31]. Интересно, что появляется

все больше свидетельств того, что один и тот же стрессор может вызывать специфические для области мозга изменения в высвобождении глутамата; стресс от заземления хвоста резко увеличивает высвобождение глутамата в ГПК, а также в гиппокампе, но в меньшей степени [16].

В дополнение к функции NMDA-рецептора высвобождению глутамата стресс/ГК может модулировать нейротрансмиссию, воздействуя на легко высвобождаемый пул везикул [4]. Концентрация белков SNARE (растворимые рецепторы белков прикрепления NSF) нейронов префронтальной коры увеличивается после острого

Footshock (удар током), эффект, которого ингибируется антагонистом GR, RU486, предполагая, что рекрутирование белка SNARE в пресинаптическую мембрану происходит после активации GR [36]. Хронический стресс сдерживания (ХСС) снижает поглощение глутамата в синапсосомах *in vitro* [1]. *In vivo* ХСС увеличивал высвобождение глутамата в синапсосомах коры головного мозга [34]. Эти исследования свидетельствуют о том, что хронический стресс способствует изменениям высвобождения и поглощения синапсосомного глутамата в ЦНС.

Исследование на древесных землеройках показало, что хронический психосоциальный стресс (ХПС) снижает подпороговую возбудимость в пирамидальных нейронах CA3 гиппокампа, но не изменяет свойств активных мембран [36]. ХПС ассоциировался со снижением дендритной арборизации [36], что предполагает реальные последствия для возбудимости и функции нейронов. Эти данные также свидетельствуют о том, что эффекты стресса/ГК на пластичность не всегда подавляют рост и зависят от клеток и типа стресса.

ГК-индуцированная пластичность не ограничивается описанными выше парадигмами стресса. Ранний стресс (например, материнское отделение) вызывает атрофию базального дендритного дерева, снижает плотность дендритных шипов на апикальных и базальных дендритных ветвях 2 порядка в пирамидальных нейронах и ухудшает долгосрочную потенцию [1]. Это свидетельствует о разнообразном влиянии различных парадигм стресса на нейроны в ЦНС.

Все вышеперечисленные исследования обсуждают изменения, вызванные длительным повышением стресса/ГК. Короткодействующие

эффекты стресс/повышенного ГК оказывают различное влияние на пластичность. Резко повышенные уровни ГК повышают синаптическую пластичность и облегчают гиппокамп-зависимое познание, в то время как длительное воздействие ухудшает синаптическую пластичность и познание, снижает нейрогенез, а также вызывает дендритную атрофию [18].

Глиальная пластичность, индуцируемая глюкокортикоидами

Глиальную пластичность можно определить как изменения в росте и функции глиальных клеток. Хотя существует относительно мало сообщений о прямых эффектах взаимодействия GC-GR в глиальных клетках, мы можем проследить активность GC-GR из последствий стресса или введения ГК на животных моделях. Например, в культуре взаимодействия GC-GR является основным компонентом, стимулирующим пролиферацию шванновских клеток [43], способствующим миелинизации в кокультурах нейрон-шванновских клеток [5], а также повышению активности люциферазы, участвующей в миелинизации шванновских клеток [20]. Действительно, лечение ГК увеличивает скорость ремиелинизации после травмы [15] и, вероятно, может усилить регенерацию аксонов, что свидетельствует о ключевой роли взаимодействия GC-GR в функции шванновских клеток.

Активация микроглии, которая происходит в ответ на повреждение нейронов или растворимые сигналы, такие как ГК, необходима для устранения неблагоприятных воздействий на нервную систему и поведение [46,41,24]. Активированные клетки микроглии претерпевают заметные морфологические изменения. Их длинные тонкие отростки становятся плотными и широкими [7]. Эти морфологические изменения связаны с увеличением продукции и высвобождением воспалительных цитокинов TNF α , IL-1 β , CCL2, оксида азота и активных форм кислорода [40].

Доказательства того, что повреждение нервной системы, стресс, повышенный уровень ГК и даже неврологические заболевания связаны и, возможно, непосредственно способствуют пролиферации и активации микроглии (форма пластичности), растут с каждым годом. Например, после повреждения периферических нервов клетки микроглии активируются в дорсальном роге спинного мозга и временно

пролиферируют [55].

Эндогенные ГК давно известны своей способностью регулировать дифференцировку и миелинизацию олигодендроцитов. Ранние исследования показали, что постнатальная адrenaлэктомия значительно увеличивает миелинизацию в развивающемся мозге, которая замедляется при введении низких доз ГК [32]. У взрослых адrenaлэктомированных крыс введение ГК ингибирует пролиферацию клеток-предшественников олигодендроцитов, клеток NG2 [17]. Сильное влияние ГК на миелинизацию олигодендроцитов также получено в клинических

Вывод. Адаптация к стрессу и резистентность являются критическими условиями для нормального функционирования организма и зависят от очень сложных нервных и эндокринных взаимодействий. Когда ресурсы человека и механизмы адаптации к стрессу нарушены, развивается ряд биологических и нейропсихологических последствий. Глюкокортикоиды являются наиболее важными “игроками” в устойчивости к стрессу и оказывают как благотворное, так и негативное воздействие на память в зависимости от времени, дозы и типа рецептора. Хронический стресс вызывает дисфункцию оси ГГН, что приводит к повышению уровня глюкокортикоидов и нарушению различных аспектов декларативной памяти (вербальная память, социальная память, пространственная память) в основном за счет повреждения гиппокампа. В то же время как хроническое длительное воздействие глюкокортикоидов приводит к атрофии гиппокампа.

Литература.

1. A. Chocyk, B. Bobula, D. Dudys. Early-life stress affects the structural and functional plasticity of the medial prefrontal cortex in adolescent rats // *The Europ J of Neuroscience*. 2013. Vol. 38. P. 2089–2107. DOI: 10.1111/ejn.12208
2. Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex: the dampening action of antidepressants / Musazzi L., Milanese M., Farisello P., Zappettini S., Tardito D., Barbiero V.S., Bonifacino T., Mallei A., Baldelli P., Racagni G., Raiteri M., Benfenati F., Bonanno G., Popoli M. // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. №1. P. 8566. DOI: 10.1371/journal.pone.0008566
3. Adrenocorticotrophic hormone versus methylprednisolone added to interferon β in patients with multiple sclerosis experiencing breakthrough disease: a randomized, rater-blinded trial? / Berkovich R., Bakshi R., Amezcua L., Axtell R.C.,

исследованиях, в которых синтетические ГК используются для лечения заболеваний белого вещества, таких как рассеянный склероз [3]. Эти исследования четко указывают на роль ГК в миелинизации олигодендроцитов, но прямых доказательств зависимости от взаимодействий GC-GR до сих пор нет.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Cen S.Y., Tauhid S., Neema M., Steinman L. // *Ther Adv Neurol Disord*. 2017. Vol. 10. №1. P.3-17. DOI: 10.1177/1756285616670060

4. A. P. S. De Vasconcellos-Bittencourt, D. A. Vendite, M. Nassif. Chronic stress and lithium treatments alter hippocampal glutamate uptake and release in the rat and potentiate necrotic cellular death after oxygen and glucose deprivation // *Neurochem Res*. 2011. Vol. 36. P. 793–800. DOI: 10.1007/s11064-011-0404-7

5. Chan J.R., Phillips L.J., Glaser M. Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998. Vol. 95. №18. P. 10459-10464. DOI: 10.1073/pnas.95.18.10459

6. Chapman K., Holmes M., Seckl J. 11β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action // *Physiol Rev*. 2013. Vol. 93. №3. P. 1139-206. DOI: 10.1152/physrev.00020.2012

7. Characterisation of ramified microglial cells: detailed morphology, morphological plasticity and proliferative capability / J. A. Glenn, S. A. Ward, C. R. Stone, P. L. Booth, W. E. Thomas // *J Anat*. 1992. Vol.180. P. 109-118. doi: 10.1016/j.bbi.2013.02.005.

8. Chronic restraint stress down-regulates amygdaloid expression of polysialylated neural cell adhesion molecule / M. I. Cordero, J. J. Rodríguez, H. A. Davies, C. J. Peddie, C. Sandi, M. G. Stewart // *Neuroscience*. 2005. Vol. 133. P. 903–910. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.046

9. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons / A. Vyas, R. Mitra, B. S. Shankaranarayana Rao, S. Chattarji. // *The Journal of Neuroscience*. 2002. Vol. 22. P. 6810–6818. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06810.2002

10. C.-H. Yang, C. Huang, K. Hsu. Behavioral stress enhances hippocampal CA1 long-term depression through the blockade of the glutamate uptake // *The Journal of Neuroscience*. 2005. Vol. 25. P. 4288–4293. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0406-05.2005
11. Dedic N., Chen A., Deussing J.M. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors - Mediators of the Central Stress Response // *Curr Mol Pharmacol*. 2018. Vol. 11. №1. P. 4-31. doi: 10.2174/1874467210666170302104053
12. Disturbance of the Glutamate-Glutamine Cycle, Secondary to Hepatic Damage, Compromises Memory Function / Limón I.D., Angulo-Cruz I., Sánchez-Abdon L., Patricio-Martínez A. // *Front Neurosci*. 2021. Vol. 15. P. 578922. DOI: 10.3389/fnins.2021.578922
13. Disturbance of the progesterone and its metabolites synthesis in the development of neurological disorders in children after cytomegalovirus infection during pregnancy / Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Medvedeva S.V., Lutsenko M.T. // *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(4) P:78-84. (In Russ.) doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.12
14. Effects of chronic stress on contextual fear conditioning and the hippocampal expression of the neural cell adhesion molecules, its polysialylation, and L1 / C. Sandi, J. J. Merino, M. I. Cordero, K. Touyarot, C. Venero. // *Neuroscience*. 2001. Vol. 102. P. 329–339. DOI: 10.1016/s0306-4522(00)00484-x
15. Endogenous glucocorticoids improve myelination via schwann cells after peripheral nerve injury: an in vivo study using a crush injury model / S. Morisaki, M. Nishi, H. Fujiwara, R. Oda, M. Kawata, T. Kubo. // *Glia*. 2010. Vol. 58. P. 954–963. DOI: 10.1002/glia.20977
16. E. Satoh, S. Shimeki. Acute restraint stress enhances calcium mobilization and glutamate exocytosis in cerebrocortical synaptosomes from mice // *Neurochem Res*. 2010. Vol. 35. P. 693–701. DOI: 10.1007/s11064-009-0120-8
17. G. Alonso. Prolonged corticosterone treatment of adult rats inhibits the proliferation of oligodendrocyte progenitors present throughout white and gray matter regions of the brain // *Glia*. 2000. Vol. 31. P.219–231. DOI: 10.1002/1098-1136(200009)31:3<219::aid-glia30>3.0.co;2-r
18. Genomic and Non-genomic Action of Neurosteroids in the Peripheral Nervous System . Colciago A., Bonalume V., Melfi V., Magnaghi V. // *Front Neurosci*. 2020. Vol. 29. №14. P.796. DOI: 10.3389/fnins.2020.00796
19. Glucocorticoids specifically enhance L-type calcium current amplitude and affect calcium channel subunit expression in the mouse hippocampus . Chameau P., Qin Y., Spijker S., Smit A.B., Joëls M. // *J Neurophysiol*. 2007. Vol. 97. №1. P. 5-14. DOI: 10.1152/jn.00821.2006
20. Glucocorticosteroids stimulate the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells / F. Désarnaud, S. Bidichandani, P. I. Patel, E. E. Baulieu, M. Schumacher. // *Brain Research*. 2000. Vol. 865. P. 12–16. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02130-2
21. H. S. Donohue, P. L. A. Gabbott, H. A. Davies. Chronic restraint stress induces changes in synapse morphology in stratum lacunosum-moleculare CA1 rat hippocampus: a stereological and three-dimensional ultrastructural study // *Neuroscience*. 2006. Vol. 140. P. 597–606. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.02.072
22. Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation / de Kloet E.R., Meijer O.C., de Nicola A.F., de Rijk R.H., Joëls M. // *Front Neuroendocrinol*. 2018. Vol. 49. P. 124-145. DOI: 10.1016/j.yfrne.2018.02.003
23. J. Bagley, B. Moghaddam, W. Haven. Temporal dynamics of glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeated stress: effects of pretreatment with saline or diazepam // *Neuroscience*. 1997. Vol. 77. P. 65–73. DOI: 10.1016/s0306-4522(96)00435-6
24. J. Emmetsberger, S. E. Tsirka. Microglial inhibitory factor (MIF/TKP) mitigates secondary damage following spinal cord injury // *Neurobiol Dis*. 2012. Vol.47. №3. P. 295-309. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.05.001
25. J. F. Oliveira, N. S. Dias, M. Correia. Chronic stress disrupts neural coherence between cortico-limbic structures // *Front Neural Circuits*. 2013. Vol. 7. P. 10. DOI: 10.3389/fncir.2013.00010
26. Joëls M., Baram T.Z. The neuro-symphony of stress // *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jun;10(6):459-66. DOI: 10.1038/nrn2632
27. Joëls M. Corticosteroids and the brain.// *J Endocrinol*. 2018. Vol. 238. №3. P. 121-130. DOI: 10.1530/JOE-18-0226

28. Joëls M., Sarabdjitsingh R.A., Karst H. Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes // *Pharmacol Rev.* 2012. Vol. 64. №4. P. 901-938. DOI: 10.1124/pr.112.005892
29. Kalsbeek A., Fliers E. Daily regulation of hormone profiles // *Handb Exp Pharmacol.* 2013. Vol. 217. P.185-226.
30. K. P. Martin, C. L. Wellman. NMDA receptor blockade alters stress-induced dendritic remodeling in medial prefrontal cortex // *Cerebral Cortex.* 2011. Vol.21. P. 2366–2373. DOI: 10.1093/cercor/bhr021
31. L. M. Crema, D. Vendite, A. P. Horn. Effects of chronic restraint stress and estradiol replacement on glutamate release and uptake in the spinal cord from ovariectomized female rats // *Neurochem Res.* 2009. Vol. 34. №4. P. 499–507. DOI: 10.1007/s11064-008-9810-x
32. Long-term neuropathological and/or neurobehavioral effects of antenatal corticosteroid therapy in animal models: a systematic review / van der Merwe J.L., Sacco A., Toelen J., Deprest J. // *Pediatr Res.* 2020. Vol. 87. №7. P.1157-1170. DOI: 10.1038/s41390-019-0712-1
33. M. A. van der Kooij, M. Fantin, I. Kraev. Impaired hippocampal neuroligin-2 function by chronic stress or synthetic peptide treatment is linked to social deficits and increased aggression // *Neuropsychopharmacology.* 2014. Vol. 39. P. 1148–1158. DOI: 10.1038/npp.2013.315
34. McEwen B.S., Magarinos A.M. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders // *Hum Psychopharmacol.* 2001. Vol.16. №1. P. 7-19. DOI: 10.1002/hup.266
35. M. G. Stewart, H. A. Davies, C. Sandi. Stress suppresses and learning induces plasticity in CA3 of rat hippocampus: a three-dimensional ultrastructural study of thorny excrescences and their postsynaptic densities // *Neuroscience.* 2005. Vol. 131. P. 43–54. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.10.031
36. M. H. P. Kole, B. Czeh, E. Fuchs. Homeostatic maintenance in excitability of tree shrew hippocampal CA3 pyramidal neurons after chronic stress // *Hippocampus.* 2004. Vol. 14. P. 742–751. DOI: 10.1002/hipo.10212
37. Mineralocorticoid receptors are indispensable for nongenomic modulation of hippocampal glutamate transmission by corticosterone / Karst H., Berger S., Turiault M., Tronche F., Schütz G., Joëls M. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005. Vol. 27. №102. P. 19204-19207. DOI: 10.1073/pnas.0507572102
38. M. T. Lowy, L. Gault, B. K. Yamamoto. Rapid communication: adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus // *J of Neurochemist.*1993. Vol. 61. P. 1957–1960. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb09839.x
39. Nishi M., Kawata M. Dynamics of glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor: implications from live cell imaging studies // *Neuroendocrinology.* 2007. Vol.85. №3. P. 186-192. DOI: 10.1159/000101917
40. P. Blandino, C. J. Barnum, T. Deak. The involvement of norepinephrine and microglia in hypothalamic and splenic IL-1 β responses to stress // *J Neuroimmunol.* 2006. Vol.173. №1. P. 87-95. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2005.11.021
41. PNAS plus: microglia activation triggers astrocyte-mediated modulation of excitatory neurotransmission / O. Pascual, S. Ben Achour, P. Rostaing, A. Triller, A. Bessis. // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012. Vol.109. №4. P.197-205.
42. Polysialylated-neural cell adhesion molecule (PSA-NCAM) in the human trigeminal ganglion and brainstem at prenatal and adult ages / M. Quartu, M. P. Serra, M. Boi, V. Ibba, T. Melis, M. Del Fiacco. // *BMC Neuroscience.* 2008. Vol. 9. P. 108. DOI: 10.1186/1471-2202-9-108
43. Rapid Nongenomic Glucocorticoid Actions in Male Mouse Hypothalamic Neuroendocrine Cells Are Dependent on the Nuclear Glucocorticoid Receptor / Nahar J., Haam J., Chen C., Jiang Z., Glatzer N.R., Muglia L.J., Dohanich G.P., Herman J.P., Tasker J.G. // *Endocrinology.* 2015. Vol. 156. №8. P. 2831-2842. DOI: 10.1210/en.2015-1273
44. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response / Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Scheimann J., Myers B.// *Compr Physiol.* 2016. Vol. 6. №2. P. 603-621. DOI: 10.1002/cphy.c150015
45. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement / N. Sousa, N. V. Lukoyanov, M. D. Madeira, O. F. X. Almeida, and M. M. Paula-Barbosa.// *Neuroscience.* 2000. Vol. 97. P. 253–266.

DOI: 10.1016/s0306-4522(00)00050-6

46. Role of spinal microglia in rat models of peripheral nerve injury and inflammation / A. K. Clark, C. Gentry, E. J. Bradbury, S. B. McMahon, M. Malcangio. // *Eur J Pain*. 2007. Vol.11. №2. P. 223-30 DOI: 10.1016/j.ejpain.2006.02.003

47. Rubin T.G., Gray J.D., McEwen B.S. Experience and the ever-changing brain: what the transcriptome can reveal // *Bioessays*. 2014. Vol.36. №11. P.1072-1081.

48. Russell G.M., Kalafatakis K., Lightman S.L. The importance of biological oscillators for hypothalamic-pituitary-adrenal activity and tissue glucocorticoid response: coordinating stress and neurobehavioural adaptation // *J Neuroendocrinol*. 2015. Vol. 27. №6. P. 378-88. DOI: 10.1111/jne.12247

49. S. C. Cook, C. L. Wellman. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex // *Journal of Neurobiology*. 2004. Vol. 60, P. 236–248. DOI: 10.1002/neu.20025

50. Spiga F., Lightman S.L. Dynamics of adrenal glucocorticoid steroidogenesis in health and disease // *Mol Cell Endocrinol*. 2015. Vol. 408. P. 227-34. DOI: 10.1016/j.mce.2015.02.005

51. The origin of glucocorticoid hormone oscillations / Walker J.J., Spiga F., Waite E., Zhao

Z., Kershaw Y., Terry J.R., Lightman S.L. // *PLoS Biol*. 2012;10(6):e1001341. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001341

52. The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress / J. J. Cerqueira, F. Mailliet, O. O. F. X. Almeida, T. M. Jay, N. Sousa. // *The Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 27. P. 2781–2787. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4372-06.2007

53. Ultradian glucocorticoid exposure directs gene-dependent and tissue-specific mRNA expression patterns in vivo / George C.L., Birnie M.T., Flynn B.P., Kershaw Y.M., Lightman S.L., Conway-Campbell B.L. // *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Jan 5;439:46-53. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.019

54. Y. Watanabe, E. Gould, B. S. McEwen. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons // *Brain Research*. 1992. Vol. 588. P. 341–345. DOI: 10.1016/0006-8993(92)91597-8

55. Z. Guan, J. A. Kuhn, X. Wang. Injured sensory neuron-derived CSF1 induces microglial proliferation and DAP12-dependent pain // *Nature Neuroscience*. 2015 Vol. 19. №3. P. 1–10. DOI: 10.1038/nn.4189