

Глюкокортикоидная гипотеза депрессии: история и перспективы

Г.Т. Шишкина¹ , Н.Н. Дыгало^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

Нарушение адаптации к неблагоприятным жизненным обстоятельствам считается одной из причин возникновения симптомов депрессии. Согласно глюкокортикоидной гипотезе, важная роль в индукции психоэмоционального расстройства принадлежит стрессорной активации гипоталамо-гипофизарно-адреналокортикальной системы (ГГАС). Конечные гормоны этой системы, глюкокортикоиды, принимают важное участие в формировании многих физиологических и поведенческих ответов на стресс. И хотя острый гормональный ответ ГГАС на относительно непродолжительное воздействие обеспечивает быструю мобилизацию защитных сил организма, способствующую эффективному преодолению потенциально опасной ситуации, длительное повышение уровня гормонов может спровоцировать развитие нежелательных последствий, включающих депрессию. Наибольшее внимание при исследовании механизмов смены эффектов глюкокортикоидов с защитных на повреждающие привлекают глюкокортикоидные рецепторы (ГР). Эти рецепторы широко экспрессируются в мозге. Они являются важными регуляторами транскрипционной активности многих генов, в том числе и традиционно связанных с развитием психоэмоциональных отклонений, например, гена мозгового нейротрофического фактора (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Кроме прямого воздействия на транскрипционную активность генов-мишеней, изменение экспрессии самих ГР в результате действия стресса и/или глюкокортикоидов может модифицировать функциональные ответы на последующие стимулы. Анализ имеющихся в литературе сведений об эффектах стресса и глюкокортикоидов на экспрессию ГР в гиппокампе – структуре мозга, традиционно считающейся наиболее чувствительной к стрессу и принимающей важное участие в контроле эмоций, в связи с экспрессией BDNF и характером индуцируемых стрессорными и гормональными воздействиями психоэмоциональных ответов послужил целью настоящего обзора.

Ключевые слова: стресс; глюкокортикоидные рецепторы; BDNF.

The glucocorticoid hypothesis of depression: history and perspectives

G.T. Shishkina¹ , N.N. Dygalo^{1, 2}

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

An abnormality in adaptation to negative life events is considered as one of the main causes of the development of depressive symptoms. According to the corticosteroid receptor hypothesis of depression, stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis plays an important role in the induction of psycho-emotional disturbances. The end products of this axis, glucocorticoids, are involved in the formation of many physiological and behavioral responses to stress. Although the increase in hormone levels following a short-term intervention is directed towards rapid mobilization of the body's efforts for overcoming potentially dangerous situation, a long-term exposure to stress or glucocorticoids may have negative consequences for mood or behavior. With respect to mechanisms of changing effects of glucocorticoids from protective to damaging, glucocorticoid receptors (GRs) received most attention. These receptors are widely expressed in the brain. They are important regulators of the transcriptional activities of numerous genes, including the gene for such a plasticity-related protein as the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) which has been implicated in psychiatric disorders. In addition to direct effects on gene transcription, changes in expression of GR themselves resulting from stress and/or glucocorticoid effects, in turn can modify the functional responses to subsequent stimuli. The purpose of this review was to analyze available literature data on the effects of stress and glucocorticoids on the expression of GR in the hippocampus, which is traditionally considered as the most sensitive to stress brain structure. The review also addresses the implication of GR and BDNF interplay in the pathogenesis of stress-related disorders.

Key words: stress; glucocorticoid receptors; BDNF.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Шишкина Г.Т., Дыгало Н.Н. Глюкокортикоидная гипотеза депрессии: история и перспективы. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):198-203. DOI 10.18699/VJ16.155

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Shishkina G.T., Dygalo N.N. The glucocorticoid hypothesis of depression: history and perspectives. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii=Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(2):198-203. DOI 10.18699/VJ16.155

REVIEW

Received 08.12.2015 г.

Accepted for publication 12.02.2016 г.

© AUTHORS, 2016

Механизмы возникновения депрессии, несмотря на распространенность этой психопатологии и негативное влияние на жизнь общества, остаются в значительной степени неясными, сдерживая направленный поиск мишеней для разработки эффективных средств терапии. Решение проблемы осложняется множественностью путей, вовлекаемых в индукцию психоэмоциональных расстройств, а также в противодействие этой индукции, маскирующих в итоге реальный вклад отдельной системы или конкретного фактора в патофизиологию заболевания. Серьезным фактором риска развития депрессии считаются негативные жизненные обстоятельства (например смерть родственников, развод, унижения или поражения, безработица и ухудшение финансового состояния) (Post, 1992; Kendler et al., 1999; van Praag, 2004; Larkin et al., 2012). Несмотря на обширные адаптивные возможности организма, позволяющие большинству людей преодолевать без каких-либо психоэмоциональных последствий воздействие даже сильных стрессоров, чувствительные к стрессу взрослые индивиды, особенно предрасположенные к депрессии в результате неблагоприятных воздействий в ранние периоды жизни, могут отвечать депрессивными эпизодами на негативные события. Мета-анализ данных на выборке из 14 250 участников подтвердил наличие значительной связи между депрессией и перенесенным стрессом (Risch et al., 2009).

Среди различных изменений, индуцируемых стрессорными воздействиями в организме, высокий уровень глюкокортикоидов – следствие активированной при стрессе гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) – считается одним из важных факторов, провоцирующих симптомы депрессии. Эта распространенная точка зрения подкрепляется наблюдениями депрессивных эпизодов, проявляющихся в качестве побочных эффектов повышенного уровня глюкокортикоидов, у пациентов с синдромом Кушинга (Kelly et al., 1983; Sonino et al., 1998) или при гормональной терапии (Brown et al., 2007). В соответствии с такими проявлениями у людей хроническое введение кортикостерона грызунам вызывало и у животных сопоставимые с клиническими симптомами депрессивно-подобные поведенческие изменения (Sterner, Kalynchuk, 2010). Наиболее значительным аргументом в пользу гипотезы связи высокого уровня кортизола с аффективными расстройствами служит известная в течение многих лет ассоциация депрессивных заболеваний с гиперактивацией ГГАС (Gibbons, 1964; Holsboer, Barden, 1996; Pariante, 2003; de Kloet et al., 2007; Mondelli et al., 2010; Saveanu, Nemeroff, 2012; Herbert, 2013). Более того, блокаторы синтеза глюкокортикоидов некоторое время активно пропагандировались в качестве эффективных средств антидепрессантной терапии (Jahn et al., 2004; Kling et al., 2009).

Вместе с тем, помимо этих данных, связывающих глюкокортикоиды с повышенной восприимчивостью к психопатологии, увеличение уровня гормонов является чрезвычайно важным для обеспечения адаптивных ответов на действие стрессора, включая и поведенческие ответы (Oitzl et al., 2010; Putman, Roelofs, 2011). Все больше, например, накапливается данных о том, что в зависимости от длительности воздействия глюкокортикоиды могут

оказать противоположное действие на депрессивно-подобное поведение животных. Так, ежедневное введение кортикостерона самцам мышей в течение шести дней оказывало антидепрессантный эффект, в то время как введение в течение 18 или 36 дней – выраженное про-депрессантное действие (Zhao et al., 2009). Кроме того, глюкокортикоиды, эффект которых – подавление нейрогенеза в гиппокампе (Gould, Tanapat, 1999; Kim et al., 2004; Mayer et al., 2006) – напрямую вовлекается в этиологию депрессии (Snyder et al., 2011; Lehmann et al., 2013), могут проявлять и нейротрофическую активность в этой области мозга (Gray et al., 2013). Накапливается также все больше свидетельств ассоциации высокого уровня глюкокортикоидов с антидепрессантным фенотипом (Barbier, Wang, 2009; Xu et al., 2009).

Роль глюкокортикоидных рецепторов в патофизиологии индуцируемой стрессом депрессии

Кажущаяся простой связь между повышенным уровнем глюкокортикоидов и развитием депрессии осложняется вовлечением в действие гормонов разных типов кортикостероидных рецепторов: минералокортикоидных (МР) и глюкокортикоидных (ГР) (Reul, de Kloet, 1985). Некоторые поведенческие эффекты МР и ГР оказались специфически зависимыми от области мозга и даже противоположными (Harris et al., 2013). МР с более низким сродством к глюкокортикоидам считаются полностью ими оккупированными уже при базальном уровне гормона, в то время как для оккупации ГР требуется сопоставимое со стрессорным повышение уровня гормонов в крови (de Kloet et al., 1993). Эти особенности исторически обусловили большее внимание к ГР как к рецепторам, опосредующим преимущественно стрессорные эффекты глюкокортикоидов.

Именно ослабление функции и/или экспрессии ГР считается ответственным за гиперактивацию ГГАС, отмечаемую у депрессивных больных (Holsboer, 2000; Pariante, Miller, 2001). В дексаметазоновом тесте нарушение механизма отрицательной обратной связи в ГГАС выявляется примерно у половины депрессивных больных. Среди структур мозга, снижение экспрессии ГР в которых, как полагают, вносит наибольший вклад в развитие депрессии, рассматриваются, прежде всего, гиппокамп, префронтальная кора и гипоталамус.

Многочисленные исследования показали способность стресса и глюкокортикоидов изменять экспрессию ГР в мозге (Sapolsky, McEwen, 1985; Reul et al., 1989; Fujikawa et al., 2000; Paskitti et al., 2000; Karandrea et al., 2002; Zhou et al., 2008; Wang et al., 2012; Shishkina et al., 2015). Выявляемые в этих исследованиях изменения оказались, однако, неоднозначными и могли зависеть даже от пола животного (Karandrea et al., 2002). Важным фактором, определяющим характер ответа ГР на стресс и глюкокортикоиды, может быть время определения экспрессии после начала воздействия, продемонстрированное, например, в работе японских исследователей (Fujikawa et al., 2000). Уровень мРНК ГР, исследованный в этой работе в зубчатой извилине гиппокампа крыс в разные промежутки времени после начала острого стрессорного воздействия ограничением

подвижности, был достоверно снижен в начале действия стрессора (на 41 % через 30 мин), но достоверно увеличен после двух часов воздействия. Ответ ГР может также зависеть от предрасположенности организма к индукции стрессорами депрессивно-подобного состояния. Например, полагают, что наибольшую опасность для возникновения психопатологии во взрослом возрасте представляет стресс, перенесенный в ранние периоды онтогенеза, как бы предрасполагающий организм к заболеванию в последующей жизни, особенно в условиях дополнительных негативных событий. В модельных экспериментах выяснилось изменение при этом характера ответа ГР на «взрослый» стресс. Так, взрослые самцы крыс, которых в течение первых 3 нед жизни подвергали стрессирующей процедуре отсаживания от матерей, демонстрировали после хронического стресса достоверное снижение ГР-иммунореактивности в СА1 области гиппокампа. В отличие от этих данных, у взрослых контрольных животных без отсаживания от матерей хронический стресс увеличивал ГР-иммунореактивность в СА1 области (Trujillo et al., 2016). Значительное влияние на ответ ГР к хроническому стрессу может оказать также продолжительность воздействия. Иммунореактивность рецепторов в дорзальном гиппокампе крыс была снижена после стресса, вызванного высаживанием животного на приподнятую открытую платформу, в течение пяти дней, но увеличена после 20-дневного воздействия (Robertson et al., 2005). Важным для ответа, очевидно, является и природа стрессора. Например, если после четырехнедельного стресса ограничения подвижности с погружением в воду наблюдалось увеличение экспрессии ГР в гиппокампе крыс (Mizoguchi et al., 2003), то после ежедневного сильного звука в течение 30 дней, напротив, происходило снижение экспрессии этих рецепторов (Eraslan et al., 2015). Индуцированное стрессом или глюкокортикоидами уменьшение экспрессии ГР в гиппокампе сопровождалось в ряде работ усилением симптомов депрессивно-подобного поведения (Skupio et al., 2015; Chen et al., 2016), что соответствовало глюкокортикоидной гипотезе депрессии.

Для выяснения, является ли дефицит ГР причиной возникновения депрессии и будет ли способствовать увеличение экспрессии рецепторов ослаблению симптомов заболевания, были использованы трансгенные животные. У мышей FBGRKO в двухмесячном возрасте 60 % нейронов гиппокампа лишены ГР, в возрасте 4–5 мес. таких нейронов уже 90–100 %, а после 6 мес. ГР отсутствуют во всем гиппокампе, а также во многих нейронах коры (Boyle et al., 2005). Протестированные в этой работе на поведенческую беспомощность и ангедонию животные не отличались от контроля по значениям этих показателей в двухмесячном возрасте и демонстрировали выраженные симптомы депрессивно-подобного состояния в возрасте 4 и 6 мес. В работе Ridder с коллегами (2005) увеличение депрессивно-подобного поведения наблюдалось уже после 50 %-го снижения экспрессии ГР в гиппокампе, а повышение экспрессии рецепторов (overexpression) снижало проявление поведенческой беспомощности после стресса и усиливало негативную обратную связь в регуляции ГГАС. Однако в некоторых работах показано, что снижение экспрессии рецепторов в областях переднего мозга

усиливало депрессивно-подобное поведение не во всех использованных тестах (Boulle et al., 2016), могло совсем не влиять на него (Vincent et al., 2013), а повышение так же, как и снижение экспрессии ГР, – увеличивать проявление этого поведения (Wei et al., 2004).

Взаимодействие глюкокортикоидных рецепторов и мозгового нейротрофического фактора в ответах на стресс

Поведенческие последствия изменения экспрессии рецепторов в обширных областях мозга могут складываться из специфических особенностей эффектов отдельных областей, например, обусловленных взаимодействием рецепторов в этих областях с другими функциональными системами, прежде всего серотонинергическими, активно вовлекаемыми в контроль психоэмоционального поведения. В последнее время появились свидетельства того, что стрессорные воздействия способны изменить, например, через усиление серотонинергической нейротрансмиссии (Robertson et al., 2005), не только экспрессию ГР в областях гиппокампа, но и функциональные, включая и транскрипционные (Datson et al., 2013), ответы этой структуры на последующее действие глюкокортикоидов, что рассматривается как часть молекулярного механизма чувствительности к индуцируемому стрессом психопатологиям.

Глюкокортикоидные рецепторы являются важными транскрипционными факторами, и в клетках мозга стрессированных животных наблюдается значительное увеличение транслокации гормон-рецепторного комплекса из цитоплазмы в ядро (Noguchi et al., 2010; Caudal et al., 2014). В дополнение к прямому влиянию на транскрипционную активность генов-мишеней вызванные стрессом изменения в экспрессии самих рецепторов могут модифицировать последующие ответы генов и связанных с ними функций на стресс, как было, например, показано для экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) (Alboni et al., 2011). В последнее время значительный интерес вызывает наличие возможного взаимодействия между стрессорными ответами ГР и BDNF в определении эффективности психоэмоциональной адаптации к стрессу (Arango-Lievano et al., 2015; Daskalakis et al., 2015).

Что касается BDNF, то в свое время многочисленные наблюдения изменений его экспрессии в ответ на стресс и повышение уровня глюкокортикоидов инициировали создание так называемой нейротрофической гипотезы депрессии. Было предположено, что низкий уровень BDNF, приводя к снижению количества клеток в мозге, является причиной возникновения этого заболевания, особенно индуцируемого стрессом, в то время как повышение уровня BDNF, активирующее нейрогенез, лежит в основе терапевтических эффектов антидепрессантов (Duman, Monteggia, 2006). Глюкокортикоиды могут регулировать экспрессию BDNF через активацию ГР как транскрипционных факторов (Hansson et al., 2006). Кроме того, глюкокортикоиды могут влиять на функции BDNF, активируя его Trk-рецепторы (Jeanneteau et al., 2008). Однако оказалось, что в ответ на стресс и глюкокортикоиды экспрессия BDNF в мозге, включая и гиппокамп, может не только снижаться, но и не изменяться и даже повышаться,

а сам по себе нейротрофин не достаточен для коррекции многих вызываемых стрессом негативных изменений в гиппокампальной структуре (Gray et al., 2013). Вместе с тем выяснилось, что мыши с генетически повышенной экспрессией ГР в отделах мозга, включая гиппокамп, и характеризующиеся устойчивостью к индукции стрессом депрессивно-подобного поведения, имели в гиппокампе, фронтальной коре и миндалине значительно большее содержание BDNF, чем животные дикого генотипа (Schulte-Herbrüggen et al., 2006). Было также обнаружено, что BDNF может влиять на ГР-специфический транскриптом, а совместное добавление дексаметазона и BDNF в культуру нейронов индуцировало экспрессию ГР-отвечающих генов, вовлекаемых в контроль нейронального роста и дифференцировки (Lambert et al., 2013). Такой эффект, как показано в этой работе, может быть обусловлен индукцией BDNF фосфорилирования ГР.

Взаимодействие BDNF и ГР полагают в настоящее время важным событием в патогенезе индуцируемых стрессом психопатологий. Комбинация одновременно низких уровней экспрессии ГР и BDNF способствует восприимчивости к развитию этих патологий как в подростковом, так и во взрослом возрасте, особенно в условиях дополнительных стрессорных воздействий (Daskalakis et al., 2015). Однако и высокие уровни этих параметров могут представлять риск если не развития, то, по крайней мере, усугубления негативных психоэмоциональных проявлений. Так, выживание индивида в угрожающих условиях зависит не только от сиюминутного ответа на стрессор, но и от способности запоминать и интегрировать информацию о действующем стрессоре с целью использовать этот опыт в будущем (Finsterwald, Alberini, 2014). Полагают, что активация ГР при стрессе способствует консолидации памяти через запуск BDNF/CREB(cAMP response element-binding protein)-зависимого пути (Finsterwald, Alberini, 2014). Однако остается неясным, как это согласуется с данными об угнетающем влиянии стресса и глюкокортикоидов на ГР и BDNF, а также с ослаблением под их действием когнитивных функций, включающих и память. В отличие от адаптивной формы памяти, формируемая в условиях стресса и длительно сохраняющаяся контекстуальная память «страха» усугубляет негативные психологические последствия стресса и затрудняет процесс реабилитации. Недавно показано (Revest et al., 2014), что в усиление этой памяти также вовлекается взаимодействие между ГР и BDNF. Авторы обнаружили, что активация ГР при стрессе в результате усиленной секреции глюкокортикоидов повышает экспрессию белков pro-BDNF и tPA (tissue plasminogen activator). Индукция tPA, в свою очередь, ускоряет процесс образования зрелой формы BDNF из pro-BDNF, что также приводит к увеличению уровня BDNF во время стресса и усилению через TrkB-Erk1/2^{МАРК} сигнальный путь контекстуальной памяти. Разрешение противоречий между вызываемыми стрессорами и глюкокортикоидами ослаблением когнитивных свойств и формированием адаптивной и патологической форм памяти и поведения, а также выяснение роли и механизмов действия ГР в этих эффектах требует дальнейших исследований.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о важной роли ГР в гибком контроле ответов организма на стресс и повышение уровня глюкокортикоидов, а также сложных молекулярных путей, вовлекаемых в обусловленные этими воздействиями поведенческие эффекты. Имеется все большее количество свидетельств взаимодействия ГР с BDNF, открывающих вопросы о механизмах этих взаимодействий, особенно в ранние периоды жизни индивида. Дальнейшее исследование этих механизмов и молекулярных путей будет способствовать развитию новых средств терапии психиатрических расстройств, обусловленных неблагоприятными стрессорными воздействиями.

Acknowledgments

The study was done as part of Budgeted Project 0324-2015-0014 and supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 15-04-07855-a.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Alboni S., Tascadda F., Corsini D., Benatti C., Caggia F., Capone G., Barden N., Blom J.M., Brunello N. Stress induces altered CRE/CREB pathway activity and BDNF expression in the hippocampus of glucocorticoid receptor-impaired mice. *Neuropharmacology*. 2011;60(7/8):1337-1346.
- Arango-Lievano M., Lambert W.M., Bath K.G., Garabedian M.J., Chao M.V., Jeanneteau F. Neurotrophic-priming of glucocorticoid receptor signaling is essential for neuronal plasticity to stress and antidepressant treatment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015;112(51):15737-15742.
- Barbier E., Wang J.B. Anti-depressant and anxiolytic like behaviors in PKC1/HINT1 knockout mice associated with elevated plasma corticosterone level. *BMC Neurosci*. 2009;10:132.
- Boulle F., Velthuis H., Koedam K., Steinbusch H.W., van den Hove D.L., Kenis G., Gabriel C., Mocaer E., Franc B., Rognan D., Mongeau R., Lanfumey L. Behavioral and neurochemical characterization of TrkB-dependent mechanisms of agomelatine in glucocorticoid receptor-impaired mice. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2016; 26(1):65-77.
- Boyle M.P., Brewer J.A., Funatsu M., Wozniak D.F., Tsien J.Z., Izumi Y., Muglia L.J. Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005;102(2):473-478.
- Brown E.S., Vera E., Frol A.B., Woolston D.J., Johnson B. Effects of chronic prednisone therapy on mood and memory. *J. Affect. Disord*. 2007;99(1-3):279-283.
- Caudal D., Jay T.M., Godsil B.P. Behavioral stress induces regionally-distinct shifts of brain mineralocorticoid and glucocorticoid receptor levels. *Front. Behav. Neurosci*. 2014;8:19.
- Chen J., Wang Z.Z., Zuo W., Zhang S., Chu S.F., Chen N.H. Effects of chronic mild stress on behavioral and neurobiological parameters – role of glucocorticoid. *Horm. Behav*. 2016;78:150-159.
- Daskalakis N.P., De Kloet E.R., Yehuda R., Malaspina D., Kranz T.M. Early life stress effects on glucocorticoid-BDNF interplay in the hippocampus. *Front. Mol. Neurosci*. 2015;8:68.
- Datson N.A., van den Oever J.M., Korobko O.B., Magarinos A.M., de Kloet E.R., McEwen B.S. Previous history of chronic stress changes the transcriptional response to glucocorticoid challenge in the dentate gyrus region of the male rat hippocampus. *Endocrinology*. 2013;154(9):3261-3272.

- de Kloet E.R., Derijk R.H., Meijer O.C. Therapy Insight: is there an imbalanced response of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in depression? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007;3(2): 168-179.
- de Kloet E.R., Oitzl M.S., Joëls M. Functional implications of brain corticosteroid receptor diversity. *Cell Mol. Neurobiol.* 1993;13(4): 433-455.
- Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiat.* 2006;59(12):1116-1127.
- Eraslan E., Akyazi İ., Ergül-Ekiz E., Matur E. Noise stress-induced changes in mRNA levels of corticotropin-releasing hormone family molecules and glucocorticoid receptors in the rat brain. *Folia Biol. (Praha).* 2015;61(2):66-73.
- Finsterwald C., Alberini C.M. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2014;112:17-29.
- Fujikawa T., Soya H., Fukuoka H., Alam K.S., Yoshizato H., McEwen B.S., Nakashima K. A biphasic regulation of receptor mRNA expressions for growth hormone, glucocorticoid and mineralocorticoid in the rat dentate gyrus during acute stress. *Brain. Res.* 2000;874(2): 186-193.
- Gibbons J.L. Cortisol secretion rate in depressive illness. *Arch. Gen. Psychiat.* 1964;10:572-575.
- Gould E., Tanapat P. Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol. Psychiat.* 1999;46(11):1472-1479.
- Gray J.D., Milner T.A., McEwen B.S. Dynamic plasticity: the role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience.* 2013;239:214-227.
- Hansson A.C., Sommer W.H., Metsis M., Strömberg I., Agnati L.F., Fuxe K. Corticosterone actions on the hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression are mediated by exon IV promoter. *J. Neuroendocrinol.* 2006;18(2):104-114.
- Harris A.P., Holmes M.C., de Kloet E.R., Chapman K.E., Seckl J.R. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(5): 648-658.
- Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry. *Psychol. Med.* 2013;43(3):449-469.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23(5):477-501.
- Holsboer F., Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr. Rev.* 1996;17(2):187-205.
- Jahn H., Schick M., Kiefer F., Kellner M., Yassouridis A., Wiedemann K. Metyrapone as additive treatment in major depression: a double-blind and placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiat.* 2004;61(12):1235-1244.
- Jeanneteau F., Garabedian M.J., Chao M.V. Activation of Trk neurotrophin receptors by glucocorticoids provides a neuroprotective effect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(12):4862-4867.
- Karandrea D., Kittas C., Kitraki E. Forced swimming differentially affects male and female brain corticosteroid receptors. *Neuroendocrinology.* 2002;75(4):217-226.
- Kelly W.F., Checkley S.A., Bender D.A., Mashiter K. Cushing's syndrome and depression – a prospective study of 26 patients. *Br. J. Psychiat.* 1983;142:16-19.
- Kendler K.S., Karkowski L.M., Prescott C.A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am. J. Psychiat.* 1999;156(6):837-841.
- Kim J.B., Ju J.Y., Kim J.H., Kim T.Y., Yang B.H., Lee Y.S., Son H. Dexamethasone inhibits proliferation of adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro. *Brain Res.* 2004;1027(1/2):1-10.
- Kling M.A., Coleman V.H., Schulkin J. Glucocorticoid inhibition in the treatment of depression: can we think outside the endocrine hypothalamus? *Depress Anxiety.* 2009;26(7):641-649.
- Lambert W.M., Xu C.F., Neubert T.A., Chao M.V., Garabedian M.J., Jeanneteau F.D. Brain-derived neurotrophic factor signaling rewrites the glucocorticoid transcriptome via glucocorticoid receptor phosphorylation. *Mol. Cell Biol.* 2013;33(18):3700-3714.
- Larkin H., Shields J.J., Anda R.F. The health and social consequences of adverse childhood experiences (ACE) across the lifespan: an introduction to prevention and intervention in the community. *J. Prev. Interv. Commun.* 2012;40(4):263-270.
- Lehmann M.L., Brachman R.A., Martinowich K., Schloesser R.J., Herkenham M. Glucocorticoids orchestrate divergent effects on mood through adult neurogenesis. *J. Neurosci.* 2013;33(7):2961-2972.
- Mayer J.L., Klumpers L., Maslam S., de Kloet E.R., Joëls M., Lucassen P.J. Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalises the corticosterone-induced reduction of adult hippocampal neurogenesis. *J. Neuroendocrinol.* 2006;18(8): 629-631.
- Mizoguchi K., Ishige A., Aburada M., Tabira T. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience.* 2003;119(3):887-897.
- Mondelli V., Pariante C.M., Navari S., Aas M., D'Albenzio A., Di Forti M., Handley R., Hepgul N., Marques T.R., Taylor H., Papadopoulos A.S., Aitchison K.J., Murray R.M., Dazzan P. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 2010;119(1-3):75-78.
- Noguchi T., Makino S., Matsumoto R., Nakayama S., Nishiyama M., Terada Y., Hashimoto K. Regulation of glucocorticoid receptor transcription and nuclear translocation during single and repeated immobilization stress. *Endocrinology.* 2010;151(9):4344-4355.
- Oitzl M.S., Champagne D.L., van der Veen R., de Kloet E.R. Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010;34(6):853-866.
- Pariante C.M. Depression, stress and the adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.* 2003;15(8):811-812.
- Pariante C.M., Miller A.H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol. Psychiat.* 2001;49(5):391-404.
- Paskitti M.E., McCreary B.J., Herman J.P. Stress regulation of adrenocorticosteroid receptor gene transcription and mRNA expression in rat hippocampus: time-course analysis. *Brain. Res. Mol. Brain Res.* 2000;80(2):142-152.
- Post R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am. J. Psychiat.* 1992;149(8):999-1010.
- Putman P., Roelofs K. Effects of single cortisol administrations on human affect reviewed: Coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(4):439-448.
- Reul J.M., de Kloet E.R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology.* 1985;117(6):2505-2511.
- Reul J.M., Pearce P.T., Funder J.W., Krozowski Z.S. Type I and type II corticosteroid receptor gene expression in the rat: effect of adrenalectomy and dexamethasone administration. *Mol. Endocrinol.* 1989; 3(10):1674-1680.
- Revest J.M., Le Roux A., Roullot-Lacarrière V., Kaouane N., Vallée M., Kasanetz F., Rougé-Pont F., Tronche F., Desmedt A., Piazza P.V. BDNF-TrkB signaling through Erk1/2 MAPK phosphorylation mediates the enhancement of fear memory induced by glucocorticoids. *Mol. Psychiat.* 2014;19(9):1001-1009.
- Ridder S., Chourbaji S., Hellweg R., Urani A., Zacher C., Schmid W., Zink M., Hörtnagl H., Flor H., Henn F.A., Schütz G., Gass P. Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J. Neurosci.* 2005;25(26):6243-6250.
- Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *J. Amer. Med. Assoc.* 2009;301(23): 2462-2471.
- Robertson D.A., Beattie J.E., Reid I.C., Balfour D.J. Regulation of corticosteroid receptors in the rat brain: the role of serotonin and stress. *Eur. J. Neurosci.* 2005;21(6):1511-1520.

- Sapolsky R.M., McEwen B.S. Down-regulation of neural corticosterone receptors by corticosterone and dexamethasone. *Brain. Res.* 1985;339(1):161-165.
- Saveanu R.V., Nemeroff C.B. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2012;35(1):51-71.
- Schulte-Herbrüggen O., Chourbaji S., Ridder S., Brandwein C., Gass P., Hörtnagl H., Hellweg R. Stress-resistant mice overexpressing glucocorticoid receptors display enhanced BDNF in the amygdala and hippocampus with unchanged NGF and serotonergic function. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(10):1266-1277.
- Shishkina G.T., Bulygina V.V., Dygalo N.N. Behavioral effects of glucocorticoids during the first exposures to the forced swim stress. *Psychopharmacology (Berl.).* 2015;232(5):851-860.
- Skupio U., Tertilt M., Sikora M., Golda S., Wawrzczak-Bargiela A., Przewlocki R. Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: relevance to depression. *Neuroscience.* 2015;286:141-150.
- Snyder J.S., Soumier A., Brewer M., Pickel J., Cameron H.A. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature.* 2011;476(7361):458-461.
- Sonino N., Fava G.A., Raffi A.R., Boscaro M., Fallo F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. *Psychopathology.* 1998;31(6):302-306.
- Sterner E.Y., Kalynchuk L.E. Behavioral and neurobiological consequences of prolonged glucocorticoid exposure in rats: relevance to depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2010;34(5):777-790.
- Trujillo V., Durando P.E., Suárez M.M. Maternal separation in early life modifies anxious behavior and Fos and glucocorticoid receptor expression in limbic neurons after chronic stress in rats: effects of tianeptine. *Stress.* 2016;19(1):91-103.
- van Praag H.M. Can stress cause depression? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2004;28(5):891-907.
- Vincent M.Y., Hussain R.J., Zampi M.E., Sheeran K., Solomon M.B., Herman J.P., Khan A., Jacobson L. Sensitivity of depression-like behavior to glucocorticoids and antidepressants is independent of forebrain glucocorticoid receptors. *Brain Res.* 2013;1525:1-15.
- Wang Q., Yu K., Wang J., Lin H., Wu Y., Wang W. Predator stress-induced persistent emotional arousal is associated with alterations of plasma corticosterone and hippocampal steroid receptors in rat. *Behav. Brain Res.* 2012;230(1):167-174.
- Wei Q., Lu X.Y., Liu L., Schafer G., Shieh K.R., Burke S., Robinson T.E., Watson S.J., Seasholtz A.F., Akil H. Glucocorticoid receptor overexpression in forebrain: a mouse model of increased emotional lability. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004;101(32):11851-11856.
- Xu Z., Hou B., Zhang Y., Gao Y., Wu Y., Zhao S., Zhang C. Antidepressive behaviors induced by enriched environment might be modulated by glucocorticoid levels. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009;19(12):868-875.
- Zhao Y., Xie W., Dai J., Wang Z., Huang Y. The varying effects of short-term and long-term corticosterone injections on depression-like behavior in mice. *Brain. Res.* 2009;1261:82-90.
- Zhou J., Li L., Tang S., Cao X., Li Z., Li W., Li C., Zhang X. Effects of serotonin depletion on the hippocampal GR/MR and BDNF expression during the stress adaptation. *Behav. Brain Res.* 2008;195(1):129-138.