

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АСТРОГЛИИ В ГИППОКАМПЕ И МИНДАЛИНЕ ПРИ АНКСИОГЕНЕЗЕ

Чиркова М.А.¹, Артёмова К.Ю.¹, Буденкова Е.А.¹, Сидорова М.В.¹, Тучина О.П.¹,
Ваколюк И.А.¹

¹*Институт живых систем (ИЖС), Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, e-mail: mariko.chirkova@gmail.com, kseniyaartemova@yandex.ru*

Тревожные расстройства - это группа психических заболеваний, каждое из которых имеет свой набор симптомов, однако общей особенностью для всех является чувство страха, часто не связанного с конкретной ситуацией. К настоящему моменту выявлено множество факторов, обуславливающих развитие тревожных расстройств. Запустить процесс формирования расстройства может травмирующее событие или хронический стресс, особенно при генетической предрасположенности. Под влиянием стресса в нервной ткани могут возникать патологические изменения, такие как повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, окислительный стресс или избыточный уровень глутамата, приводящий к эксайтотоксичности. Факт участия в ангиогенезе гиппокампа и миндалины не вызывает сомнения, однако роль глиальных клеток, и в частности астроцитов, в этом процессе до сих пор обсуждается научным сообществом. На сегодняшний день существует немало работ, рассматривающих патологические изменения в астроцитах гиппокампа, происходящие при тревожных состояниях, но только недавно начали проводить исследования, уделяющие внимание аналогичным процессам в ядрах миндалины. Взаимодействие и взаимовлияние этих структур, а также направленность и механизм этих воздействий является объектом научного интереса и обсуждается в настоящем обзоре.

Ключевые слова: тревожность, астроциты, гиппокамп, миндалина, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

MORPHOLOGICAL CHANGES OF ASTROGLIAL CELLS IN THE HIPPOCAMPUS AND AMYGDALA DURING ANXIOTENESIS

Chirkova M.A.¹, Artemova K.Y.¹, Budenkova E.A.¹, Sidorova M.V.¹, Tuchina O.P.¹,
Vakoliuk I.A.¹

¹*The School of Life Sciences (SLS), Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, e-mail: mariko.chirkova@gmail.com, kseniyaartemova@yandex.ru*

Anxiety disorders are a group of mental illnesses, and each disorder has its own set of symptoms. However, a common feature for all of them is fear, which often is not related to a specific situation. There are many factors, which influence the development of anxiety disorders. The traumatic accident or chronic stress can trigger the process of anxiety disorder, especially in case of genetic predisposition. Stress often results in pathologic changes in the nervous tissue, such as high-level expression of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress or high levels of glutamate, which can lead to excitotoxicity. The fact that hippocampus and amygdala are involved in anxietyogenesis is well known, however the role of glial cells, and in particular astrocytes, is debated by scientific community. There are many studies devoted to pathological alterations in hippocampal astrocytes during anxiety disorders, however little is known about whether such changes occur in amygdala nuclei. The object of this review is bidirectional interaction between hippocampus and amygdala during development of anxiety disorders, with a special attention to astrocytes.

Keywords: anxiety, astrocytes, hippocampus, amygdala, post-traumatic stress disorder (PTSD).

Особенности астроглии в норме и при патологии

Астроциты выполняют метаболическую, защитную и гомеостатическую функции, а также рассматриваются в качестве одной из ключевых детерминант нормальной работы синапсов. В частности, астроглиальные клетки являются буфером для многих ионов и обеспечивают оптимальные концентрации Ca^{2+} , Cl^- , H^+ , а также реактивных форм

кислорода (ROS). Астроглия поддерживает передачу сигналов между нейронами, участвуя в процессах высвобождения и захвата нейротрансмиттеров, таких как ГАМК и глутамат, а кроме того, участвует в синаптогенезе посредством секреции многих факторов, таких как холестерин, который обеспечивает нормальное функционирование синаптических мембран, а также тромбоспондины. Астроциты также могут регулировать плотность синапсов. Например, в гиппокампе при отсутствии астроглиальных пресинаптических отростков снижается плотность дендритных шипиков [1]. В норме астроциты серого вещества головного мозга образуют густую сеть неперекрывающихся клеток. При этом дистальные концы астроцитарных отростков переплетаются друг с другом, формируя субстрат для образования щелевых контактов [1].

Характер нарушений в нервной ткани, возникающих при различных типах травм головного мозга, которые часто сопровождаются процессами нейровоспаления, отражается на астроцитарном профиле. Многие авторы сходятся во мнении, что при индукции нейровоспаления разной этиологии всё разнообразие форм реактивных астроцитов можно разделить на 2 основные группы, «A1» и «A2». В частности, нейровоспаление, вызванное инъекцией липополисахарида (ЛПС), приводит к образованию формы A1 реактивных астроцитов, а окклюзионная ишемия - формы A2 [2]. Транскриптомный анализ A1-реактивных астроцитов показал активацию в них многих генов, в том числе (например, каскадные гены комплемента), чья экспрессия сопровождается разрушением синапсов [3]. Напротив, индуцированные ишемией A2-реактивные астроциты экспрессируют нейротрофические факторы, которые способствуют восстановлению синапсов, а также выживанию и росту нейронов [4]. Таким образом, A1 фенотип можно охарактеризовать как нейротоксический, в то время как A2 - как нейропротекторный.

Морфологические изменения астроцитов имеют функциональное значение для нейрон-глиальных и нейрон-нейрональных связей. Например, ослабление способности астроцитов к захвату глутамата из синаптической щели может привести к эксайтотоксическому разрушению нейронов. Другим возможным механизмом, посредством которого измененная активность астроцитов может вызывать функциональные нарушения нейрональной активности, является продукция нейротрофических факторов BDNF, NGF, GDNF, участвующих в регуляции роста и поддержании пластичности нейронов, а также в регуляции апоптоза. Так, нейротрофический фактор мозга BDNF играет важную роль в ремоделировании дендритов как в гиппокампе, так и в базолатеральной миндалине (БЛМ) [1].

Известно, что большинство астроцитов реагирует на травматические факторы и генетические нарушения травмы мозга быстрым синтезом глиального фибриллярного

кислого белка (GFAP) - ключевого белка цитоскелета [5]. Синтез GFAP может также регулироваться глюкокортикоидами: воздействие кортикостерона в течение как короткого (6-24 ч), так и продолжительного (3 недели) периода в культуре астроцитов крыс приводит к увеличению уровней мРНК GFAP [6]. GFAP часто рассматривают как надежный маркер для идентификации глиальных клеток этого типа [1], но существуют работы, показывающие, что отростки астроцитов, содержащие данный белок в качестве основного компонента, составляют около 15% от общего объема астроцитов [7]. Такое противоречие наводит на мысль, что GFAP может быть не самым надежным маркером реактивности астроцитов, а также дает основание предположить, что реактивность астроцитов является весьма неоднородной.

В настоящее время в качестве маркеров астроцитов используются кальций-связывающий белок S100 β , транспортер глутамата-1 (GLT1), аквапорин-4 (AQP4), коннексин-43 (Cx43), коннексин-30 (Cx30) и член семейства альдегиддегидрогеназ-1 L1 (Aldh1L1). Однако при использовании этих маркеров исследователи сталкиваются с рядом проблем. Так, GLT1 широко используется из-за его высокой экспрессии и специфичности в астроцитах, при этом уровень экспрессии сильно зависит от функционального состояния клеток, что ограничивает его использование как маркера в исследованиях нейропатологий [8]. Было показано, что S100 β присутствует в астроцитах, но этот белок также экспрессируется олигодендроцитами и их предшественниками [9]. Особый интерес представляет Aldh1L1. Так как локализация белка равномерно распределена по всей клетке, это позволяет идентифицировать тело и отростки астроцита. Кроме того, Aldh1L1 является высокоспецифичным маркером для астроцитов. Окрашивание с использованием антител к Aldh1L1 и маркерам других клеток мозга показало, что этот белок не экспрессируется ни в нейронах, ни в олигодендроцитах или в их клетках-предшественниках. В целом эти данные характеризуют Aldh1L1 как полезный маркер, специфичный для астроцитов, который пока редко применяется в иммуногистохимических исследованиях нервной ткани [10].

Астроциты головного мозга представляют собой гетерогенную популяцию клеток, которая неоднородно меняется при различных патологических процессах. Исследование морфологических изменений астроглии в различных структурах мозга представляет интерес для сравнения возможных молекулярных путей, обеспечивающих эти изменения, что важно для понимания патологических и репаративных процессов.

Роль астроцитов гиппокампа и миндалина в развитии и поддержании тревожных расстройств

Психоневрологические расстройства, такие как большое депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) и другие невротические расстройства,

сопровождаются патофизиологическими изменениями в регионах мозга, реагирующих на стресс. К ним относятся медиальная префронтальная кора, гиппокамп и миндалина, которые были определены как критические центры для развития нервно-психических расстройств. Миндалины специализируются на восприятии и обработке эмоций, в то время как гиппокамп задействован в декларативной и эпизодической памяти. Во время эмоциональных реакций эти две области мозга взаимодействуют между собой.

Гиппокамп

Гиппокамп - один из регионов мозга, который играет важную роль в консолидации памяти, а также связан с развитием многих психогенных расстройств, включая депрессию и ПТСР. Функционально четыре области гиппокампа CA1, CA2, CA3, CA4 характеризуют как домен памяти, мотивационного поведения и эмоциональной регуляции, а зубчатую извилину определяют как основную область нейрогенеза во взрослом мозге млекопитающих [11]. В сером веществе гиппокампа большинство непирамидных нейронов являются ГАМКергическими и оказывают тормозное влияние на холинергические пирамидные нейроны [12].

Стрессовые стимулы вызывают активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что сопровождается выбросом в кровоток кортикоидных гормонов. Влияние стресса на память опосредовано в том числе влиянием кортикоидных гормонов на клетки гиппокампа. Было показано, что при воздействии глюкокортикоидов изменяются профили экспрессии многих генов в нейронах гиппокампа, и эти изменения во многом сохраняются и после прекращения хронического стресса. Невозможность возврата к исходному уровню экспрессии, вероятно, представляет собой энграмму, выражающуюся в реактивной адаптации к будущим стрессорам [13].

Стрессовое воздействие также приводит к уменьшению объема серого вещества гиппокампа вследствие атрофии нейронов и подавления продуцирования новых [11]. Такие морфологические изменения находят своё отражение в электрофизиологических реакциях нервной ткани: снижается долговременная потенция. Кроме того, было обнаружено, что объем гиппокампа положительно коррелирует с количеством и размером астроцитов [14]. Важная роль в поддержании нормального функционирования гиппокампа, а также в выведении его из патологического состояния принадлежит астроглии. Основанием для этого утверждения служит тот факт, что в гиппокампе число покрытых астроцитами синапсов достигает 90% [1].

Однократный продолжительный стресс влияет на плотность астроглии в этом регионе мозга. Методами иммуногистохимии показано, что при стрессе у GFAP+ астроцитов сома и первичные отростки сохраняются хорошо, тогда как во вторичных и третичных отростках

флуоресценция прогрессивно ослабевает, большинство астроцитов приобретает веретенообразную форму. Также было выявлено снижение плотности GFAP+ астроцитов и атрофия апикальных дендритов в нейронах СА3 гиппокампа, уменьшение длины и числа дендритов в нейронах из области СА1 и зубчатой извилины. Эти результаты указывают на то, что астроциты и нейроны могут изменяться одновременно для оптимизации взаимодействия и адаптации к стрессовым условиям [14]. Хронический социальный, или непредсказуемый, стресс у грызунов также приводит к снижению количества GFAP+ астроцитов в гиппокампе [15], что коррелирует со сниженным метаболизмом глиальных клеток [16]. Эти и другие данные позволяют предполагать, что разные протоколы стрессирования приводят к принципиально сходным изменениям астроглии.

Иммуногистохимические данные показывают, что экспрессия GFAP+ глиальных клеток в гиппокампе снижается со временем после стресса, что, как говорилось выше, может свидетельствовать о нарушении метаболизма астроцитов и, вероятно, их дальнейшей гибели [17]. Но некоторые факторы способны повлиять на этот процесс. Так, было обнаружено, что введение фактора роста фибробластов-2 (FGF2), который регулирует глиальную дифференцировку, способствует активации астроглии и смягчает влияние однократного продолжительного стресса на возникновение страха и беспокойства у животных [18].

Развивающийся на фоне стресса центральный нейровоспалительный ответ и усиленная центральная сенсбилизация вызывают дисрегуляцию нейронов и астроцитов, что может играть существенную роль в синдромах хронической боли, которые, как известно, сопутствуют ПТСР.

Миндалина

Миндалина – это структура, которой давно отводится ключевая роль в эмоциональных реакциях, в том числе реакции страха и тревоги. Она участвует в обнаружении угрозы индивидом, обучении страху, выражении страха и усилении памяти об эмоциональных событиях. Миндалина состоит из нескольких ядер, включая базолатеральный комплекс, ядра коры, медиальное ядро и центральное ядро. Каждое из этих ядер связано с различными областями мозга и с другими ядрами миндалины. Базолатеральное ядро содержит множество глутаматергических нейронов и является основной входной структурой миндалины, получая мультимодальную сенсорную информацию от таламуса и коры. Центральное ядро содержит большинство ГАМКергических проецирующих нейронов и может быть разделено на латеральное центральное и медиальное центральное ядра. Медиальное центральное ядро, получающее возбуждающие и ингибирующие входные сигналы от базолатерального и латерального центрального, соответственно, является основным источником проекций на ствол мозга и

гипоталамус для контроля вегетативных и моторных реакций [19]. Фармакологические исследования предполагают, что активация базолатерального, центрального и медиального ядер является анксиогенной, тогда как их ингибирование является анксиолитическим [20; 21].

Изучение страха на животных моделях привело к предположению, что дисфункция в деятельности миндалины является общей для различных тревожных расстройств. Однако клеточные и молекулярные механизмы развития патологических тревожных состояний до сих пор остаются не ясными. В исследованиях, проведенных как на мышах, так и на людях, отмечается связь между повышенным уровнем страха, чрезмерной реакцией на стресс и меньшим объемом миндалины. Метаанализ на выборке из 11 исследований показал снижение объема левой миндалины у взрослых людей с ПТСР, в отличие от контрольных групп здоровых испытуемых. Наряду с этим существует теоретическая модель, согласно которой меньший объем миндалины создает риск развития ПТСР, а не является результатом самой болезни. Однако в других работах было показано, что повышенный уровень кортикостерона, сопровождающий реакцию на стресс, приводит к увеличению объема миндалины [22; 23].

Исследования с использованием функциональной нейровизуализации показали увеличенную активацию миндалины в ответ на связанные с травмой стимулы (например, фотографии, запахи, звуки) [24], а также общие стимулы (например, испуганное или угрожающее выражение лица, эмоциональные фотографии) у пациентов с ПТСР по сравнению с контрольной группой. Кроме того, аналогичная реакция миндалины наблюдается при генерализованном тревожном расстройстве, социальном тревожном расстройстве и паническом расстройстве. Несмотря на большое количество работ, демонстрирующих разницу в активности миндалины у групп испытуемых с ПТСР и без, существуют исследования, где таковые различия замечены не были [25-27].

В состоянии покоя миндалина находится под ингибирующим контролем ГАМК, который способствует устойчивости организма к различным физиологическим и экологическим стрессорам. Гиперактивность и гиперчувствительность миндалины, вызванные стрессом, всегда сопровождаются снятием тормозного контроля [28].

Чувствительность и активация миндалины также связаны с активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и повышением уровня циркулирующих глюкокортикоидов. И наоборот, влияние усиленной активации миндалины может быть причиной повышенной активности ГГН-оси [29]. Глюкокортикоиды повышают активность нейронов в базолатеральной миндалине и активируют выработку и высвобождение

кортикотропин-рилизинг-фактора (CRF) в центральном ядре миндалина [30]. Введение кортикостерона в центральное ядро повышает уровень беспокойства у крыс [31].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что острые и хронические стрессоры индуцируют различные формы структурной и функциональной пластичности в миндалине, что в конечном итоге приводит к усилению спиногенеза главных нейронов и длительному увеличению возбудимости основных глутаматергических нейронов базолатеральной миндалины, частично за счет уменьшения ингибирующей передачи сигналов ГАМК [32]. Предполагается, что это изменение баланса между торможением и возбуждением обеспечивает механистическую основу для гиперактивной миндалины, которая, в свою очередь, способствует развитию симптомов ПТСР.

Значительное число обзоров и исследований посвящено нейронной пластичности в миндалевидном теле и гормональной регуляции. Несомненно, исследование пластичности нейронов в миндалине, будь то в контексте гормонов или долговременной потенциации, значительно расширило понимание функции этого региона. В отличие от гиппокампа, мало известно о влиянии стресса на астроциты в миндалине. Но тем не менее некоторые данные убедительно свидетельствуют об участии глиальных функций в пластичности этой структуры. Было обнаружено, что метаболическая активность астроцитов, измеренная в области базолатеральных ядер миндалины, необходима для формирования памяти о страхе. В то же время было обнаружено, что формирование страха может вызвать структурную пластичность в астроцитах, которые уменьшаются в объеме, а затем возвращаются к норме через 24 часа после стрессового воздействия, подтверждая предположение, что уменьшение объема астроцитов способствует формированию памяти о страхе [33].

В одной из работ было показано значительное снижение экспрессии маркеров астроглии GFAP и S100 β в миндалине крыс с индуцированным хроническим стрессом [34]. Вызванное стрессом снижение экспрессии GFAP в астроцитах может быть связано с их перестройкой [35]. Результаты вестерн-блоттинга показали, что подобный сдвиг может быть обусловлен либо уменьшением количества клеток, либо снижением продукции этих белков (GFAP или S100 β) без изменения количества клеток в миндалине. Однако данные иммуногистохимии говорят в пользу уменьшения количества GFAP+ или S100 β + астроцитов, что опосредует появление поведенческих изменений, связанных с хроническим стрессом [34].

Механизмы, участвующие в перестройке астроцитов, возможно, включают астроцитарную смерть, такую как некроз или апоптоз. Апоптоз является четко регулируемым процессом, вызывающим гибель клеток. Сообщалось, что повышенная экспрессия стресс-маркеров (GRP78, CHOP и каспаза 12) активирует апоптоз астроцитов

[36]. Было обнаружено, что хронический стресс может увеличивать экспрессию GRP78, СНОР и каспазы 12. Более того, хронический стресс усиливал апоптоз в миндалине. Упомянутая работа показывает, что воздействие хронического стресса вызывает уменьшение числа астроцитов в миндалине [34].

Таким образом, идея о том, что астроглия в области ядер миндалины играет существенную роль в развитии патологических состояний, в том числе состояния тревожности, находит всё больше подтверждений в результатах научных исследований. Поскольку при тревожных состояниях изменения затрагивают и миндалину, и гиппокамп, большой интерес для понимания механизмов развития этих патологий представляет взаимодействие между этими структурами.

Взаимосвязь между гиппокампом и миндалиной

У людей и приматов миндалевидный ядерный комплекс и область гиппокампа располагаются в передней части медиальной височной доли, миндалина расположена прямо перед гиппокампом. У грызунов и других млекопитающих с менее развитым неокортексом обнаруживается аналогичное сопоставление в каудальной части полушарий головного мозга. У всех исследованных видов связь миндалины с областью гиппокампа очень сложна, включая отношения между дискретными ядрами миндалины с различными слоями гиппокампа/парагиппокампа, которые высоко организованы топографически.

Проекции от ядер миндалины к областям гиппокампа в значительной степени отвечают взаимным проекциям областей гиппокампа на миндалину. Поскольку каждое ядро миндалины получает конвергентные входные сигналы от характерного набора областей сенсорной ассоциации и ядер таламуса, а также имеет набор внутренних связей с другими ядрами комплекса, каждое ядро миндалевидного тела, по-видимому, передает различную информацию своим целям в области гиппокампа [37].

Соответствующие проекции от гиппокампальной формации к миндалине отходят исключительно из СА1 и субикулума. Нет сведений о каких-либо проекциях в миндалину от СА3 или СА2. Более того, входные данные от СА1 и субикулума поступают только из вентральной части субикулума и смежных частей СА1. Эта вентральная часть гиппокампа грызунов, которая соответствует передней части гиппокампа приматов, в основном участвует в реакциях на стресс, эмоциях и аффектах, тогда как дорсальный гиппокамп, который соответствует задней части гиппокампа приматов, выполняет в основном когнитивные функции [38]. Вентральный субикулум имеет широкие проекции на базолатеральные ядра, корковые ядра и передние части медиального ядра миндалины [39].

Зубчатая извилина не получает прямые входные сигналы от миндалины и не имеет прямых проекций на миндалину. Поэтому вся передача информации между этими двумя

структурами является косвенной. Однако тот факт, что инъекции возбуждающих аминокислот в миндалину или электрическая стимуляция её базолатеральных ядер индуцируют экспрессию c-fos в зубчатой извилине гиппокампа, ясно указывает на то, что косвенные пути существуют [40]. Несмотря на то что СА3 и СА2 не дают проекций на миндалину, темпоральные части СА3 и СА2 получают проекции от миндалины.

В соответствии с гипотезой о том, что гиперактивность миндалины лежит в основе тревоги, было показано, что фотоактивация *in vivo* синапсов базолатерального ядра миндалины и вентральной части СА1 гиппокампа значительно усиливает поведение, связанное с тревогой, в то время как фотоингибирование вызывает сильные анксиолитические эффекты. Глутаматергические возбуждающие проекции от базолатерального ядра миндалины до вентральной части СА1 гиппокампа достаточны для опосредования тревоги. Таким образом, вентральная область СА1 является важной анксиогенной нисходящей мишенью для базолатерального ядра миндалины.

Гиперактивная миндалина может быть частью патофизиологического процесса, который вызывает или поддерживает симптомы, подобные ПТСР, например связанные с трудностями в мобилизации областей мозга, ослабляющими реакцию страха. Основываясь на исследованиях на животных, которые показывают, что миндалина регулируется контекстом стимула, связанного со страхом, предположительно посредством проекций из гиппокампа, неправильная обработка информации в гиппокампе при различении безопасного и опасного контекстов могла бы частично объяснить, почему пациенты с ПТСР имеют преувеличенную реакцию на триггеры, связанные с травмой. Хотя степень, при которой такие недостатки в обработке связаны с размером гиппокампа и формой дендритного сплетения, неизвестна, такое посредничество возможно. Также существуют работы, показывающие, что острая электрическая стимуляция миндалины усиливает нейрогенез в гиппокампе [41; 42].

Исследования с использованием различных форм стресса показали, что пирамидные нейроны в гиппокампе подвергаются дендритной атрофии наряду с уменьшением плотности дендритных шипиков. В то же время нейроны в базолатеральном ядре миндалины подвергаются дендритной гипертрофии наряду с увеличением плотности дендритных шипиков [43]. Физиологические и молекулярные измерения синаптической пластичности также демонстрируют контрастные особенности в этих двух областях мозга [44].

Стресс, который вызывает противоположные формы пластичности в нейронах гиппокампа и миндалины, также оказывает дифференцированное воздействие на астроциты в этих двух структурах мозга. Появляется все больше данных об эндокринологических и физиологических изменениях в гиппокампе и миндалине на фоне стресса. Так, повышенные

уровни глюкокортикоидов и глутамата, по-видимому, являются одними из самых ранних изменений, вызванных стрессом, которые являются системными и сходными в обеих областях мозга соответственно [45]. Тем не менее нейрональная пластичность в этих двух областях обнаруживает разные модели, несмотря на то что имеет общие черты своего происхождения. Исследования основных механизмов, приводящих к этим контрастным моделям, сосредоточены в основном на физиологических и биохимических процессах в нейронах.

Астроциты также располагают возможностями для опосредования некоторых начальных реакций на стресс. Например, клеточные эффекты глюкокортикоидов не ограничиваются только нейронами: рецепторы к кортикостерону также экспрессируются на астроцитах в различных областях мозга крыс [46]. Системное введение кортикостерона крысам снижает экспрессию GFAP в астроцитах гиппокампа и коры, что, в свою очередь, влияет на обратный захват глутамата астроцитами [47]. Кроме того, постмортальные исследования ткани мозга пациентов с большим депрессивным расстройством выявили повышенные уровни экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в GFAP+ астроцитах в миндалине [46]. Эти исследования указывают на ключевую роль, которую играет вызванное стрессом повышение уровня кортикостерона в инициировании структурной реорганизации астроцитов и влиянии на механизм обратного захвата глутамата астроцитами. Измененная экспрессия и активность переносчиков глутамата, присутствующих в астроцитах (GLT-1 и GLAST), является ключевым фактором, лежащим в основе патофизиологии некоторых нервных расстройств [48].

Всё большее число исследований обнаруживает наличие двунаправленной связи между нейрональной активностью и структурной пластичностью астроцитов. Быстрые структурные перестройки тонких астроцитарных отростков происходят во время долговременной потенциации в гиппокампе [49]. Покрытие астроцитами синапсов в миндалине также претерпевает резкое снижение при формировании страха [50].

В одном из недавних исследований было показано, что 2-часовой иммобилизационный стресс запускает активацию синтеза белков как в нейронах, так и в астроцитах. Наблюдалось усиление трансляции в нейронах дорсальной области СА3 гиппокампа и базолатеральном ядре миндалины через 1 час после стресса. Обе области продемонстрировали противоположные временные профили белковой экспрессии. Это первоначальное увеличение сохранялось в базолатеральном ядре миндалины до 10 дней после стресса. Напротив, трансляция в нейронах СА3 постепенно снижалась до уровня ниже контрольного через 10 дней. Профили трансляции астроцитов СА3 следовали срокам,

сходным с нейронами, но в базолатеральной миндалине уровень трансляции в астроцитах достиг пика через 1 день и оставался повышенным и через 10 дней [45].

Компоненты нервной ткани гиппокампа и миндалины по-разному реагируют на стресс. Развитие и длительность происходящих изменений, в частности в астроцитах этих структур, также различаются, однако не вызывает сомнений, что гиппокамп и миндалина оказывают влияние друг на друга, участвуя в процессе формирования тревожных расстройств.

Заключение

К настоящему моменту представление о роли астроглии существенно расширилось: астроциты не только поддерживают гомеостаз и обмен веществ в нервной ткани, но и обеспечивают стабильность и модуляцию нейрон-нейронных взаимодействий.

Астроциты специфически изменяют свою морфологию и метаболизм в ответ на повреждения различной этиологии. Эти изменения структурно гетерогенны и различаются по временному профилю и длительности, причем морфологическая пластичность астроглии разнонаправлена в миндалине и гиппокампе. К тому же похоже, что отношения между этими структурами носят взаимовлияющий характер, формируя замкнутый круг. Можно предположить, что атрофия астроцитарных отростков миндалины ведет к гипертрофии отростков нейронов в этой области. Эти изменения с большой долей вероятности могут сказаться на взаимодействии между миндалиной и гиппокампом, вызывая в последнем морфофункциональные изменения клеток нервной ткани.

Изучение основных церебральных структур, задействованных в процессе ангиогенеза, показало, что в миндалине астроглиальные изменения более устойчивы, чем в гиппокампе, что может обуславливать её особую роль в патогенезе и поддержании тревоги. Кажется полезным понимание первичной мишени для размыкания этой цепи, что может подтолкнуть к развитию новых препаратов для эффективного купирования тревожных расстройств.

Список литературы

1. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*. 2010. vol. 119. no 1. P. 7-35. DOI: 10.1007/s00401-009-0619-8.
2. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C., Nouri N., Zhou L., Giffard R.G., Barres B.A. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *Journal of neuroscience*. 2012. vol. 32. no 18. P. 6391-6410. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012.

3. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E., Bennett F.C., Bohlen C.J., Schirmer L., Bennett M.L., Münch A.E., Chung W.S., Peterson T.C., Wilton D.K., Frouin A., Napier B.A., Panicker N., Kumar M., Buckwalter M.S., Rowitch D.H., Dawson V.L., Dawson T.M., Stevens B., Barres B.A. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017. vol. 541. no 7638. P. 481-487. DOI: 10.1038/nature21029.
4. Hayakawa K., Pham L.D., Arai K., Lo E.H. Reactive astrocytes promote adhesive interactions between brain endothelium and endothelial progenitor cells via HMGB1 and beta-2 integrin signaling. *Stem cell research*. 2014. vol. 12. no 2. P. 531-538. DOI: 10.1016/j.scr.2013.12.008.
5. Lapiz-Bluhm M.D., Peterson A.L. Neurobehavioral mechanisms of traumatic stress in post-traumatic stress disorder. *Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders. Curr Topics Behav Neurosci*. 2014. vol. 18. P. 161-190. DOI: 10.1007/7854_2014_307.
6. Rozovsky I., Laping N.J., Krohn K., Teter B., O'Callaghan J.P., Finch C.E. Transcriptional regulation of glial fibrillary acidic protein by corticosterone in rat astrocytes in vitro is influenced by the duration of time in culture and by astrocyte-neuron interactions. *Endocrinology*. 1995. vol. 136. no 5. P. 2066-2073. DOI: 10.1210/endo.136.5.7720656.
7. Bender C.L., Calfa G.D., Molina V.A. Astrocyte plasticity induced by emotional stress: A new partner in psychiatric physiopathology? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016. vol. 65. P. 68-77. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.005.
8. Van Landeghem F.K.H., Weiss T., Oehmichen M., von Deimling A. Decreased expression of glutamate transporters in astrocytes after human traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2006. vol. 23. no 10. P. 1518-1528. DOI: 10.1089/neu.2006.23.1518.
9. Steiner J., Bernstein H.G., Biela H., Berndt A., Brisch R., Mawrin C., Keilhoff G., Bogerts B. Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC neuroscience*. 2007. vol. 8. no 2. P. 1-10. DOI: 10.1186/1471-2202-8-2.
10. Cahoy J.D., Emery B., Kaushal A., Foo L.C., Zamanian J.L., Christopherson K.S., Xing Y., Lubischer J.L., Krieg P.A., Krupenko S.A., Thompson W.J., Barres B.A. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function. *Journal of Neuroscience*. 2008. vol. 28. no 1. P. 264-278. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4178-07.2008.
11. Gonçalves J.T., Schafer S.T., Gage F.H. Adult Neurogenesis in the Hippocampus: From Stem Cells to Behavior. *Cell*. 2016. vol. 167. no 4. P. 897–914. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.021.
12. Altman J., Bayer S.A. Mosaic organization of the hippocampal neuroepithelium and the multiple germinal sources of dentate granule cells. *Journal of Comparative Neurology*. 1990. vol. 301. no 3. P. 325-342. DOI: 10.1002/cne.903010302.

13. Gray J.D., Rubin T.G., Hunter R.G., McEwen B.S. Hippocampal gene expression changes underlying stress sensitization and recovery. *Molecular psychiatry*. 2014. vol. 19. no 11. P. 1171-1178. DOI: 10.1038/mp.2013.175.
14. Kassem M.S., Lagopoulos J., Stait-Gardner T., Price W.S., Chohan T.W., Arnold J.C., Hatton S.N., Bennett M.R. Stress-induced grey matter loss determined by MRI is primarily due to loss of dendrites and their synapses. *Molecular neurobiology*. 2013. vol. 47. no 2. P. 645-661. DOI: 10.1007/s12035-012-8365-7.
15. Araya-Callís C., Hiemke C., Abumaria N., Flugge G. Chronic psychosocial stress and citalopram modulate the expression of the glial proteins GFAP and NDRG2 in the hippocampus. *Psychopharmacology*. 2012. vol. 224. no 1. P. 209-222. DOI: 10.1007/s00213-012-2741-x.
16. Banasr M., Duman R.S. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2007. vol. 6. no 5. P. 311-320. DOI: 10.2174/187152707783220929.
17. Han F, Xiao B, Wen L. Loss of glial cells of the hippocampus in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurochemical research*. 2015. vol. 40. no 5. P. 942-951. DOI: 10.1007/s11064-015-1549-6.
18. Xia L., Zhai M., Wang L., Miao D., Zhu X., Wang W. FGF2 blocks PTSD symptoms via an astrocyte-based mechanism. *Behavioural brain research*. 2013. vol. 256. P. 472-480. DOI: org/10.1016/j.bbr.2013.08.048.
19. Duvarci S., Pare D. Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*. 2014. vol. 82. no 5. P.966-980. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.04.042.
20. Truitt W.A., Johnson P.L., Dietrich A.D., Fitz S.D., Shekhar A. Anxiety-like behavior is modulated by a discrete subpopulation of interneurons in the basolateral amygdala. *Neuroscience*. 2009. vol. 160. no 2. P. 284-94. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.01.083.
21. Flores-Gracia C., Nuche-Bricaire A., Crespo-Ramírez M., Miledi R., Fuxe K., de la Mora M. P. GABA (A) rho receptor mechanisms in the rat amygdala and its role in the modulation of fear and anxiety. *Psychopharmacology*. 2010. vol. 212. no 4. P. 475-484. DOI: 10.1007/s00213-010-1973-x.
22. Yang. R.J., Mozhui K., Karlsson R.M., Cameron H.A., Williams R.W., Holmes A. Variation in mouse basolateral amygdala volume is associated with differences in stress reactivity and fear learning. *Neuropsychopharmacology*. 2008. vol. 33. no 11. P. 2595-2604. DOI: 10.1038/sj.npp.1301665.

23. Karl A., Schaefer M., Malta L.S., Dorfel D., Rohleder N., Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 2006. vol. 30. no 7. P. 1004-1031. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.03.004.
24. Liberzon I., Taylor S.F., Amdur R., Jung T.D., Chamberlain K.R., Minoshima S., Koeppe R.A., Fig L.M. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biological psychiatry*. 1999. vol. 45. no 7. P. 817-826. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00246-7.
25. Clark C.R., McFarlane A.C., Morris P., Weber D.L., Sonkkilla C., Shaw M., Marcina J., Tonchon-Danguy H.J., Egan G.F. Cerebral function in posttraumatic stress disorder during verbal working memory updating: a positron emission tomography study. *Biological psychiatry*. 2002. vol. 53. no 6. P. 474-481. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01505-6.
26. Ganzel B.L., Kim P., Glover G.H., Temple E. Resilience after 9/11: multimodal neuroimaging evidence for stress-related change in the healthy adult brain. *NeuroImage*. 2008. vol. 40. no 2. P. 788-795. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.010.
27. Shin L.M., Whalen P.J., Pitman R.K., Bush G., Macklin M.L., Lasko N.B., Orr S.P., McInerney S., Rauch S.L. An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2001. vol. 50. no 12. P. 932-942. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01215-X.
28. Skórzewska A., Lehner M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Krząścik P., Płaźnik A. GABAergic control of the activity of the central nucleus of the amygdala in low- and high-anxiety rats. *Neuropharmacology*. 2015. vol. 99. P. 566-576. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.039.
29. Duvarci S., Pare D. Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *Journal of Neuroscience*. 2007. vol. 27. no 16. P. 4482-4491. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0680-07.2007.
30. Merali Z., Anisman H., James J.S., Kent P., Schulkin J. Effects of corticosterone on corticotrophin-releasing hormone and gastrin-releasing peptide release in response to an aversive stimulus in two regions of the forebrain (central nucleus of the amygdala and prefrontal cortex). *European Journal of Neuroscience*. 2008. vol. 28. no 1. P. 165-172. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06281.x.
31. Van Stegeren A.H., Wolf O.T., Everaerd W., Scheltens P., Barkhof F., Rombouts S.A. Endogenous cortisol levels interacts with noradrenergic activation in the human amygdala. *Neurobiology of learning and memory*. 2007. vol. 87. no 1. P. 57-66. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.05.008.
32. Roozendaal B., McEwen B.S., Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009. vol. 10. no 6. P. 423-433. DOI: 10.1038/nrn2651.

33. Liao Z., Tao Y., Guo X., Cheng D., Wang F., Liu X., Ma L. Fear Conditioning Downregulates Rac1 Activity in the Basolateral Amygdala Astrocytes to Facilitate the Formation of Fear Memory. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017. vol. 10. P. 1-13. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00396.
34. Dong L., Wang S., Li Y., Zhao Z., Shen Y., Liu L., Xu G., Ma C., Li S., Zhang X., Cong B. RU486 Reverses Emotional Disorders by Influencing Astrocytes and Endoplasmic Reticulum Stress in Chronic Restraint Stress Challenged Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017. vol. 42. no 3. P. 1098-1108. DOI: 10.1159/000478764.
35. Tynan R.J., Beynon S.B., Hinwood M., Johnson S.J., Nilsson M., Woods J.J., Walker F.R. Chronic stress-induced disruption of the astrocyte network is driven by structural atrophy and not loss of astrocytes. *Acta neuropathologica*. 2013. vol. 126. no 1. P. 75-91. DOI: 10.1007/s00401-013-1102-0.
36. Fulda S., Gorman A.M., Hori O., Samali A. Cellular stress responses: cell survival and cell death. *International journal of cell biology*. 2010. vol. 2010. P. 1-23. DOI: 10.1155/2010/214074.
37. McDonald A.J., Mott D.D. Functional Neuroanatomy of Amygdalohippocampal Interconnections and Their Role in Learning and Memory. *Journal of neuroscience research*. 2017. vol. 95. no 3. P. 797-820. DOI: 10.1002/jnr.23709.
38. Strange B.A., Witter M.P., Lein E.S., Moser E.I. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nature Reviews Neuroscience*. 2014. vol. 10. no 10. P. 655-69. DOI: 10.1038/nrn3785.
39. Tang H., Wu G.S., Xie J., He X., Deng K., Wang H., Luo H. R. Brain-wide map of projections from mice ventral subiculum. *Neuroscience Letters*. 2016. Vol. 629. no 26. P. 171-179. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.07.014.
40. Yang Y., Wang J.Z. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Frontiers in neural circuits*. 2017. vol. 11. no 86. P. 1-8. DOI: 10.3389/fncir.2017.00086.
41. Fournier N.M., Andersen D.R., Botterill J.J., Sterner E.Y., Lussier A.L., Caruncho H.J., Kalynchuk L.E. The effect of amygdala kindling on hippocampal neurogenesis coincides with decreased reelin and DISC1 expression in the adult dentate gyrus. *Hippocampus*. 2010. vol. 20. no 5. P. 659-671. DOI: 10.1002/hipo.20653.
42. Zhong Q., Ren B.X., Tang F.R. Neurogenesis in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2016. vol. 16. no 2. P. 1-9. DOI: 10.1007/s11910-015-0616-3.
43. Zhang J.Y., Liu T.H., He Y., Pan H.Q., Zhang W.H., Yin X.P., Yuan T.F. Chronic stress remodels synapses in an amygdala circuit-specific manner. *Biological psychiatry*. 2019. vol. 85. no 3. P. 189-201. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.06.019.

44. Chattarji S., Tomar A., Suvrathan A., Ghosh S., Rahman M.M. Neighborhood matters: divergent patterns of stress-induced plasticity across the brain. *Nature neuroscience*. 2015. vol. 18. no 10. P. 1364-1375. DOI: 10.1038/nn.4115.
45. Madan J.S., Gupta K., Chattarji S., Bhattacharya A. Hippocampal and amygdalar cell-specific translation is similar soon after stress but diverge over time. *Hippocampus*. 2018. vol. 28. no 6. P. 441-452. DOI: 10.1002/hipo.22845.
46. Wang Q., Verweij E.W., Krugers H.J., Joels M., Swaab D.F., Lucassen P.J. Distribution of the glucocorticoid receptor in the human amygdala; changes in mood disorder patients. *Brain Structure and Function*. 2014. vol. 219. no 5. P. 1615-1626. DOI: 10.1007/s00429-013-0589-4.
47. Naskar S., Chattarji S. Stress elicits contrasting effects on the structure and number of astrocytes in the amygdala versus hippocampus. *eNeuro*. 2019. vol. 6. no 1. P. 1-14. DOI: 10.1523/ENEURO.0338-18.2019.
48. Anderson C.M., Swanson R.A. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia*. 2000. vol. 32. no 1. P. 1-14. DOI: 10.1002/1098-1136(200010)32:1<1::AID-GLIA10>3.0.CO;2-W.
49. Perez-Alvarez A., Navarrete M., Covelo A., Martin E.D., Araque A. Structural and functional plasticity of astrocyte processes and dendritic spine interactions. *Journal of Neuroscience*. 2014. no 34. vol. 38. P. 12738-12744. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2401-14.2014.
50. Ostroff L.E., Manzur M.K., Cain C.K., Ledoux J.E. Synapses lacking astrocyte appear in the amygdala during consolidation of Pavlovian threat conditioning. *Journal of Comparative Neurology*. 2014. vol. 522. no 9. P. 2152-2163. DOI: 10.1002/cne.23523.