

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА И АНТИГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: ГИППОКАМП КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ

© 2024 г. Н. В. Гуляева^{1,2}

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьевой Департамента
здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

E-mail: nata_gul@ihna.ru

Поступила в редакцию 26.05.2024 г.

После доработки 12.06.2024 г.

Принята к публикации 13.06.2024 г.

Патофизиология многих аффективных расстройств тесно связана с аномальной реакцией на стресс в результате дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и избыточным выбросом кортизола. Гиппокамп, ключевая структура лимбической системы, отвечающая как за когнитивную, так и за эмоциональную сферы, избирательно уязвим к избытку глюкокортикоидов (ГК), вызывающих нейровоспаление и нейродегенерацию. АнтиГК терапия психических заболеваний, в частности, депрессивных расстройств, может стать полезным дополнительным методом лечения. Среди прочих подходов весьма перспективным считается воздействие на глюкокортикоидные рецепторы, плотность которых высока в гиппокампе. Однако несмотря на то, что доклинические данные достаточно убедительно подтверждают концепцию антиГК терапии заболеваний, ассоциированных со стрессом, клинические исследования все еще находятся на стадии доказательства концепции. Примечательно, что хронический избыток ГК ассоциируется не только с аффективными заболеваниями, но и со снижением когнитивных способностей, метаболическими нарушениями, диабетом. Потенциально антиГК терапия (модифицирующая ГГНО) может облегчить аффективные симптомы, когнитивные нарушения, глюкокортикоидную и инсулиновую резистентность, а также побочные эффекты обычных лекарств за счет позитивного влияния на гиппокамп, предотвращая его дисфункцию, нейродегенерацию, нейровоспаление и нарушение нейрогенеза. Поскольку ассоциированная со стрессом/избытком ГК, опосредованная нейровоспалением патология лимбической системы и, в частности, гиппокампа является общим признаком, характерным для многих заболеваний мозга, концепция антиГК терапии может быть развита, проверена и подтверждена на широком спектре церебральных патологий.

Ключевые слова: психические заболевания, гиппокамп, стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, кортизол, депрессия, глюкокортикоиды, антиглюкокортикоидная терапия, глюкокортикоидный рецептор, мифепристон

СОКРАЩЕНИЯ

АКТГ	адренокортикотропный гормон
антиГК	антиглюкокортикоидный
БДР	большое депрессивное расстройство
ГК	глюкокортикоид(ы)
ГР	глюкокортикоидный рецептор
ДРЛ	депрессия, резистентная к лечению
КРГ	кортикотропин-рилизинг-гормон
МР	минералокортикоидный рецептор
DHEA(S)	дигидроэпиандростерон(сульфат)
МГ	мифепристон

ВВЕДЕНИЕ

Как справедливо отметили McEwen и Akil [1], биология стресса – один из наиболее изученных разделов нейронауки, связанный с исследованием аффективных состояний, и идеальная область для решения проблем патофизиологии многих заболеваний, связанных с мозгом. Гиппокамп – структура мозга, необходимая как для реализации эпизодической и декларативной памяти, так и для эмоций, находится на перекрестке реакций организма на стрессовые ситуации. Гиппокамп избирательно уязвим к различным неблагоприятным внешним и внутренним факторам, а дисфункция и атрофия гиппокампа отмечаются в процессе старения и при различных психических и неврологических расстройствах, включая депрессию, шизофрению, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, эпилепсию, травмы мозга, когнитивное снижение (например, болезнь Альцгеймера) [2, 3]. Множество исследований свидетельствует о том, что глюкокортикоиды (ГК), исполнительные гормоны связанной со стрессом гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), являются ключевым фактором, координирующим пластичность гиппокампа и поведение. Тем не менее, многие детали механизмов, связанных с дисфункцией ГГНО при развитии аффективных расстройств, до сих пор остаются неясными, а способы противодействия и смягчения нарушений сигнализации ГК широко не используются в клинике из-за противоречивости имеющихся данных. Целью настоящего обзора является обновление и критическая оценка существующих данных, касающихся избыточной секреции кортизола при аффективных расстройствах, его участия в патогенезе болезни и возможностей антиглюкокортикоидной (антиГК) терапии.

1. СТРЕСС, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ГИППОКАМП

Нормальное функционирование основной нейрогуморальной адаптивной системы организма, эндокринной системы реагирования на стресс, ГГНО заключается в осуществлении выброса ГК (кортизола или кортикостерона) из надпочечников как в соответствии с циркадианным циклом, так и при эпизодической стресс-индуцированной секреции. Выброс ГК из надпочечников, циркадианный и в результате стресса, поддерживает жизнестойкость (способность справляться с угрозами, невзгодами и травмами), являясь необходимым условием гомеостаза организма и адаптации к стрессогенным факторам [4]. Эффекты ГК, клеточно-специфические и контекст-зависимые, форми-

руют ответ индивида на изменение окружающей среды. Специфические рецепторы ГК имеются практически во всех клетках мозга и периферии, что позволяет регулировать метаболические, сердечно-сосудистые, иммунные, нейроэндокринные процессы, а также поведенческую активность. Циркадианное и вызванное острым стрессом повышение уровня ГК – необходимые адаптивные изменения, лежащие в основе выживания нейронов гиппокампа и формирования памяти. В дополнение к доказанному иммуносупрессивному действию ГК, циркадианные повышения ГК потенцируют острые защитные реакции, стимулируя иммунные реакции [5].

У взрослых млекопитающих и человека ГК способствуют устойчивости, в частности, контролируя и координируя основные механизмы нейропластичности гиппокампа, включая глутаматергическую нейротрансмиссию, нейровоспаление, нейротрофические факторы, нейрогенез, функционирование микроглии и астроцитов и т.д. [6, 7]. ГК изменяют нейронную активность, действуя через два специфических типа рецепторов – высокоаффинные минералокортикоидные (МР) и низкоаффинные глюкокортикоидные рецепторы (ГР). И МР, и ГР регулируют транскрипцию генов (действуют как транскрипционные факторы) и могут быстро действовать негеномно, усиливая или подавляя нейронную активность [8–10]. Негеномные быстрые эффекты реализуются за счет активации мембранного пула МР и ГР, в результате которой в течение секунд за счет трансдукции сигналов через эти рецепторы изменяются свойства мембран нейронов. При этом индуцируются изменения свойств синапсов, а также проведения возбуждения. В результате ГК регулируют клеточные функции в различных временных масштабах, от секунд до часов и дней, задействуя мембранные и цитозольные ГР и МР.

По меткому выражению de Kloet [10], функциональный профиль бинарной системы кортикостероидных рецепторов мозга – «посреднический, многозадачный, координирующий, интегрирующий». МР и ГР действуют в скоординированно с нейротрансмиттерными и нейропептидными сигналами, модулируя стрессовые реакции. Баланс сигналов, опосредованных МР и ГР в определенных областях мозга, в основном в лимбической системе, жизненно важен для активности нейронов, стресс-реакции, адаптации и широкого поведенческого программирования. Эта сбалансированная функция МР и ГР может быть изменена эпигенетически, например, в результате травмирующих (ранних) событий в жизни и повторного воздействия стрессоров, а также при наличии предрасполагающих генетических вариантов, влияющих на сигнальные пути этих рецепторов [10]. Нарушенный баланс МР/ГР делает нервную ткань уязвимой к повреждениям; такие повреждения могут негативно влиять на реакцию на стресс и повышать риск развития психопатологии. Считается, что активация МР поддерживает процессы, способствующие выживанию, а чрезмерная активация ГР способствует нейродегенерации, в то время как продолжающаяся совместная активация МР и ГР во время хронического стресса приводит к менее серьезным негативным последствиям [11].

Хотя ГР экспрессируются в каждой клетке нервной системы, уровень их экспрессии варьирует, что позволяет предположить, что различные типы клеток по-разному реагируют на активацию ГР. Стресс/избыток ГК вызывают специфические для каждого типа клеток изменения пластичности в нейронах, Шванновских клетках, микроглии, олигодендроцитах и астроцитах. Пластичность, индуцированная стрессом, может стать дезадаптивной и способствовать развитию нейропсихических расстройств [12]. Механизмы, влияющие на сигнализацию через ГР, многочисленны, и их изучение является одной из горячих точек в трансляционной нейронауке, поскольку нарушение работы ГР может быть существенным звеном в патогенезе практически всех заболеваний мозга. Одним из примеров таких механизмов является фосфорилирование ГР при сигнале BDNF в нейронах мезолимбической (вознаграждение) и кортиколимбической (эмоции) нейронных сетей, лежащих в основе развития дезадаптаций к стрессу [13].

Активность ГГНО регулируется ГК по принципу обратной связи. Отрицательная обратная связь ГК включает в себя различные механизмы, направленные на ограниче-

ние активации ГГНО для предотвращения пагубных последствий избытка ГК. Высвобождение большого количества ГК жестко регулируется сложной нейронной цепью, контролирующей секрецию гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и вазопрессина, и таким образом регулирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ) гипофиза (рис. 1). Механизмы быстрой обратной связи включают негеномные действия ГК через МР и ГР, опосредующие мгновенное торможение выброса гипоталамического КРГ и гипофизарного АКТГ, а долгосрочные механизмы опосредуются геномными действиями через ГР и включают модуляцию лимбических нейронных цепей и периферических метаболических процессов [5, 8]. ГР через геномные и негеномные механизмы регулируют функцию гипоталамических «стрессовых» нейронов посредством изменения синаптической пластичности, «настройки» внутренней возбудимости и модуляции выработки нейропептидов [14].

2. ДИСФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ И ПСИХИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ. ОБОСНОВАНИЕ РАЗРАБОТКИ АНТИГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Клетки мозга постоянно подвергаются воздействию ГК, что в нормальных условиях является ключевым условием полноценного стрессового ответа. Однако хронически повышенные уровни ГК, приводящие к устойчивому избытку ГК, оказывают негативное влияние на мозг, в частности, на гиппокамп, где избыток ГК нарушает синаптическую пластичность, вызывая повреждение нейронов, атрофию дендритов, снижение гиппокампального нейрогенеза, гиперглутаматергические состояния и ослабление экспрессии и сигнализации нейротрофического фактора мозга BDNF [7, 16, 18]. С этой точки зрения хронический гиперкортицизм у пациентов с синдромом Кушинга может рассматриваться как экстремальная человеческая модель для изучения влияния избытка кортизола на мозг. При синдроме Кушинга гиперсекреция кортизола ассоциирована с высокой частотой депрессии и тревожности, ухудшением памяти [19]. У таких пациентов наблюдается повреждение гиппокампа (в т. ч. его атрофия), причем функциональные нарушения предшествуют структурным аномалиям (выявляемым методами нейровизуализации), а нормализация уровня кортизола останавливает прогрессирование дисфункции гиппокампа [20].

Известно, что у людей, переживших критическое заболевание, значительно повышен риск развития долгосрочных когнитивных нарушений и психических расстройств [21]. Критическое заболевание сопровождается острым повышением уровня кортизола в крови, который обычно возвращается к норме после выздоровления, однако иногда происходит длительная дисрегуляция ГГНО. Избыток ГК может вызывать долгосрочные изменения адаптивной нейропластичности гиппокампа и префронтальной коры на всех уровнях, от структурной и клеточной пластичности до нейронных сетей. Предполагается, что этот механизм способствует нарушениям аффективной сферы, лежащим в основе психических расстройств [22].

Важно отметить, что у пациентов с нервно-психическими расстройствами (например, расстройствами настроения и шизофренией) наблюдаются все ключевые признаки воспаления, включая повышенный уровень циркулирующих индукторов воспаления, активированных сенсоров и медиаторов воспаления, мишенями которых являются все ткани организма [23]. С точки зрения реакции на стресс, воспаление можно рассматривать как тип аллостатической нагрузки, вовлекающей иммунную, эндокринную и нервную системы [24]. Провоспалительные цитокины модулируют настроение, поведение и когнитивные функции, вызывая нейровоспаление, в частности в гиппокампе и других отдельных лимбических структурах. Нейровоспаление вовлечено в патофизиологию стресс-ассоциированных заболеваний настроения (например,

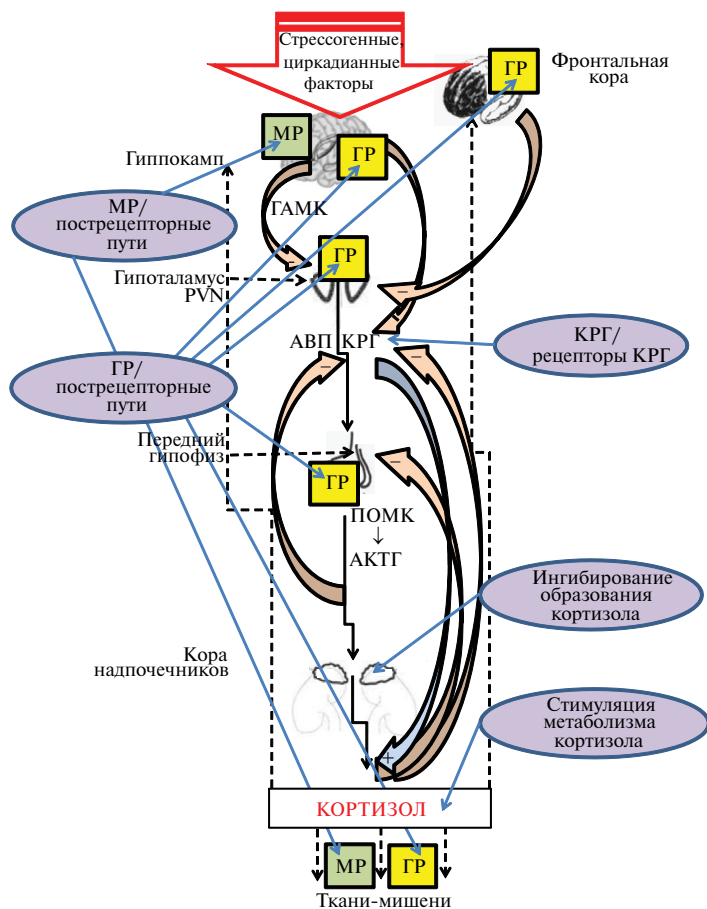


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО) и потенциальные мишени антиглюкокортикоидной терапии [4, 5, 8, 15–17]. Схематическое изображение показывает каскадную природу оси ГГНО, основной нейроэндокринной оси, лежащей в основе стрессового ответа. Ключевые события этого каскада включают: высвобождение секреторного кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и аргинин-вазопрессина (АВП) из медиального парвоцеллюлярного паравентрикулярного ядра (PVN) гипоталамуса в портальную циркуляцию гипофиза; расщепление проопиомеланокортина (ПОМК) до адренокортикотропного гормона (АКТГ) и выброс АКТГ в системную циркуляцию; синтез глюкокортикоидов (ГК) (кортизола у человека или кортикостерона у других видов, включая грызунов) в коре надпочечников и их выброс в системную циркуляцию; связывание глюкокортикоидов (ГК) с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) и минералокортикоидными рецепторами (МР) в центральных и периферических тканях-мишенях, включая мозг, после прохождения через гематоэнцефалический барьер, и тем самым осуществление клеточных эффектов ГК. ГР экспрессируются в большинстве структур и областей мозга, связанных с ГГНО, в то время как лимбические структуры, в первую очередь гиппокамп, содержат также МР. Многоуровневые петли обратной связи от гипоталамуса, гипофиза, надпочечников, а также сигналы от гиппокампа и фронтальной коры способствуют регуляции ГГНО, в частности, настраивая циркадианные изменения циркулирующих уровней ГК и снижая их после окончания действия стрессора. Возбуждающий гиппокампальный выход обеспечивает тормозной ГАМКергический вход в PVN, а гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) подавляет секрецию гормонов гипоталамуса. Циркулирующие ГК подавляют секрецию КРГ из гипоталамуса и секрецию АКТГ из гипофиза, а циркулирующий АКТГ также подавляет гипоталамическую секрецию КРГ. Подробное описание потенциальных мишеней антиглюкокортикоидной терапии см. в разделе 2.

большого депрессивного расстройства, БДР) вследствие повышения уровня провоспалительных цитокинов в тканях мозга, активации нейроэндокринных реакций, в частности, ГГНО, повышения устойчивости к ГК, развития эксайтотоксичности, снижения уровня моноаминов в мозге (в частности, влияния на обмен серотонина), влияния на нейрогенез и, таким образом, нарушения всех уровней нейропластичности [7]. Нейровоспаление способствует невосприимчивости к существующим методам лечения, при этом ответ на традиционные антидепрессанты связан со снижением уровня воспалительных биомаркеров, а резистентность к лечению – с усилением воспаления [25]. Как цитокины, так и ГК могут оказывать провоспалительное действие в мозге [26]. Хотя ГК, хорошо известные как противовоспалительные препараты, могут быть нейротективными во время болезни, они также могут усугублять связанное с воспалением повреждение нейронов, а постоянное повышение уровня ГК увеличивает риск развития нейропсихиатрических расстройств. Была предложена гипотеза, описывающая, как в гиппокампе противовоспалительные эффекты ГК могут трансформироваться в провоспалительные [27], однако механизмы такой функциональной трансформации остаются неясными.

В ряде экспериментальных исследований было показано, что лечение соединениями, обладающими антиГК свойствами, может улучшить клеточные эффекты хронического стресса и, таким образом, стать потенциально важным подходом к терапии расстройств, связанных со стрессом [28]. Теоретически, потенциальные мишени для антиГК могут быть представлены на нескольких уровнях: а) гипоталамический уровень: воздействие на КРГ и рецепторы КРГ; б) гипофизарный уровень: воздействие на выработку АКТГ; в) надпочечниковый уровень: воздействие на метаболизм кортизола в надпочечниках; г) рецепторный уровень: воздействие на ГР, МР и соответствующие пострецепторные пути передачи сигнала; д) воздействие на метаболизм кортизола вне надпочечников (рис. 1). Поскольку лимбическая система, контролирующая ГГНО, входит в число тканей-мишеней кортизола, таргетное воздействие на МР и ГР гиппокампа, фронтальной коры и миндалины формирует дополнительный, надгипоталамический уровень регуляции ГГНО.

Согласно имеющимся данным, наиболее перспективные результаты доклинических и/или клинических исследований включают: эффекты антагонистов ГР; экстрагипоталамическое действие КРГ с помощью антагонистов рецепторов КРГ; подавление продукции кортизола в надпочечниках путем блокирования стероид-11-гидроксилазы, превращающей 11-дезоксикортизол в кортизол с помощью метирапона; снижение активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 (кортизоноредуктазы) с помощью специфических ингибиторов [17].

3. КАКОЙ УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА ЯВЛЯЕТСЯ ПОВЫШЕННЫМ? НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Нарушения регуляции ГГНО и высокий уровень кортизола в крови ассоциированы с различными аффективными расстройствами, а также с нейродегенеративными заболеваниями, эпилепсией и рядом других болезней мозга. Однако обоснованность оценки кортизола как биологического показателя, полезного для лечения заболеваний эмоциональной сферы, до сих пор обсуждается. Это может быть связано с существенными индивидуальными различиями уровня кортизола в норме.

Цель следующих рассуждений – обратить внимание на некоторую неоднозначность определения «высокий уровень кортизола». Нормальные значения кортизола для образца крови, взятого в 8 ч утра, составляют от 5 до 25 мкг/дл или от 140 до 690 нмоль/л [29]. Иными словами, минимальный и максимальный уровни кортизола *в норме* могут различаться в пять раз! Нормальные значения зависят от времени суток, кли-

нического контекста и могут незначительно отличаться в разных лабораториях, однако в любом случае очевидно, что «нормальный» уровень кортизола может значительно различаться у разных людей безотносительно циркадианных изменений. Это может быть менее важно в исследованиях, сравнивающих различные когорты пациентов, попадающих в нормальный интервал уровня кортизола в крови, хотя вариабельность уровня кортизола внутри группы может создать проблему, и поэтому для корректного статистического анализа необходимы более представительные группы. Альтернативой может стать выделение в рамках одной когорты пациентов групп с более высоким или более низким уровнем кортизола в биоматериале и сравнение подгрупп, как это было сделано, например, в исследованиях, изучающих участие кортизола в последствиях очагового повреждения мозга [30–32].

Однако, как только мы переходим от когорт к отдельным пациентам, не имевшим ранее истории измерения уровня кортизола, мы сталкиваемся с трудной проблемой оценки персональной нормы кортизола. Действительно, это важный вопрос, связанный с темой данного обзора, поскольку при аффективных расстройствах эффективность антиГК терапии может быть связана с исходным уровнем кортизола [33]. Недостаточный учет этого фактора может быть одной из основных причин несоответствия результатов эффективности антиГК терапии, о которых сообщают разные группы исследователей.

4. АНТАГОНИЗМ ГР

Считается, что антагонизм ГР имеет значительную терапевтическую ценность при психопатологиях, связанных со стрессом. Существует ряд доклинических доказательств того, что антагонисты ГР предотвращают провоспалительные эффекты, вызванные избыточным действием ГР [9]. Однако было показано, что блокада всех ГР-зависимых процессов в мозге может привести к неблагоприятным последствиям, таким как повышение уровня эндогенного кортизола [34], что неудивительно, учитывая важную роль ГР в балансировании стрессовой реакции.

4.1. Мифепристон (RU486) как прототип антагониста ГР

Хотя в качестве антиГР терапии как в экспериментальных, так и в клинических условиях использовали целый ряд веществ с различными механизмами действия (рис. 1), большинство опубликованных данных относится к мифепристону (RU486, 11-[4-(диметиламино) фенил]-17-гидрокси-17-[1-пропинил]-[11,17]-эстра-4,9-диен-3-он). Мифепристон (MIF), в клинике используемый в основном для прерывания беременности, является синтетическим перорально активным стероидом с мощной антиГК, антипрогестагенной и слабой антианδροгенной активностью и действует как конкурентный антагонист рецепторов прогестерона в присутствии прогестерона и как частичный агонист в отсутствие прогестерона [35]. MIF в более высоких дозах, чем требуется для антагонизма с прогестероном, демонстрирует в 18 раз более высокое сродство к ГР, чем кортизол.

В экспериментах MIF подавлял перегрузку ГК в разных животных моделях болезни ЦНС, от различных патологий, вызванных стрессом, до диабета, алкогольной абстиненции и болезни Альцгеймера. Атрофия гиппокампа и нарушение его функции, вызванные однократным травматическим опытом, хроническим стрессом, неблагоприятными условиями в раннем онтогенезе или экзогенным кортикостероном, быстро восстанавливались при кратковременном приеме MIF. Этот поразительный эффект смешанного антагониста прогестерона/ГК имитируется более специфическими антиглюкокортикоидными препаратами, такими как CORT 108297, Dazucorilant или CORT 113176. MIF и родственные антагонисты ГР быстро обращают нейродегенера-

цию и чрезмерную активацию нейронов, восстанавливают нейрогенез в гиппокампе и смягчают когнитивные нарушения [35, 36]. В гиппокампе грызунов MIF и родственные ему более селективные антагонисты ГР могут быстро снижать маркеры провоспалительной активности, эксайтотоксичности, нормализовать активацию нейронов и предотвращать проявление структурных особенностей атрофии гиппокампа [36]. Согласно проведенному недавно анализу, MIF способен «перезагружать» активность стрессовой системы в результате антагонизма ГР. MIF предотвращает повреждающие эффекты высоких концентраций ГК в результате гиперактивации ГР; продолжающегося реципрокного подавления активности ГГНО; действия MIF как агониста в промоторе транскрипции клеточного и контекст-зависимого привлечения коактиваторов и корепрессоров в «стрессорные сети» мозга; усиления активации МР мозга и модификации баланса МР: ГР [37]. ГР, на которые нацелен MIF, расположены в элементах ГГНО, но, по-видимому, также и в лимбико-фронтотерминальных и мезокортикальных дофаминергических сетях, вовлеченных в регуляцию настроения, тревоги, вознаграждения и мотивации.

Влияние MIF на ГГНО зависит от дозы, пути и частоты введения (имеющиеся данные обобщены в работах [9, 37]). По сравнению с экспериментальными животными, у людей биодоступность MIF выше, поскольку он циркулирует в связанной с гликопротеином $\alpha 1$ форме и, следовательно, имеет более длительный период полураспада, чем у грызунов, у которых такой связывающий белок отсутствует. Несмотря на проблемы со специфичностью, MIF оказался клинически эффективным в лечении патологических состояний, характеризующихся гиперкортизолемией. В последние десятилетия активно изучаются возможности применения MIF в медицине для лечения синдрома Кушинга и большой психотической депрессии [38]. MIF является эффективным препаратом для лечения эндогенного синдрома Кушинга любой этиологии, а при психических заболеваниях действие MIF распространяется не только на аффективные симптомы. MIF (Korlym®), рекомендованный для лечения гипергликемии у пациентов с синдромом Кушинга, вызывает значительное улучшение метаболизма, уменьшает депрессивные симптомы, улучшает когнитивные способности и повышает качество жизни [39]. Лечение MIF оказалось эффективным и хорошо переносимым при лечении психоза при психотической большой депрессии [40]. Однако следует отметить, что данные о действии MIF при психических заболеваниях остаются противоречивыми, по крайней мере отчасти из-за его неспецифичности в отношении антиГР механизмов.

4.2. Разработка антагонистов ГР

Хотя клиническое применение имеющихся в настоящее время антиГК препаратов остается ограниченным из-за их низкой специфичности и некоторых неблагоприятных побочных эффектов, разработка препаратов, специфически нацеленных на ГР, может привести к инновационным стратегиям в лечении аффективных расстройств.

Непредсказуемо – селективные модуляторы ГР оказались лигандами, которые могут действовать как агонисты и как антагонисты, как, например, высокоаффинный лиганд ГР C108297 (4Ag)-4a-(этоксиметил)-1- (4-фторфенил)-6-[4-(трифторметил)фенил]сульфонил-4,5,7,8-тетрагидропиразоло[3-g]изохинолин), показавший себя как селективный модулятор ГР в мозге крыс. По сравнению с полным агонистом ГР дексаметазоном и антагонистом ГР MIF, C108297 обладает уникальным профилем взаимодействия между ГР и его downstream эффекторными молекулами, корегуляторами ядерных рецепторов. C108297 обладает неполной активностью агониста, подавляя экспрессию генов КРГ и усиливая ГР-зависимую консолидацию памяти, но не оказывает агонистического действия на экспрессию КРГ в центральной миндалине и не является антагонистом опосредованного ГР снижения гиппокампального нейрогенеза после хронического воздействия кортикостерона [9]. Предполагается, что C108297 представляет класс лигандов, способных более избирательно блокировать неблагопри-

ятные ГР-зависимые процессы в мозге, сохраняя при этом полезные аспекты функционирования ГР. CORT108297 фармакологически вмешивается в сигнализацию ГР и может отменять по крайней мере некоторые эффекты стресса, которому грызунов подвергали в подростковом возрасте, на эмоциональное поведение и развитие нейронных сетей [41]. CORT108297 предотвращает вызванное ГК снижение гиппокампального нейрогенеза у нормальных мышей, нормальных крыс и мутантных мышей Wobbler, предотвращает патологию спинного мозга, проявляя противовоспалительную и антиглутаматергическую активность; он также подавляет вызванное диетой ожирение и воспаление [35, 37]. MIF, C-108297 и другой антагонист ГР, C-113176, препятствуют развитию патологии альцгеймеровского типа и когнитивных нарушений при введении амилоида- β (25–35) в гиппокамп грызунов. Таким образом, для целенаправленного лечения патологий мозга могут быть использованы более селективные модуляторы ГР.

4.3. Эндогенные антиглюкокортикоиды

В отличие от повышенного уровня кортизола, высокий уровень дегидроэпиандростерона (DHEA) и его сульфатированной формы DHEA(S), эндогенных нейроактивных стероидов с антиГК свойствами, связан с нейропротекцией и здоровым старением. С функциональной точки зрения DHEA может рассматриваться как эндогенный антиглюкокортикоид. Дисбаланс соотношения кортизол/DHEA(S) ассоциирован с патофизиологией психических расстройств, связанных со стрессом [42]. Повышенное соотношение кортизол/DHEA может быть маркером депрессивных расстройств и способствовать связанным с ними нарушениям обучения и памяти [43]. Уровни кортизола и DHEA(S) коррелируют с тяжестью симптомов при первом эпизоде психоза. В большом лонгитудинальном когортном исследовании пожилых мужчин и женщин более высокие уровни DHEA(S) были связаны со снижением риска развития депрессивных симптомов [15]. Имеются данные, что антиГК эффект DHEA обеспечивает защиту от патологического воздействия кортизола, а соотношение кортизол/DHEA может быть практичным биологическим маркером резистентной к лечению депрессии (ДРЛ) [44]. Прием DHEA, как и других антиГК средств, может уменьшить нейрокогнитивные нарушения при депрессии [43], однако лечение экзогенным DHEA, по-видимому, не имеет преимуществ по сравнению с другими антиГК вмешательствами.

Примечательно, что принципиально иной подход к экспериментальной антиГК генной терапии, заключающийся в гиперэкспрессии фермента 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназы (тип II) в нейронах гиппокампа, позволил блокировать негативное влияние повышенного уровня кортикостерона на пространственную память, возбудимость нейронов гиппокампа и синаптическую пластичность у мышей [45]. Эти данные позволяют предположить, что в дальнейшем целесообразно рассмотреть подходы к антиГК генной терапии.

5. АНТИГЛЮКОКОРТИКОИДНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

5.1. Большое депрессивное расстройство

Терапия большого депрессивного расстройства (БДР) остается глобальной проблемой, поскольку существующие фармакотерапевтические средства не являются полностью эффективными. Считается, что БДР связано с изменениями нейропластичности в определенных, в частности, лимбических областях мозга, которые ассоциированы с тяжестью симптомов, негативными эмоциональными переживаниями и обучением страху. БДР связано с атрофией нейронов в коре и лимбических областях мозга, которые контролируют настроение и эмоции. Терапия антидепрессантами благотворно влияет на нейропластичность и может обратить вспять нейроанатомические изменения, обнаруженные у пациентов с депрессией [46]. Поскольку ГК контролируют пути

передачи сигнала, связанные с нейрогенезом в гиппокампе, антиГК, как и обычные антидепрессанты, могут устранять симптомы депрессии путем усиления нейрогенеза [47].

У пациентов с БДР, как и при многих других психических заболеваниях, описана дисрегуляция ГГНО. Наблюдается стойкое повышение уровня кортизола (конечного продукта ГГНО) и нарушение механизма торможения ГГНО по принципу отрицательной обратной связи. У пациентов с БДР хорошо документирован гиперкортицизм и его устойчивость к подавлению дексаметазоном. Поэтому казалось разумным думать, что препараты, нарушающие биосинтез кортизола, могут привести к ремиссии [48], и было высказано предположение, что снижающие уровень кортизола препараты могут быть клинически релевантными у определенных пациентов с БДР и другими гиперкортизолемическими состояниями [49].

Следует отметить, что степень и особенности дисфункции ГГНО у пациентов с БДР очень разнообразны. Возможно, существует множество факторов, влияющих на характер нарушений ГГНО при БДР, но этот вопрос остается малоизученным. У пациентов с БДР дисфункция ГГНО может зависеть от возраста. Nandam с соавт. [50] провели анализ ассоциаций между дисфункцией ГГНО и уровнем кортизола в моделях БДР у грызунов, а также у пациентов в зависимости от типа БДР, пола и лечения. Как и ожидалось, повышенный ответ кортизола на стресс связан с острой и тяжелой, но не с легкой или атипичной формой БДР. У женщин с БДР выявлена большая вариабельность кортизолового ответа, но не более высокие исходные уровни кортизола.

Дисрегуляция ГГНО связана с развитием БДР не только в зрелом возрасте. Мета-анализ показал, что повышенный кортизол утром предшествует развитию депрессии у подростков, что подтверждает роль гиперактивности ГГНО в развитии БДР в подростковом возрасте [51]. Повышенный утренний и ночной уровни кортизола можно рассматривать как факторы риска развития депрессии в подростковом возрасте, но не как биомаркеры уже имеющегося БДР. Hirtz с соавт. [52] показали, что метаболом стероидов надпочечников при БДР у подростков имеет четкий паттерн, указывающий на специфические особенности нарушения ГГНО. Тем не менее, Nandam с соавт. [50] сделали вывод о том, что, хотя большинство современных методов лечения БДР влияют на уровень кортизола, убедительной связи между уровнем кортизола и терапевтическим ответом ни в клинических, ни в доклинических условиях обнаружить не удалось.

Новые стратегии терапии БДР включают использование различных препаратов, классифицируемых как «антиГК» (ингибирование гипоталамического выброса КРГ, антагонизм рецепторов КРГ1, антагонизм рецепторов вазопрессина V1b, ингибирование синтеза кортизола, антиГК лечение с помощью DHEA, лечение антагонистами и агонистами ГР и т.д.) [53]. Важно отметить, что эффективное лечение антидепрессантами, как полагают, запускает и поддерживает связанные с ГР клеточные процессы, необходимые для восстановления после БДР. Классические антидепрессанты действуют опосредованно, влияя на динамическое взаимодействие между серотониновой нейротрансмиссией и ГГНО [54].

АнтиГК стратегии при гиперкортизолемических состояниях с особым акцентом на аффективные расстройства обсуждаются с начала 90-х годов. Анализ поведенческих эффектов применения антикортизолемических препаратов при синдроме Кушинга и БДР (часто связанных с гиперсекрецией кортизола) в небольших исследованиях позволил предположить, что такие вмешательства уменьшают депрессивные симптомы и дают надежду на разработку нового класса антидепрессантов для пациентов с гиперкортизолемической депрессией [55]. Прием кетоконазола (антиГК и противогрибковый препарат) при гиперкортизолемической депрессии приводил к уменьшению уровня кортизола в сыворотке крови и снижению степени проявления депрессивных симптомов [56–58]. Антагонист ГК MIF (RU486) также был эффективен в предварительных исследованиях на пациентах с БДР [59]. Кетоконазол, MIF и DHEA обсужда-

лись как потенциальные новые агенты, изменяющие настроение, а лечение антиГК препаратами было признано полезным в определенных подгруппах пациентов с БДР [60]. Доклинические испытания продемонстрировали антидепрессивный профиль метирапона, блокирующего стероидогенез кортизола путем действия в качестве обратимого ингибитора 11 β -гидроксилазы [61].

Hirtz с соавт. [52] предположили, что соотношение кортизол/DHEA может использоваться в психиатрии для выявления пациентов, которым потенциально может помочь лечение антиГК, или пациентов с высоким риском рецидива в случае сохранения дисфункции ГГНО. Индивидуальные различия в специфических нарушениях ГГНО могут хотя бы частично объяснить, почему результаты многочисленных исследований, посвященных использованию модулирующих ГГНО препаратов для лечения БДР, остаются противоречивыми, а эффективность этих лекарств при БДР по-прежнему подвергается сомнению. Хотя доклинические данные свидетельствуют о том, что антагонисты рецепторов КРГ1 полезны в лечении депрессии, нет подтвержденных данных контролируемых исследований об их клинической эффективности у пациентов с депрессией. Благоприятное влияние нейроактивного стероида DHEA, ингибитора синтеза кортизола метирапона и антагониста ГР MIF на БДР было продемонстрировано в нескольких небольших двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Однако в ряде недавно завершенных исследований не удалось выявить существенного отличия эффектов MIF от плацебо при БДР [53]. Тем не менее, метаанализ, недавно проведенный Ding с соавт., показал, что эффективность препаратов, направленных на ГГНО, при БДР значительна, а анализ подгрупп выявил, что пациентам с БДР может быть полезно лечение MIF и антагонистами вазопрессиновых рецепторов V1B, которые имеют приемлемые побочные эффекты [62].

5.2. Резистентная к лечению депрессия

Многие пациенты с БДР страдают резистентной к лечению депрессией (ДРЛ), демонстрируя отсутствие адекватного ответа на два последовательных курса антидепрессантов. Гиперкортизолемиа, хорошо описанная при депрессии, может быть важным фактором, связанным с резистентностью к лечению. В целом дисрегуляция ГГНО ассоциирована с отсутствием ответа на антидепрессанты и рецидивом после успешного лечения. Резистентность к лечению при БДР также связывают, как проспективно, так и ретроспективно, с усилением воспаления, и воспалительная активность может быть еще одним ключевым фактором, влияющим на ответ на антидепрессанты. Доклинические данные показали, что совместное с кортикостероидами введение приводило к снижению способности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина повышать уровень 5-гидрокситриптамина в переднем мозге, а совместное введение с антиГК оказывало противоположный эффект [63]. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование дополнительного к серотонинергическим антидепрессантам назначения метирапона показало, что прием этого ингибитора синтеза кортизола имел преимущество перед плацебо в снижении баллов по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга у пациентов с БДР [64]. Однако в другом исследовании метирапон, потенциально эффективный при БДР, не снижал уровень кортизола у пациентов с ДРЛ, вероятно, из-за гиперкомпенсации системы ГК [65]. В третьем исследовании сообщалось, что метирапон, используемый в дополнение к серотонинергическим антидепрессантам при ДРЛ, не показал эффективности в широко репрезентативной популяции таких пациентов [66]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования дополнительного назначения при БДР метирапона наряду с антидепрессантами показали, что, хотя метирапон хорошо переносился пациентами, он оказался неэффективным в лечении ДРЛ [67]. Большинство авторов предполагают, что будущие исследования должны быть направлены на лечение антиГК у пациентов с подтвержденной гиперкортизолемией. Это может быть разумным подходом, поскольку прове-

денный метаанализ уровня кортизола в выборках пациентов, получавших ингибиторы синтеза кортизола (метирапон и кетоконазол) и антагонист ГР (MIF) показал, что только у пациентов с более высоким исходным уровнем кортизола был очевиден эффект лечения ингибиторами синтеза кортизола; другими словами, содержание кортизола было прогностическим биомаркером для успешного лечения пациентов с расстройствами настроения этими препаратами [19].

5.3. Биполярное расстройство, шизоаффективное расстройство

Поскольку при биполярном расстройстве отмечается повышенный уровень кортизола, а гиперкортизолемиа может усугублять как нейрокогнитивные нарушения, так и депрессивные симптомы, для улучшения нейрокогнитивных функций и ослабления депрессивных симптомов было предложено использовать антиГК препараты, в частности, антагонисты кортикостероидных рецепторов. В небольшом исследовании с двойным слепым перекрестным дизайном на 20 пациентах с биполярным расстройством MIF вызвал селективное улучшение нейрокогнитивных функций и настроения, это позволяет предположить, что антагонисты ГР могут обладать полезными когнитивными и, возможно, антидепрессивными свойствами при биполярном расстройстве [68]. Были получены предварительные данные о том, что лечение MIF привело к небольшому, но значительному снижению активности ГГНО и периферического уровня кортизола у пациентов с биполярным расстройством и шизофренией [69, 70]. В большом плацебо-контролируемом исследовании лечение кетоконазолом пациентов с шизоаффективным расстройством (с нарушениями настроения) и шизофренией было ассоциировано со значительным ослаблением симптомов депрессии только по оценке наблюдателя; при субъективной оценке депрессии, оценке психотических симптомов или когнитивных показателей эффект кетоназола показать не удалось [71]. Эти данные частично подтверждают гипотезу о том, что антиГК уменьшают депрессивные симптомы у пациентов с шизоаффективным расстройством и шизофренией, хотя необходимы исследования с большим объемом выборки.

6. ПОМИМО АФФЕКТИВНЫХ СИМПТОМОВ: КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Важно отметить, что фармакологические манипуляции с ГК могут быть продуктивными как в отношении нарушений эмоциональной сферы, так и в отношении дефицита памяти. Это ожидаемо, поскольку тот факт, что длительное повышение уровня ГК может привести к нарушениям настроения и когнитивных функций, представляется несомненным. У пациентов с эндогенной депрессией гиперкортизолемиа может быть ассоциирована с когнитивной дисфункцией и, возможно, уменьшением объема гиппокампа [60]. В каждом из этих состояний снижение уровня ГК либо путем прекращения стероидной терапии, либо с помощью антиГК агентов ослабляет неблагоприятные эффекты на поведение. И наоборот, традиционные антидепрессанты, помимо специфического воздействия на нейротрансмиссию, могут стабилизировать настроение путем влияния на ГГНО. Существует множество доказательств того, что депрессия, особенно у пожилых людей, ассоциируется со значительными когнитивными нарушениями. Коморбидность обоих синдромов может быть объяснена существованием нескольких перекрывающихся патофизиологических процессов, играющих ключевую роль в этиологии как депрессии, так и деменции. Синдром «стресса», проявляющийся в повышении уровня кортизола, наблюдается у 70% пациентов с депрессией, а также при болезни Альцгеймера. Повреждение нейронов гиппокампа, вызванное стрессом, приводит к эмоциональным и когнитивным нарушениям, причем и те, и другие опосредованы нейровоспалительными механизмами [72]. БДР является продромальным и одним из

компонентов болезни Альцгеймера, а также может быть пусковым механизмом развития болезни Альцгеймера. При обеих патологиях нарушается ГГНО, а ГК оказывают выраженное дегенеративное действие на гиппокамп [26].

Клинические исследования сообщают о частой коморбидности депрессии и диабета, причем оба заболевания ассоциированы с сопоставимыми изменениями в структуре и функции гиппокампа и сопоставимыми нарушениями когнитивных процессов. Некоторые морфологические и функциональные трансформации, происходящие при этих заболеваниях, связаны с увеличением содержания ГК, провоспалительных цитокинов и гиперглутаматергическим состоянием [7, 73]. Избыток ГК, вызванный стрессом, не только влияет на синаптическую пластичность гиппокампа, но и нарушает метаболизм глюкозы в мозге и снижает чувствительность к инсулину, тем самым ограничивая поступление энергии для поддержания оптимальной пластичности нейронов. Дисфункция ГГНО представляет собой нейроэндокринную связь между стрессом, депрессией и диабетом. У людей с аффективными расстройствами чаще встречается гиперкортизолемиа, сопровождающаяся инсулинорезистентностью. Использование антиГК препаратов в лечении расстройств настроения, связанных с метаболической дисфункцией, до сих является дискуссионным. Лечение антиГК препаратом MIF пациентов, получающих лечение от депрессивных расстройств и исходно эутимичных, способствовало улучшению внимания и вербального обучения, что было ассоциировано со снижением уровня глюкозы в плазме крови [74].

Еще одно потенциальное применение антиГК препаратов – снижение неблагоприятных побочных эффектов лекарств, рутинно используемых для лечения психических заболеваний. Например, прием антипсихотических препаратов, в том числе оланзапина, ассоциирован со значительным увеличением веса и нарушением обмена веществ. Имеются предварительные данные о том, что совместное применение мирикориланта, селективного модулятора ГР, с оланзапином может ослабить эти эффекты [75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Именно весь мозг, а не только его небольшая часть, управляет стрессовыми реакциями и старается изо всех сил интегрировать возможности всего организма»

De Kloet [36]

Реакция на стресс охватывает различные области и уровни мозга – от молекулярных до нейронных цепей, но в данном обзоре мы сосредоточились на гиппокампе. Во-первых, гиппокамп – это структура мозга, координирующая и контролирующая как познание, так и эмоции. После обнаружения рецепторов ГК в гиппокампе и других областях мозга исследования были направлены на понимание эффектов ГК в мозге и их роли в регуляции эмоций и когнитивных функций. Во-вторых, гиппокамп избирательно уязвим к стрессу, ГК и нейровоспалению, а значит изучение этой структуры может облегчить понимание некоторых ключевых механизмов стресс-ассоциированных аффективных расстройств и сопутствующих им заболеваний. В-третьих, по сравнению с другими областями мозга лимбическая система более подробно изучена в отношении реакции на стресс и контроля со стороны ГГНО при аффективных расстройствах и других стресс-ассоциированных патологиях мозга.

ГК жизненно важны для адаптации к стрессовым факторам (аллостаз) и для дезадаптации в результате аллостатической нагрузки и перегрузки, возникающих при хроническом стрессе и патологически перестраивающих ГГНО [76]. Однако попытки использовать абсолютный уровень кортизола для прогнозирования эффективности антидепрессивной терапии дали противоречивые результаты и пока представляются не до конца обоснованными. Неспособность выявить точные ассоциации между аб-

солютным уровнем кортизола и результатами лечения и вывод о ненадежности этого биомаркера [50] могут быть обусловлены рядом причин, лежащих в основе этого пробела в исследованиях. К ним относятся исходные различия в индивидуальном уровне кортизола, разнообразные влияния возраста, пола, типа и длительности заболевания на функцию ГНО, вызывающие многообразные изменения показателей ГНО и их соотношений, соответствующие различным состояниям в континууме, образованном потенциально многочисленными состояниями этой сложной нейрогуморальной системы.

АнтиГК могут оказывать антидепрессивное действие и, как показано, эффективны при лечении тяжелых психических расстройств. Однако между данными различных исследований существуют противоречия, связанные с методологическими различиями в отношении используемых препаратов, когорт пациентов и дизайна исследования. Поэтому применение антиГК в лечении аффективных расстройств пока находится на стадии доказательства концепции, и это результат несоответствия между хорошей теоретической основой для концепции, преимущественно положительными данными доклинических исследований и противоречивыми клиническими данными. Тем не менее воздействие на ГНО и рецепторы ГК выглядит очень перспективным, а множество доклинических и ряд клинических данных создают основу для более комплексных исследований в будущем. Для обоснования полученных результатов по-прежнему необходимы дополнительные крупные рандомизированные контролируемые исследования в клинике.

Примечательно, что хронический избыток ГК ассоциируется не только с аффективными расстройствами, но и с когнитивным снижением, метаболическими нарушениями, диабетом. АнтиГК (модифицирующая ГНО) терапия способна облегчить аффективные симптомы, когнитивные нарушения, резистентность к ГК и инсулину,

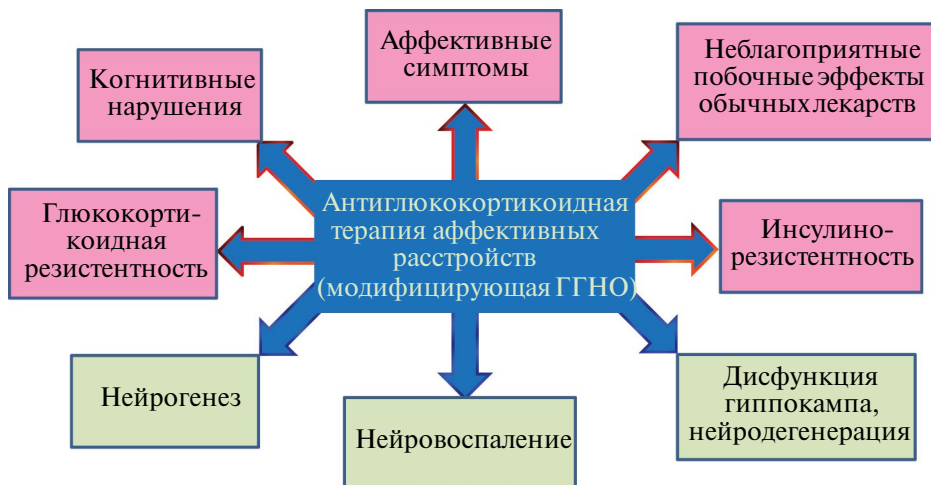


Рис. 2. Основные симптомы и процессы, на которые может повлиять антиглюкокортикоидная терапия аффективных расстройств [1, 3, 17, 25, 20, 36, 65, 78, 79]. АнтиГК терапия (на примере мифепристона) в клинических исследованиях и на моделях аффективных расстройств на грызунах может снизить аффективные симптомы, уменьшить когнитивные нарушения, преодолеть побочные эффекты традиционных препаратов, снизить глюкокортикоидную и инсулиновую резистентность. В исследованиях на животных антиГК препараты обращают или предотвращают дисфункцию гиппокампа и нейродегенерацию, уменьшают нейровоспаление и улучшают нарушенный нейрогенез.

а также побочные эффекты традиционных препаратов за счет благоприятного воздействия на дисфункцию гиппокампа и нейродегенерацию, нейровоспаление и нейрогенез (рис. 2). Уровень ГР быстро повышается после эпилептического статуса и остается повышенным в течение нескольких недель после травмы. Специфический модулятор ГР CORT108297 нормализует уровень кортикостерона и уменьшает патологические проявления в мозге после эпилептического статуса [77]. Становится ясно, что ассоциированная со стрессом и избытком ГК опосредованная нейровоспалением патология лимбической системы и, в частности, гиппокампа является общей чертой, характерной для многих заболеваний мозга, имеющих общие механизмы, в частности, в случаях коморбидности аффективных расстройств с другими церебральными патологиями. Появляются новые модуляторы МР и ГР, которые потенциально могут перезапустить разрегулированную систему стрессового ответа [6, 17, 78, 79] и быть использованы в лечении различных заболеваний мозга. Однако для подтверждения этого оптимистичного прогноза необходимо провести дополнительные крупные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы подтвердить полученные к настоящему времени доклинические и клинические результаты.

ВКЛАД АВТОРОВ

Автор самостоятельно разработал концепцию статьи и в полном объеме осуществил ее создание.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Московского центра инновационных технологий в здравоохранении, грант № 0602–3/23. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной работы заявляет, что у нее нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McEwen BS, Akil H* (2020) Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci* 40: 12–21.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733–19.2019>
2. *Dhikav V, Anand KS* (2007) Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses* 68: 1300–1306.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.0402>
3. *Gulyaeva NV* (2019) Functional Neurochemistry of the Ventral and Dorsal Hippocampus: Stress, Depression, Dementia and Remote Hippocampal Damage. *Neurochem Res* 44: 1306–1322.
<https://doi.org/10.1007/s11064–018–2662–0>
4. *Gulyaeva NV* (2019) Biochemical Mechanisms and Translational Relevance of Hippocampal Vulnerability to Distant Focal Brain Injury: The Price of Stress Response. *Biochemistry (Mosc)* 84: 1306–1328.
<https://doi.org/10.1134/S0006297919110087>
5. *Uchoa ET, Aguilera G, Herman JP, Fiedler JL, Deak T, de Sousa MBC* (2014) Novel aspects of glucocorticoid actions. *J Neuroendocrinol* 26: 557–572.
<https://doi.org/10.1111/jne.12157>
6. *de Kloet ER, Joëls M* (2023) The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Mol Psychiatry* 29 (1): 20–34.
<https://doi.org/10.1038/s41380–022–01934–8>

7. *Gulyaeva NV* (2023) Glucocorticoids Orchestrate Adult Hippocampal Plasticity: Growth Points and Translational Aspects. *Biochemistry (Mosc)* 88: 565–589.
<https://doi.org/10.1134/S0006297923050012>
8. *Joëls M, Sarabdjitsingh RA, Karst H* (2012) Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes. *Pharmacol Rev* 64: 901–938.
<https://doi.org/10.1124/pr.112.005892>
9. *de Kloet ER, de Kloet SF, de Kloet CS, de Kloet AD* (2019) Top-down and bottom-up control of stress-coping. *J Neuroendocrinol* 31: e12675.
<https://doi.org/10.1111/jne.12675>
10. *de Kloet ER* (2013) Functional profile of the binary brain corticosteroid receptor system: mediating, multitasking, coordinating, integrating. *Eur J Pharmacol* 719: 53–62.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.04.053>
11. *Sousa N, Cerqueira JJ, Almeida OF* (2008) Corticosteroid receptors and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 57: 561–570.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.007>
12. *Madalena KM, Lerch JK* (2017) The Effect of Glucocorticoid and Glucocorticoid Receptor Interactions on Brain, Spinal Cord, and Glial Cell Plasticity. *Neural Plast* 8640970.
<https://doi.org/10.1155/2017/8640970>
13. *Jeanneteau F, Borie A, Chao MV, Garabedian MJ* (2019) Bridging the Gap between Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Effects on Brain Networks. *Neuroendocrinology* 109: 277–284.
<https://doi.org/10.1159/000496392>
14. *Kim JS, Iremonger KJ* (2019) Temporally Tuned Corticosteroid Feedback Regulation of the Stress Axis. *Trends Endocrinol Metab* 30: 783–792.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.005>
15. *Souza-Teodoro LH, de Oliveira C, Walters K, Carvalho LA* (2016) Higher serum dehydroepiandrosterone sulfate protects against the onset of depression in the elderly: Findings from the English Longitudinal Study of Aging (ELSA). *Psychoneuroendocrinology* 64: 40–46.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.005>
16. *Suri D, Vaidya VA* (2013) Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: relevance to hippocampal structural and functional plasticity. *Neuroscience* 239: 196–213.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.065>
17. *Martocchia A, Stefanelli M, Falaschi GM, Toussan L, March MR, Raja S, Romano G, Falaschi P* (2013) Targets of anti-glucocorticoid therapy for stress-related diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov* 8: 79–87.
<https://doi.org/10.2174/1574889811308010007>
18. *Podgorny OV, Gulyaeva NV* (2021) Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: Contribution of subgranular neurogenesis. *J Neurochem* 157: 370–392.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15265>
19. *Reus VI, Wolkowitz OM, Frederick S* (1997) Antigluocorticoid treatments in psychiatry. *Psychoneuroendocrinology* 22 Suppl 1: S121–S124.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(97\)00016-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(97)00016-4)
20. *Resmini E, Santos A, Webb SM* (2016) Cortisol Excess and the Brain. *Front Horm Res* 46: 74–86.
<https://doi.org/10.1159/000443868>
21. *Hill AR, Spencer-Segal JL* (2021) Glucocorticoids and the Brain after Critical Illness. *Endocrinology* 162: bqaa242.
<https://doi.org/10.1210/endo/bqaa242>
22. *Gulyaeva NV* (2017) Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. *Biochemistry (Mosc)* 82: 237–242.
<https://doi.org/10.1134/S0006297917030014>
23. *Bauer ME, Teixeira AL* (2019) Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci* 1437: 57–67.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13712>
24. *Jeon SW, Kim YK* (2018) The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *J Inflamm Res* 11: 179–192.
<https://doi.org/10.2147/JIR.S141033>
25. *Adzic M, Brkic Z, Mitic M, Francija E, Jovicic MJ, Radulovic J, Maric NP* (2018) Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression. *Curr Neuropharmacol* 16: 176–209.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170828163048>
26. *Herbert J, Lucassen PJ* (2016) Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: Genes, steroids, cytokines and neurogenesis – What do we need to know? *Front Neuroendocrinol* 41: 153–171.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.12.001>

27. *Bolshakov AP, Tret'yakova LV, Kvichansky AA, Gulyaeva NV* (2021) Glucocorticoids: Dr. Jekyll and Mr. Hyde of Hippocampal Neuroinflammation. *Biochemistry (Mosc)* 86: 156–167.
<https://doi.org/10.1134/S0006297921020048>
28. *Dhikav V, Anand KS* (2007) Is hippocampal atrophy a future drug target? *Med Hypotheses*. 68: 1300–1306.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.0402>
29. *Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Bookstaver PB, Lee KC* (eds) (2022) Appendix B – Common Laboratory Tests. In: *Pharmacotherapy Principles and Practice*. 6th Edition. McGraw-Hill Medical.
30. *Ben Assayag E, Tene O, Korczyn AD, Shopin L, Auriel E, Molad J, Hallevi H, Kirschbaum C, Bornstein NM, Shenhar-Tsarfaty S, Kliper E, Stalder T* (2017) High hair cortisol concentrations predict worse cognitive outcome after stroke: Results from the TABASCO prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology* 82: 133–139.
<https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2017.05.013>
31. *Tene O, Hallevi H, Korczyn AD, Shopin L, Molad J, Kirschbaum C, Bornstein NM, Shenhar-Tsarfaty S, Kliper E, Auriel E, Usher S, Stalder T, Ben Assayag E* (2018) The Price of Stress: High Bedtime Salivary Cortisol Levels Are Associated with Brain Atrophy and Cognitive Decline in Stroke Survivors. Results from the TABASCO Prospective Cohort Study. *J Alzheimers Dis* 65: 1365–1375.
<https://doi.org/10.3233/JAD-180486>
32. *Wang J, Guan Q, Sheng Y, Yi Yang, Li Guo, Li W, Gu Y, Han C* (2021) The potential predictive value of salivary cortisol on the occurrence of secondary cognitive impairment after ischemic stroke. *Neurosurg Rev* 44: 1103–1108.
<https://doi.org/10.1007/s10143-020-01256-9>
33. *Lombardo G, Enache D, Gianotti L, Schatzberg AF, Young AH, Pariante CM, Mondelli V* (2019) Baseline cortisol and the efficacy of antiglucocorticoid treatment in mood disorders: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 110: 104420.
<https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2019.104420>
34. *Zalachoras I, Houtman R, Atucha E, Meijer OC* (2013) Differential targeting of brain stress circuits with a selective glucocorticoid receptor modulator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 7910–7915.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1219411110>
35. *De Nicola AF, Meyer M, Guennoun R, Schumacher M, Hunt H, Belanoff J, de Kloet ER, Gonzalez Deniselle MC* (2020) Insights into the Therapeutic Potential of Glucocorticoid Receptor Modulators for Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 21: 2137.
<https://doi.org/10.3390/ijms21062137>
36. *de Kloet ER* (2023) Glucocorticoid feedback paradox: a homage to Mary Dallman. *Stress* 26: 2247090.
<https://doi.org/10.1080/10253890.2023.2247090>
37. *Dalm S, Karssen AM, Meijer OC, Belanoff JK, de Kloet ER* (2019) Resetting the Stress System with a Mifepristone Challenge. *Cell Mol Neurobiol* 39: 503–522.
<https://doi.org/10.1007/s10571-018-0614-5>
38. *Kakade AS, Kulkarni YS* (2014) Mifepristone: current knowledge and emerging prospects. *J Indian Med Assoc* 112: 36–40. PMID: 25935948
39. *Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C, SEISMIC Study Investigators* (2012) Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2039–2049.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350>
40. *DeBattista C, Belanoff J, Glass S* (2006) Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 60: 1343–1349.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.034>
41. *Cotella EM, Morano RL, Wulsin AC, Martelle SM, Lemen P, Fitzgerald M, Packard BA, Moloney RD, Herman JP* (2020) Lasting Impact of Chronic Adolescent Stress and Glucocorticoid Receptor Selective Modulation in Male and Female Rats. *Psychoneuroendocrinology* 112: 104490.
<https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2019.104490>
42. *Garner B, Phassoulitis C, Phillips L, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, Yun Y, McGorry PD* (2011). Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res* 45: 249–255.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.06.008>
43. *Young AH, Gallagher P, Porter RJ* (2002) Elevation of the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio in drug-free depressed patients. *Am J Psychiatry* 159: 1237–1239.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1237>

44. Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ (2009) The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 34: 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.004>
45. Dumas TC, Gillette T, Ferguson D, Hamilton K, Sapolsky RM (2010) Anti-glucocorticoid gene therapy reverses the impairing effects of elevated corticosterone on spatial memory, hippocampal neuronal excitability, and synaptic plasticity. *J Neurosci* 30: 1712–1720. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4402-09.2010>
46. Rădulescu I, Drăgoi AM, Trifu SC, Cristea MB (2021) Neuroplasticity and depression: Rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (Review). *Exp Ther Med* 22: 1131. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10565>
47. Fitzsimons CP, van Hooijdonk LWA, Morrow JA, Peeters BWMM, Hamilton N, Craighead M, Vreugdenhil E (2009) Antigluco-corticoids, neurogenesis and depression. *Mini Rev Med Chem* 9: 249–264. <https://doi.org/10.2174/138955709787316001>
48. Murphy BE (1997) Antigluco-corticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology*. 22 Suppl 1: S125–S132. PMID: 9264159
49. Wolkowitz OM, Reus VI (1999) Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. *Psychosom Med* 6: 698–711. <https://doi.org/10.1097/00006842-199909000-00011>
50. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ (2020) Cortisol and Major Depressive Disorder-Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front Psychiatry* 10: 974. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00974>
51. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V (2014). Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 136: 105625. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625>
52. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, Föcker M, Bühlmeier J, Holterhus P-M, Kulle A, Kiewert C, Hauf-fa BP, Hebebrand J, Grasemann C (2022) The adrenal steroid profile in adolescent depression: a valuable bio-readout? *Transl Psychiatry* 12: 255. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01966-2>
53. Schüle C, Baghai TC, Eser D, Rupprecht R (2009) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical system dysregulation and new treatment strategies in depression. *Expert Rev Neurother* 9: 1005–1019. <https://doi.org/10.1586/ern.09.52>
54. Maric NP, Adzic M (2013) Pharmacological modulation of HPA axis in depression – new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatr Danub* 25: 299–305. PMID: 24048401
55. Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, Ingbar J, Brizendine L (1992) Antigluco-corticoid strategies in hypercortisolemic states. *Psychopharmacol Bull* 28: 247–251. PMID: 1480727
56. Wolkowitz OM, Reus VI, Manfredi F, Ingbar J, Brizendine L, Weingartner H (1993) Ketoconazole administration in hypercortisolemic depression. *Am J Psychiatry* 150: 810–812. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.5.810>
57. Wolkowitz OM, Reus VI, Chan T, Manfredi F, Raum W, Johnson R, Canick J (1999) Antigluco-corticoid treatment of depression: double-blind ketoconazole. *Biol Psychiatry* 45: 1070–1074. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00267-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00267-4)
58. Anand A, Malison R, McDougale CJ, Price LH (1995) Antigluco-corticoid treatment of refractory depression with ketoconazole: a case report. *Biol Psychiatry* 37: 338–340. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00245-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00245-X)
59. Murphy BE, Filipini D, Ghadirian AM (1993) Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU486. *J Psychiatry Neurosci* 18: 209–213. PMID: 8297920
60. Reus VI, Wolkowitz OM (2001) Antigluco-corticoid drugs in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 1789–1796. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.10.1789>
61. Healy DG, Harkin A, Cryan JF, Kelly JP, Leonard BE (1999) Metyrapone displays antidepressant-like properties in preclinical paradigms. *Psychopharmacology (Berl)* 145: 303–308. <https://doi.org/10.1007/s002130051062>
62. Ding Y, Wei Z, Yan H, Guo W (2021) Efficacy of Treatments Targeting Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Systems for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 12: 732157. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732157>
63. McAllister-Williams RH, Smith E, Anderson IM, Barnes J, Gallagher P, Grunze HCR, Haddad PM, House AO, Hughes T, Lloyd AJ, McColl EMM, Pearce SHS, Siddiqi N, Sinha B, Speed C, Steen IN, Wainright J, Watson S, Winter FH, Ferrier IN (2013) Study protocol for the randomised controlled trial: antigluco-corticoid augmentation of anti-Depressants in Depression (The ADD Study). *BMC Psychiatry* 13: 205. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-205>

64. Sigalas PD, Garg H, Watson S, McAllister-Williams RH, Ferrier IN, Powell TR, Young AH, Cleare AJ, Watson S (2012) Metyrapone in treatment-resistant depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2: 139–149.
<https://doi.org/10.1177/2045125312436597>
65. Strawbridge R, Jamieson A, Hodsoll J, Ferrier IN, McAllister-Williams RH, Powell TR, Young AH, Cleare AJ, Watson S (2021) The Role of Inflammatory Proteins in Anti-Glucocorticoid Therapy for Treatment-Resistant Depression. *J Clin Med* 10: 784.
<https://doi.org/10.3390/jcm10040784>
66. McAllister-Williams RH, Anderson IM, Finkelmeyer A, Gallagher P, Grunze HCR, Haddad PM, Hughes T, Lloyd AJ, Mamasoula C, McColl E, Pearce S, Siddiqi N, Sinha BNP, Steen N, Wainwright J, Winter FH, Ferrier IN, Watson S, the ADD Study Team (2016) Antidepressant augmentation with metyrapone for treatment-resistant depression (the ADD study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 3: 117–127.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00436-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00436-8)
67. Ferrier IN, Anderson IM, Barnes J (2015) Randomised controlled trial of Antiglucocorticoid augmentation (metyrapone) of antiDepressants in Depression (ADD Study). Southampton (UK): NIHR J Library. PMID: 26086063
68. Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen BM, Ferrier IN (2004) Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 29: 1538–1545.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300471>
69. Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P (2008) Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* CD005168.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005168.pub2>
70. Gallagher P, Watson S, Dye CE, Young AH, Ferrier IN (2008) Persistent effects of mifepristone (RU-486) on cortisol levels in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 42: 1037–1041.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.12.005>
71. Marco EJ, Wolkowitz OM, Vinogradov S, Poole JH, Lichtmacher J, Reus VI (2002) Double-blind antiglucocorticoid treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: a pilot study. *World J Biol Psychiatry* 3: 156–161.
<https://doi.org/10.3109/15622970209150617>
72. Linnemann C, Lang UE (2020) Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia. *Front Pharmacol* 11: 279.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00279>
73. Detka J, Kurek A, Basta-Kaim A, Kubera M, Lason W, Budziszewska B (2013) Neuroendocrine link between stress, depression and diabetes. *Pharmacol Rep* 65: 1591–1600.
[https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71520-2](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71520-2)
74. Roat-Shumway S, Wroolie TE, Watson K, Schatzberg AF, Rasgon NL (2018) Cognitive effects of mifepristone in overweight, euthymic adults with depressive disorders. *J Affect Disord* 239: 242–246.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.014>
75. Hunt HJ, Donaldson K, Strem M, Tudor, IC, Sweet-Smith S, Sidhu S (2021) Effect of Miricorilant, a Selective Glucocorticoid Receptor Modulator, on Olanzapine-Associated Weight Gain in Healthy Subjects: A Proof-of-Concept Study. *J Clin Psychopharmacol* 41: 632–637.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001470>
76. Gray JD, Kogan JF, Marrocco J, McEwen BS (2017) Genomic and epigenomic mechanisms of glucocorticoids in the brain. *Nat Rev Endocrinol* 13: 661–673.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.97>
77. Wulsin AC, Kraus KL, Gaitonde KD, Suru V, Arafa SR, Packard BA, Herman JP, Danzer SC (2021) The glucocorticoid receptor specific modulator CORT108297 reduces brain pathology following status epilepticus. *Exp Neurol* 341: 113703.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113703>
78. Daskalakis NP, Meijer OC, de Kloet ER (2022) Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: Implications for resilience prediction and targeted therapy. *Neurobiol Stress* 18: 100455.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2022.100455>
79. Meijer OC, Koornneef LL, Kroon J (2018) Glucocorticoid receptor modulators. *Ann Endocrinol (Paris)* 79: 107–111.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.004>

Augmented Cortisol and Antigluccorticoid Therapy in Mood Disorders: the Hippocampus as a Potential Drug Target

N. V. Gulyaeva^{a, b, *}

^aInstitute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^bMoscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

**e-mail: nata_gul@ihna.ru*

The pathophysiology of many mood disorders is closely related to abnormal stress response associated with the dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and cortisol overproduction. The hippocampus, a key structure of the limbic system responsible for both cognitive and emotional spheres, is selectively vulnerable to excess of glucocorticoids (GCs) inducing neuroinflammation and neurodegeneration. The antiGC therapy of psychiatric diseases, in particular depressive disorders, may be a useful additional treatment. Among other approaches, targeting glucocorticoid receptors, abounded in the hippocampus, is regarded as highly promising. However, though the preclinical data provide fairly firm evidence to the concept of antiGC therapy for stress-related diseases, clinical studies still are at the proof-of-concept stage. Noteworthy, chronic GC excess is associated not only with mood diseases, but also with cognitive decline, metabolic disorders, diabetes. Potentially, antiGC (HPA axis modifying) therapy may alleviate affective symptoms, cognitive disturbances, GC and insulin resistance and adverse side effects of conventional drugs through beneficial effects on the hippocampus mitigating its dysfunction and neurodegeneration, neuroinflammation, and impairment of neurogenesis. Since stress/GC-associated neuroinflammation-mediated pathology of the limbic system and, specifically, the hippocampus, is a general feature typical for many brain diseases, the concept of antiGC therapy may be extended, tested and validated in a wider spectrum of cerebral pathologies.

Keywords: mood diseases; hippocampus; stress, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis; cortisol; depression; glucocorticoids; antigluccorticoid therapy; glucocorticoid receptor, mifepristone