

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623235>

Хронический социальный стресс и глюкокортикоидная регуляция в отделах головного мозга: резистентность или повышенная чувствительность?

Н.П. Бондарь*, П.Э. Кисаретова, В.В. Решетников, А.С. Шулюпова, Ю.А. Рябушкина, Р. Салман

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Хронический социальный стресс является причиной развития различных психопатологий и чаще всего сопровождается изменением функции ГГНС. Повышенный уровень глюкокортикоидных гормонов в крови вызывает сначала острую реакцию организма, которая в дальнейшем затухает, даже при продолжающейся стимуляции глюкокортикоидами. Известно, что степень резистентности к повышенному уровню гормона может влиять на эффективность терапии при лечении стресс-индуцированных психопатологий. С целью выявления молекулярных основ формирования глюкокортикоидной резистентности мы проанализировали влияние хронического социального стресса на транскриптом двух отделов головного мозга — префронтальной коры и дорзальных ядер шва — на экспериментальной модели депрессии.

Мы оценили уровень экспрессии генов у контрольных мышей линии C57BL/6 и мышей с опытом стресса в течение 30 дней как в базальном состоянии, так и при дополнительной стимуляции дексаметазоном. Введение дексаметазона (2 мг/кг) позволило смоделировать ситуацию повышения уровня глюкокортикоидов и активации глюкокортикоидного рецептора. Анализ полученных результатов показал, что хронический стресс приводит к развитию резистентности к активации глюкокортикоидными гормонами только для 15% генов в префронтальной коре и 25% в ядрах шва; для них показано отсутствие ответа на стимуляцию дексаметазоном у стрессированных животных и наличие реакции у контрольных. А для 66% генов в префронтальной коре и 40% генов в дорзальных ядрах шва ответ на дексаметазон был сильнее в стрессированной группе, чем в контрольной. В эту группу входили гены, связанные с иммунным ответом, транспортом моноаминов и организацией синапсов. У стрессированных животных, в отличие от контроля, в ответ на введение дексаметазона происходит подавление экспрессии генов противовоспалительных цитокинов, а также генов, участвующих в пролиферации В- и Т-лимфоцитов. Кроме того, опыт хронического стресса повышает чувствительность к дексаметазону генов серотонинергических рецепторов — *Htr1a* и *Htr5a*. Для гена *Htr1a* была показана регион-специфичность реакции на дексаметазон у стрессированных животных: в префронтальной коре экспрессия повышалась в ответ на дексаметазон, а в дорзальных ядрах шва снижалась. В дорзальных ядрах шва у стрессированных животных изменялась еще и чувствительность генов, участвующих в дифференцировке олигодендроцитов.

Таким образом, наши данные показывают, что развитие депрессии при воздействии хронического социального стресса вызывает как резистентность к активации глюкокортикоидами, так и усиление чувствительности к ним.

Ключевые слова: глюкокортикоидный рецептор; хронический стресс социальных поражений; дексаметазон; префронтальная кора; дорзальные ядра шва; транскриптом.

Как цитировать:

Бондарь Н.П., Кисаретова П.Э., Решетников В.В., Шулюпова А.С., Рябушкина Ю.А., Салман Р. Хронический социальный стресс и глюкокортикоидная регуляция в отделах головного мозга: резистентность или повышенная чувствительность? // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 454–455.

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623235>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа поддержана Российским научным фондом (проект № 21-15-00142).

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Н.П. Бондарь; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, д. 10; e-mail: nbondar@bionet.nsc.ru

Рукопись получена: 31.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623235>

Chronic social defeat stress and glucocorticoid regulation in brain regions: resistance or hypersensitivity?

N.P. Bondar*, P.E. Kisaretova, V.V. Reshetnikov, A.S. Shulyupova, Yu.A. Ryabushkina, R. Salman

Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic social stress causes various psychopathologies and is frequently associated with alterations in the HPA axis function. The heightened glucocorticoid hormone levels in the bloodstream instigate an acute bodily response, which fades over time, even with continued glucocorticoid stimulation. It is known that the resistance to elevated hormone levels can affect the effectiveness of therapy in the treatment of stress-induced psychopathologies. Resistance to elevated hormone levels can impact the effectiveness of therapy for stress-induced psychopathologies. To understand the molecular basis of glucocorticoid resistance, we examined the effect of chronic social defeat stress on the transcriptome of two brain regions — the prefrontal cortex and the dorsal raphe nuclei — using an experimental model of depression.

We assessed gene expression levels in C57BL/6 control mice and mice subjected to 30 days of stress, both under basal conditions and following additional stimulation with dexamethasone. The administration of dexamethasone (2 mg/kg) allowed for simulation of the upregulation of glucocorticoids and activation of the glucocorticoid receptor. The results indicate that chronic stress induces gene resistance to glucocorticoid hormones in only 15% of prefrontal cortex genes and 25% of raphe nuclei genes. In stressed animals, there was no response to dexamethasone stimulation, whereas controls showed a reaction. For 66% of the genes in the prefrontal cortex and 40% of the genes in the dorsal raphe nuclei, the response to dexamethasone exhibited a greater intensity in the stressed group as compared to the control group. This set of genes comprises genes linked to immune responses, monoamine conveyance, and synapse establishment. Under stress conditions, as opposed to controls, anti-inflammatory cytokine genes, as well as genes connected to the growth of B- and T-lymphocytes, are downregulated in response to dexamethasone treatment. Furthermore, chronic stress exposure heightens the sensitivity of serotonergic receptor genes *Htr1a* and *Htr5a* to dexamethasone. The *Htr1a* gene exhibited a region-specific response to dexamethasone in stressed animals. Specifically, the expression of the gene increased in response to dexamethasone in the prefrontal cortex, while it decreased in the dorsal raphe nuclei. Additionally, the sensitivity of genes involved in the differentiation of oligodendrocytes changed in the dorsal raphe nuclei of stressed animals.

Thus, our data demonstrate that chronic social defeat stress induces resistance and heightened sensitivity to glucocorticoid activation, resulting in the development of depression.

Keywords: glucocorticoid receptor; chronic social defeat stress; dexamethasone; prefrontal cortex; dorsal raphe nuclei; transcriptome.

To cite this article:

Bondar NP, Kisaretova PE, Reshetnikov VV, Shulyupova AS, Ryabushkina YuA, Salman R. Chronic social defeat stress and glucocorticoid regulation in brain regions: resistance or hypersensitivity? *Genes & Cells*. 2023;18(4):454–455. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623235>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The work was supported by the Russian Science Foundation (project No. 21-15-00142).

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* N.P. Bondar; address: 10 Lavrentiev avenue, 630090 Novosibirsk, Russian Federation; e-mail: nbondar@bionet.nsc.ru

Received: 31.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024