

## Роль стресса в патогенезе болезни Альцгеймера

П. М. Шульга<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторе

Полина Михайловна Шульга, SPIN-код: 3660-1348, e-mail: [shuulgap@gmail.com](mailto:shuulgap@gmail.com)

**Для цитирования:** Шульга, П. М. (2020) Роль стресса в патогенезе болезни Альцгеймера. *Интегративная физиология*, т. 1, № 3, с. 249–252. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-3-249-252

**Получена** 5 июня 2020; прошла рецензирование 9 июля 2020; принята 15 июля 2020.

**Права:** © Автор (2020).

Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Болезнь Альцгеймера является мультифакторным нейродегенеративным заболеванием. Ее диагностика, в особенности прижизненная, часто затруднена, а механизмы возникновения до сих пор не ясны. Тем не менее обнаружены некоторые маркеры, самым значимым из которых является избыточное отложение аномально свернутых белков — амилоидного пептида бета в составе амилоидных бляшек и гиперфосфорилированного тау-белка в виде нейрофибрилярных клубков. Точные причины возникновения этих и других маркеров неизвестны, однако установлено, что их появлению могут способствовать факторы самой различной природы, экзогенные и эндогенные. Действительно, риск данной патологии может быть существенно повышен из-за генетических предрасположенностей, так как было выявлено несколько генов, мутации в которых ассоциированы с болезнью Альцгеймера. Факторы внешней среды, неправильный образ жизни и сопутствующие ему заболевания, в том числе и метаболические нарушения, также вносят свой вклад в развитие данной патологии. Одним из важных факторов может являться хронический стресс, известный своей способностью оказывать негативное влияние на различные системы организма и на нервную систему в частности. В данном обзоре кратко рассмотрен вклад хронического стресса в патогенез болезни Альцгеймера.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, нейродегенерация, хронический стресс, гипоталамо-гипофизарно-адренортикарная система (ГТАКС), кортизол, глюкокортикоидные гормоны.

## The role of stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease

P. M. Shulga<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

### Author

Polina M. Shulga, SPIN: 3660-1348, e-mail: [shuulgap@gmail.com](mailto:shuulgap@gmail.com)

**For citation:** Shulga, P. M. (2020) The role of stress in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 3, pp. 249–252. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-3-249-252

**Received** 5 June 2020; reviewed 9 July 2020; accepted 15 July 2020.

**Copyright:** © The Author (2020). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** Alzheimer's disease is a multi-factorial neurodegenerative disease. Its diagnosis, especially in vivo, is often difficult, and the mechanisms of its development are still not clear. However, some markers were found, the most significant of which is the excessive deposition of abnormally folded proteins — beta-amyloid plaques and hyperphosphorylated neurofibrillar tangles of Tau protein. The exact causes of these and other markers are not known, but it has been established that factors of various nature, both exogenous and endogenous, can contribute to their manifestation. Indeed, the risk of this pathology increases significantly due to genetic predispositions since there are several genes whose mutations are associated with Alzheimer's disease. Environmental factors, improper lifestyle and accompanying diseases, including metabolic disorders, also contribute to the development of this pathology. Another important factor is a chronic stress which has a negative impact on various body systems including the nervous system. This review summarizes the contribution of chronic stress to the pathogenesis of Alzheimer's disease.

**Keywords:** Alzheimer's disease, neurodegeneration, chronic stress, hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (HPA axis), cortisol, glucocorticoid hormones.

## Болезнь Альцгеймера, ее маркеры и факторы риска

Болезнь Альцгеймера (БА) — это нейродегенеративное заболевание, наиболее распространенная форма деменции, характеризующаяся прогрессирующими со временем нарушениями когнитивных функций (Ballard et al. 2011). Лечение, способного существенно замедлить или тем более предотвратить развитие БА, не существует. Диагностика, в особенности ранняя, также затруднена. Наиболее точно диагноз подтверждается при помощи компьютерной томографии головного мозга (Marcus et al. 2014), а также посмертно, посредством гистологического анализа тканей мозга, так как известно, что главными гистопатологическими маркерами БА являются амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки (Braak, Braak 1991). Их образование в различных областях головного мозга, а в особенности в гиппокампе и миндалинах, нарушает формирование памяти и эмоциональную регуляцию.

Развитию БА могут способствовать различные факторы, такие как диабет второго типа, гипертония, метаболические синдромы, сердечно-сосудистые заболевания, а также несбалансированный рацион питания, курение, пониженная физическая и когнитивная активность и хронический стресс. Последние исследования привели к более полному пониманию механизмов влияния хронического стресса на течение и прогрессирование заболеваний, а также того, как сами заболевания нарушают нормальную реакцию на стресс, приводя к возникновению психоневрологических симптомов (Caguso et al. 2019).

## Стресс как фактор риска болезни Альцгеймера

Со времен Ганса Селье, впервые описавшего стресс как биологический феномен, известно, что хронический стресс может стать причиной развития различных патологий. Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную систему (ГГГКС), что приводит к запуску каскада физиологических реакций. Сначала стресс индуцирует высвобождение кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ), который, в свою очередь, стимулирует переднюю долю гипофиза для секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Затем АКТГ стимулирует кору надпочечников, способствуя выделению глюкокортикоидных гормонов — кортизола у человека и кортикостерона у грызунов. В норме торможение ГГГКС осуществляется посредством

механизма отрицательной обратной связи (Tasker, Herman 2011).

Продолжительный стресс приводит к чрезмерно длительной активации и, в дальнейшем, дисрегуляции ГГГКС. В результате гиперсекреции глюкокортикоидов (ГК) может привести к нарушению гомеостаза организма. Так, продолжительное воздействие ГК оказывает негативное влияние на нервную систему, индуцируя атрофию гиппокампа и префронтальной коры (McEwen 2008) и гипертрофию миндалин (Vyas et al. 2004), что впоследствии может привести к нарушениям памяти, эмоциональной нестабильности, окислительному стрессу, нейровоспалениям, а следовательно, и к различным нейродегенеративным заболеваниям, включая БА (Canet et al. 2019) (рис. 1).

Доклинические исследования БА проводятся на модельных животных с БА-подобными патологиями, как трансгенных (Götz et al. 2018), так и не трансгенных (Shree et al. 2017). Одни из первых доказательств связи стресса с БА были получены, когда введение экзогенных ГК крысам повысило экспрессию предшественника бета-амилоида (amyloid precursor protein, APP) и способствовало отложению гиперфосфорилированного тау-белка (Elliott et al. 1993; Budas et al. 1999). Повышенное отложение амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков было выявлено и у трансгенных мышей с гиперэкспрессией КРФ и APP (Dong et al. 2012; Campbell et al. 2015b). Однако важно отметить, что отложение обоих белков было снижено у грызунов с дефицитом КРФ или же нокаутных по рецептору КРФ (Filipcik et al. 2012; Campbell et al. 2015a). Стресс, вызванный иммобилизацией, также увеличил

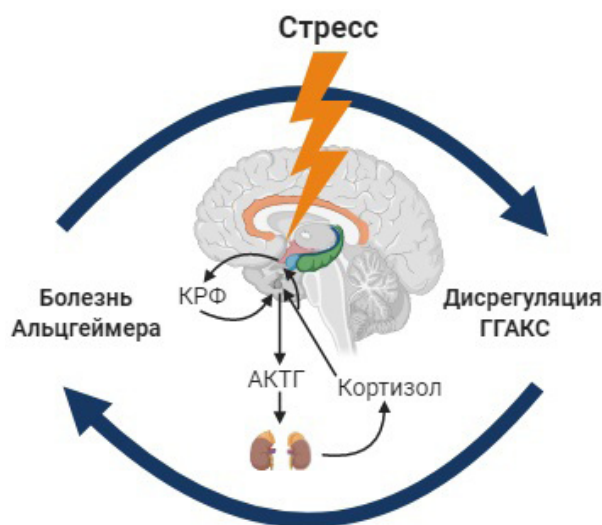


Рис. 1. Болезнь Альцгеймера и ГГГКС  
Fig. 1. Alzheimer's disease and the HPA axis

образование бета-амилоидного пептида у трансгенных мышей, причем схожий результат наблюдался и при введении им экзогенного КРФ (Kang et al. 2007). Кроме того, клетки нейробластомы, инкубированные с ГК, показали повышенную экспрессию APP и связанных с ним ферментов (Green et al. 2006). Таким образом, хотя данные модели только схожи с БА и представляют собой скорее БА-подобные невропатологии, а введение ГК или их повышенная экспрессия лишь частично имитирует индуцированную стрессом активацию ГТАКС, вышеуказанные исследования показали, что стресс действительно играет критическую роль в патогенезе БА.

Анализ мутаций у пациентов с БА позволил выявить ассоциацию между данным заболеванием и мутацией в гене 11 $\beta$ -HSD1, кодирующем 11 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназу, катализирующую превращение биологически инертного кортизона в кортизол (de Quervain et al. 2004). Фармакологическое ингибирование 11 $\beta$ -HSD1 у мышей способствовало улучшению пространственной памяти (Sooy et al. 2010) и снижению количества амилоидных бляшек в коре и миндалине (Sooy et al. 2015). Нокаут данного гена привел к снижению уровня ГК в гиппокампе, а также к улучшению долговременной и пространственной памяти (Yau et al. 2015).

Важнейшим молекулярным признаком БА является накопление тау-белка в виде нейрофибриллярных клубков, обладающих нейротоксичностью (Iqbal et al. 2010). Одно из недавних исследований выявило, что в норме тау подвергается эндосомной деградации (Vaz-Silva et al. 2018). Показано, что нокаут гена, кодирующего малую гуанозинтрифосфат гидролазу (ГТФазу) Rab35, играющую ключевую роль в регуляции сортировки тау на пути к лизосомам, значительно замедляет его деградацию. Кроме того, в нейрональной культуре, обработанной ГК, было зафиксировано избирательное сниже-

ние экспрессии Rab35. Затем экспрессия Rab35 и других эндоцитарных ГТФаз была измерена в гиппокампе крыс, которые получали инъекции ГК. Уровень экспрессии Rab35 действительно был снижен, в то время как экспрессия других ГТФаз не менялась. В целом результаты *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что ГК специфически подавляет транскрипцию Rab35, что и приводит к нарушениям в деградации тау.

Было также продемонстрировано, что вызванное стрессом гиперфосфорилирование тау не было предотвращено адrenaлэктомией, однако его не наблюдалось у мышей с дефицитом рецептора КРФ 1-го типа (КРФР 1) и у мышей, получавших селективный антагонист КРФР 1 (анталармин). На основании вышеописанных данных авторы исследования пришли к заключению, что подобные результаты могут указывать на способность КРФ индуцировать тау-патологию независимо от активации ГТАКС (Rissman et al. 2007).

Таким образом, последние исследования существенно расширили наши представления о патогенезе БА и показали, что хронический стресс является потенциальным фактором риска развития данного заболевания. Более того, механизмы, посредством которых стресс влияет на течение БА, довольно разнообразны и требуют более тщательного изучения. Однако важно отметить, что все вышеизложенные исследования, основанные на введении ГК, не отражают реального ответа организма на стрессорное воздействие, что также открывает широкий простор для дальнейших экспериментов. Вероятно, различные стратегии, направленные на устранение симптомов, связанных со стрессом, а также на повышение устойчивости к нему, могли бы улучшить качество жизни пациентов с деменцией, увеличить ее продолжительность и замедлить, а в дальнейшем и предотвратить развитие подобных заболеваний.

## References

- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A. et al. (2011) Alzheimer's disease. *Lancet*, vol. 377, no. 9770, pp. 1019–1031. PMID: 21371747. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61349-9 (In English)
- Braak, H., Braak, E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, vol. 82, no. 4, pp. 239–259. PMID: 1759558. DOI: 10.1007/BF00308809 (In English)
- Budas, G., Coughlan, C. M., Seckl, J. R., Breen, K. C. (1999) The effect of corticosteroids on amyloid  $\beta$  precursor protein/amyloid precursor-like protein expression and processing in vivo. *Neuroscience Letters*, vol. 276, no. 1, pp. 61–64. PMID: 10586975. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00790-9 (In English)
- Campbell, S. N., Zhang, C., Monte, L. et al. (2015a) Increased tau phosphorylation and aggregation in the hippocampus of mice overexpressing corticotropin-releasing factor. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 43, no. 3, pp. 967–976. PMID: 25125464. DOI: 10.3233/JAD-141281 (In English)
- Campbell, S. N., Zhang, C., Roe, A. D. et al. (2015b) Impact of CRFR1 ablation on amyloid- $\beta$  production and accumulation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 45, no. 4, pp. 1175–1184. PMID: 25697705. DOI: 10.3233/jad-142844 (In English)



- Canet, G., Hernandez, C., Zussy, C. et al. (2019) Is AD a stress-related disorder? Focus on the HPA axis and its promising therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 11, article 269. PMID: 31611783. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00269 (In English)
- Caruso, A., Nicoletti, F., Gaetano, A., Scaccianoce, S. (2019) Risk factors for Alzheimer's disease: Focus on stress. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, article 976. PMID: 31551781. DOI: 10.3389/fphar.2019.00976 (In English)
- de Quervain, D. J.-F., Poirier, R., Wollmer, M. A. et al. (2004) Glucocorticoid-related genetic susceptibility for Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, vol. 13, no. 1, pp. 47–52. PMID: 14583441. DOI: 10.1093/hmg/ddg361 (In English)
- Dong, H., Murphy, K. M., Meng, L. et al. (2012) Corticotrophin releasing factor accelerates neuropathology and cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 28, no. 3, pp. 579–592. PMID: 22045495. DOI: 10.3233/JAD-2011-111328 (In English)
- Elliott, E. M., Mattson, M. P., Vanderklis, P. et al. (1993) Corticosterone exacerbates kainate-induced alterations in hippocampal tau immunoreactivity and spectrin proteolysis in vivo. *Journal of Neurochemistry*, vol. 61, no. 1, pp. 57–67. PMID: 8515288. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb03537.x (In English)
- Filipcik, P., Novak, P., Mravec, B. et al. (2012) Tau protein phosphorylation in diverse brain areas of normal and CRH deficient mice: Up-regulation by stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 32, no. 5, pp. 837–845. PMID: 22222439. DOI: 10.1007/s10571-011-9788-9 (In English)
- Götz, J., Bodea, L.-G., Goedert, M. (2018) Rodent models for Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, vol. 19, no. 10, pp. 583–598. PMID: 30194347. DOI: 10.1038/s41583-018-0054-8 (In English)
- Green, K. N., Billings, L. M., Roozendaal, B. et al. (2006) Glucocorticoids increase amyloid- $\beta$  and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 35, pp. 9047–9056. PMID: 16943563. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006 (In English)
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., Grundke-Iqbal, I. (2010) Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Current Alzheimer Research*, vol. 7, no. 8, pp. 656–664. PMID: 20678074. DOI: 10.2174/156720510793611592 (In English)
- Kang, J.-E., Cirrito, J. R., Dong, H. et al. (2007) Acute stress increases interstitial fluid amyloid- $\beta$  via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 25, pp. 10673–10678. PMID: 17551018. DOI: 10.1073/pnas.0700148104 (In English)
- Marcus, C., Mena, E., Subramaniam, R. M. (2014) Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 39, no. 10, pp. e413–e426. PMID: 25199063. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000547 (In English)
- McEwen, B. S. (2008) Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European Journal of Pharmacology*, vol. 583, no. 2–3, pp. 174–185. PMID: 18282566. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.071 (In English)
- Rissman, R. A., Lee, K.-F., Vale, W., Sawchenko, P. E. (2007) Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation. *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 24, pp. 6552–6562. PMID: 17567816. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5173-06.2007 (In English)
- Shree, S., Bhardwaj, R., Deshmukh, K., Deshmukh, R. (2017) Non-transgenic animal models of Alzheimer's disease. In: P. K. Bansal, R. Deshmukh (eds.). *Animal models of neurological disorders: Principle and working procedure for animal models of neurological disorders*. Singapore: Springer, pp. 3–22. DOI: 10.1007/978-981-10-5981-0\_2 (In English)
- Sooy, K., Noble, J., McBride, A. et al. (2015) Cognitive and disease-modifying effects of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in male Tg2576 mice, a model of Alzheimer's disease. *Endocrinology*, vol. 156, no. 12, pp. 4592–4603. PMID: 26305888. DOI: 10.1210/en.2015-1395 (In English)
- Sooy, K., Webster, S. P., Noble, J. et al. (2010) Partial deficiency or short-term inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 improves cognitive function in aging mice. *The Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 41, pp. 13867–13872. PMID: 20943927. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2783-10.2010 (In English)
- Tasker, J. G., Herman, J. P. (2011) Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Stress*, vol. 14, no. 4, pp. 398–406. PMID: 21663538. DOI: 10.3109/10253890.2011.586446 (In English)
- Vaz-Silva, J., Gomes, P., Jin, Q. et al. (2018) Endolysosomal degradation of Tau and its role in glucocorticoid-driven hippocampal malfunction. *The EMBO Journal*, vol. 37, no. 20, article e99084. PMID: 30166454. DOI: 10.15252/embj.201899084 (In English)
- Vyas, A., Pillai, A. G., Chattarji, S. (2004) Recovery after chronic stress fails to reverse amygdaloid neuronal hypertrophy and enhanced anxiety-like behavior. *Neuroscience*, vol. 128, no. 4, pp. 667–673. PMID: 15464275. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.07.013 (In English)
- Yau, J. L. W., Wheelan, N., Noble, J. et al. (2015) Intrahippocampal glucocorticoids generated by 11 $\beta$ -HSD1 affect memory in aged mice. *Neurobiology of Aging*, vol. 36, no. 1, pp. 334–343. PMID: 25109766. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.007 (In English)