

УДК 616.891

DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-93-102

О РОЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА И ДЕПРЕССИИ

М.Х. Гайнутдинов¹, Д.М. Хакимова², Т.Б. Калининкова¹, Р.Р. Шагидуллин¹

¹Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан,
г. Казань, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
г. Казань, Россия

e-mail: tbkalinnikova@gmail.com

В работе представлен обзор результатов исследований, в которых рассматривается холинергическая гипотеза центральных процессов стресс-реакции организма человека и депрессии, вызванной хроническими социальными стрессами. Эти исследования включают в себя как работы клиницистов, занимающихся патогенезом депрессии, так и эксперименты с грызунами. Рассмотрена история открытия стресс-реакции организмов человека и позвоночных животных. Проведен анализ результатов ранних исследований 1980–1990-х гг., которые привели к появлению гипотезы о ключевой роли холинергической системы головного мозга в реализации неспецифической стресс-реакции целого многоклеточного организма человека и грызунов. Особое внимание уделено новейшим представлениям о функционировании ацетилхолина в головном мозге в качестве нейромодулятора, осуществляющего объемный механизм передачи информации. Приведен обзор результатов экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что первичной реакцией организмов человека и грызунов при действии стресса является активация холинергической трансмиссии в головном мозге, а не последующие изменения функций серотонинергической системы. Проведен анализ многочисленных исследований, результатом которых явились факты, подтверждающие холинергическую гипотезу стресса и депрессии. Эти факты заключаются в следующем: во-первых, повышение уровня ацетилхолина в целом головном мозге или в гипоталамической инъекцией физостигмина и стресс вызывают сходные изменения поведения и физиологического состояния организмов грызунов; во-вторых, однократное действие стресса вызывает повышение уровня ацетилхолина в нескольких областях головного мозга, коррелирующее с адаптивными изменениями поведения; в-третьих, действие хронического стресса, вызывающего нарушения поведения грызунов, сходные с проявлениями депрессии, сопровождается повышением уровня ацетилхолина в головном мозге. В целом настоящая работа позволяет сделать вывод о том, что представления о ключевой роли холинергической системы в центральных процессах стресс-реакции могут быть научной основой дальнейших исследований механизмов депрессии в клинике и в экспериментах.

Ключевые слова: стресс, депрессия, ацетилхолин, нейромодулятор, поведение.

Стресс-реакция организмов человека и позвоночных является неспецифической компонентой их реакции на сильные изменения окружающей среды [1–4]. Эта реакция, проявляющаяся в изменениях поведения и физиологического состояния организма, в большинстве случаев адаптивна, но при хроническом стрессе проявляется ее негативное влияние на организм человека [1–4]. Хорошо известно участие в стресс-реакции симпатической нервной системы и оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [2–5]. В то же время во многом остаются неидентифи-

цированными первичные (центральные) процессы стресс-реакции, происходящие в головном мозге, хотя они играют ключевую роль в развитии болезней стресса – заболеваний, вызванных хроническим стрессом или провоцируемых стрессовыми воздействиями [6]. Одной из таких болезней является депрессия [6]. В этой работе обобщены результаты новейших исследований, посвященных роли холинергической системы головного мозга в первичных процессах стресс-реакции и развитии депрессии, индуцированной хроническим стрессом.

Стресс-реакция организмов человека и позвоночных. Термин «стресс» широко используется в современной науке применительно к реакциям на экстремальные факторы среды не только многоклеточных организмов человека и животных, но и растений, одноклеточных организмов и клеток, составляющих многоклеточный организм. В то же время для многоклеточных организмов человека и животных термин «стресс» использовался в 20–30-е гг. XX в. Уолтером Кэнноном для обозначения внешних факторов, которые нарушают гомеостаз и являются вредными агентами, вызывающими болезни [7]. В 40-х гг. XX в. Гансом Селье была разработана концепция стресса как состояния организмов человека и животных, которое вызывается социальными и физиологическими факторами среды, болезнями и неспецифично к фактору, вызывающему его [7]. Эта концепция в 60–80-е гг. XX в. оказала огромное влияние на научные исследования в области физиологии, эндокринологии, медицине и социологии [4].

Г. Селье первоначально рассматривал стресс как «адаптационный синдром», который возникает в организме как реакция на сильные изменения окружающей или внутренней среды организма независимо от того, какой фактор среды изменяется [2]. Впоследствии он отделил стресс, который всегда адаптивен, от дистресса, который при хроническом действии стресса на организм оказывает на него негативное влияние [4]. В последние десятилетия было показано участие в стресс-реакции организмов человека и позвоночных оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [5, 6, 8, 9]. Как физические, так и биологические факторы среды, неблагоприятные для организма, вызывают секрецию гипоталамусом К-гормона, который в свою очередь вызывает секрецию гипофизом адренокортикотропного гормона, индуцирующего секрецию корой надпочечников глюкокортикоидов (у человека – кортизола). Дополнительно происходит секреция надпочечниками адреналина. Кроме того, при стрессе сигналы из ЦНС вызывают стимуляцию симпатической нервной системы. Все последующие изменения функций тела чело-

века или позвоночного являются следствием сильного влияния стимуляции симпатической нервной системы и гормонов надпочечников на железы внутренней секреции, репродуктивную, сердечно-сосудистую системы и внутренние органы, функции которых определяют энергетический обмен в организме [5, 6, 8, 9]. В теле человека в целом стресс-реакция адаптивна для организмов здоровых людей, если она вызывается физическими факторами среды (холод, тепло и др.) или длительным голоданием. В то же время при гипертонии повышение артериального давления в результате активации симпатической нервной системы угрожает жизни человека, а у больных сахарным диабетом повышение уровня сахара в крови эмоциональным стрессом также чрезвычайно опасно. Хорошо известны многочисленные проявления негативного влияния хронического стресса на интегративные функции ЦНС [6].

О роли ацетилхолина в центральных процессах стресс-реакции организмов человека и грызунов и депрессии. Стресс-реакция организмов человека и позвоночных включает в себя не только изменения физиологического состояния организма, но и адаптивные изменения поведения, обусловленные процессами, индуцированными стрессорами в головном мозге [4–6]. В головном мозге во время стресс-реакции происходит и формирование сигналов, поступающих в гипоталамус для активации симпатической нервной системы и оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», вызывающей адаптивные изменения процессов, происходящих в теле человека и позвоночного [4–6]. Несмотря на большое количество исследований, в которых рассматриваются центральные процессы стресс-реакции, вопрос об их механизмах во многом остается открытым из-за чрезвычайной сложности организации ЦНС.

На протяжении последних десятилетий процессы, происходящие при стрессе в головном мозге человека, в основном рассматриваются в связи с болезнями, одной из причин которых является стресс [6, 7, 10–12]. К этим болезням относятся депрессия, шизофрения, посттравматическое стрессовое

расстройство, болезнь Иценко–Кушинга и др. [6]. Результаты этих многочисленных исследований в ряде случаев дают и информацию о центральных процессах стресс-реакции организмов человека и экспериментальных животных, которые адаптивны для организма. Долгое время в качестве первичных центральных процессов стресс-реакции рассматривались адаптивные изменения систем моноаминов (серотонин, дофамин) и норадреналинов, которые происходят в головном мозге при действии как физических, так и социальных факторов окружающей среды [8, 9]. В то же время в последние годы появился ряд исследований, в которых показана ключевая роль холинергической системы в реакциях ЦНС на стрессовые условия окружающей среды [12, 13]. Ацетилхолиновая гипотеза реакции ЦНС на стресс во многом базируется на результатах исследований роли холинергической системы в развитии депрессии, индуцированной стрессовыми условиями окружающей среды. Двумя причинами развития депрессии являются генетическая предрасположенность и негативное влияние психосоциальных стрессов на ЦНС. Поэтому считается, что первичные процессы, происходящие в ЦНС в условиях ее адаптивной реакции на стресс и в условиях развития депрессии, индуцированной стрессом, идентичны [10, 11]. Впервые гипотеза об активации холинергической системы как причине депрессии была сформулирована в 1972 г. [14]. В 1980 г. было показано, что периферическое введение в организм человека ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХ-эстеразы) физостигмина вызывает симптомы тревоги и депрессии в результате повышения уровня ацетилхолина в головном мозге [15]. Повышение уровня кортизола в плазме крови, вызванное физостигмином, показало, что повышение уровня ацетилхолина в мозге активирует ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [15].

В 2012–2013 гг. с использованием современных методов оценки уровня ацетилхолина (АХ) в головном мозге показано, что он повышен у больных депрессией [16, 17]. Следовательно, развитие депрессии включает в себя активацию холинергической системы в

головном мозге [10]. Исследования, проводившиеся с грызунами, подтвердили, что повышение уровня АХ в головном мозге, вызванное частичным ингибированием АХ-эстеразы физостигмином, вызывает состояние тревоги и изменения поведения, сходные с симптомами депрессии у людей [10]. Локальное введение физостигмина в гиппокамп грызунов также вызывает состояние тревоги и изменения поведения, сходные с депрессией [10]. Эти результаты показывают, что гиперактивность холинергической трансмиссии в гиппокампе может быть причиной симптомов депрессии [10]. Стресс влечет за собой активацию холинергической системы в головном мозге грызунов не только в условиях моделирования в экспериментах с грызунами индукции стрессовыми условиями среды нарушений поведения, сходных с симптомами депрессии у людей, но и тогда, когда он вызывает адаптивные изменения поведения и физиологического состояния организма. Уже в 1987 г. М. Гилад показал, что адаптивная реакция ЦНС грызунов на стресс включает в себя активацию секреции АХ нейронами гиппокампа, проявляющуюся уже через несколько минут действия стресса на организм [13]. В 1996 г. в работе Дж. Марка и соавт. была показана быстрая (минуты) активация стрессом секреции АХ как в гиппокампе, так и в префронтальной коре головного мозга [18]. Адаптивная активация холинергической системы головного мозга стрессовыми условиями среды показана и в ряде недавних исследований [8, 10, 12, 19].

Наличие гиперактивации холинергической сигнализации в головном мозге как в условиях адаптивного изменения поведения под влиянием стресса, так и в условиях развития симптомов депрессии в настоящее время не вызывает сомнений [10, 12]. Между тем долгое время оставалась непонятной роль этой гиперактивации в адаптивном изменении поведения под влиянием стресса и в состоянии депрессии. Проблема заключалась в том, что стресс и депрессия являются состояниями функций головного мозга, длящимися десятки минут, часы и дни. Состояние функций ЦНС, как правило, рассматривается в связи с системами нейромодуляторов (серо-

тонин, дофамин, норадреналин), которые осуществляют так называемый объемный механизм передачи информации диффузией нейромодуляторов в межнейрональном пространстве, изменяя быструю синаптическую трансмиссию, осуществляемую нейротрансмиттерами (АХ, глутамат, ГАМК). В связи с тем, что АХ, секретируемый нейронами, гидролизуется АХ-эстеразой, считалось, что в ЦНС его возбуждающее действие, по аналогии с нервно-мышечными синапсами, ограничивается синапсом (пространство между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами). Поэтому традиционно состояния стресса и депрессии в головном мозге объяснялись активацией серотонинергической и норадренергической систем, но не холинергической системы [20–21].

Результатом многочисленных исследований молекулярных и клеточных механизмов регуляции поведения АХ явилось качественное изменение представлений о функциях АХ в ЦНС, что сформулировано в последние десять лет в ряде обзорных работ [10, 11, 22, 23]. Эти представления сводятся к следующему:

1. Если в нервно-мышечных синапсах и периферических ганглиях АХ является возбуждающим нейротрансмиттером, то в головном мозге он в основном выполняет функции нейромодулятора, осуществляющего медленные процессы объемной передачи информации [10, 12, 22].

2. АХ как нейромодулятор, функционирующий не в ганглиях, а в межнейрональном пространстве, активирует как мускариновые, так и никотиновые рецепторы АХ, локализованные вне синапсов [12, 22].

3. Медленная холинергическая трансмиссия, вызывающая фазные изменения активности больших ансамблей нейронов, происходит из-за специфичности молекулярных форм АХ-эстеразы в головном мозге [22].

Известно, что АХ, секретируемый холинергическими нейронами, в синаптической щели нервно-мышечных синапсов гидролизуется с большой скоростью АХ-эстеразой [24]. Поэтому до последнего времени считалось, что эта сигнальная молекула, в отличие от биогенных аминов, не может осуществ-

лять объемный механизм передачи информации диффузией в межнейрональном пространстве из-за наличия в нем АХ-эстеразы. Тем не менее исследования молекулярных форм АХ-эстеразы в головном мозге грызунов, проведенные в последние десятилетия, во многом сняли это возражение [22]. Оказалось, функции АХ-эстеразы в головном мозге и в нервно-мышечных синапсах значительно различаются. В нервно-мышечных синапсах происходит так называемая ультрабыстрая холинергическая трансмиссия, поскольку одиночный импульс длится не более чем 2–4 мс с интервалами между импульсами около 10 мс [22]. Соответственно, АХ, секретируемый моторным нейроном, должен в течение 10 мс гидролизоваться АХ-эстеразой, локализованной в синаптической щели. АХ-эстераза, локализованная в синаптической щели нервно-мышечных синапсов грызунов и человека, представляет собой асимметричный фермент, состоящий из каталитических субъединиц, связанных с коллагеновым хвостом (в основном это А12 АХ-эстераза), и содержание ее в синаптической щели является чрезвычайно высоким [22]. Молекулы АХ, секретируемые моторными нейронами, достигают никотиновых рецепторов в мышцах, и чрезвычайно быстро активируется А12 АХ-эстераза [22]. В дополнение к асимметричной форме АХ-эстеразы с коллагеновым хвостом мышца содержит также тетраметрическую глобулярную форму АХ-эстеразы G4, и функции этих форм фермента различаются.

АХ является нейротрансмиттером не только в нервно-мышечных синапсах, но и в большинстве межнейронных синапсов в вегетативной нервной системе и в ряде синапсов в ЦНС. Холинергические трансмиссии в межнейронных и нервно-мышечных синапсах имеют ряд отличий. Одним из таких отличий является отсутствие А12 АХ-эстеразы в синаптической щели в межнейронных синапсах [22]. АХ-эстераза присутствует в них только в глобулярных формах (в основном G4), которые секретируются пресинаптическими и постсинаптическими нейронами или клетками глии и не концентрируются в синаптической щели [22]. Поэтому G4 АХ-эс-

теразы регулируют концентрацию АХ не в синапсах, а в большом межнейрональном пространстве и с малой скоростью [22]. Экспериментальные данные, полученные прямым измерением концентрации АХ в различных областях головного мозга, стали основанием представления о том, что в ЦНС АХ действует в большей степени как местный гормон, нежели чем быстрый нейротрансмиттер в синапсах. Предполагается, что регуляция функций ЦНС АХ – это процесс, в котором относительно постоянная концентрация АХ в межнейрональном пространстве определяется балансом секреции в него АХ и внесинаптическими АХ-эстеразами [22, 23]. В пользу этой концепции свидетельствует и локализация рецепторов АХ в нейронах головного мозга.

Действие АХ на клетки-мишени осуществляется его связыванием с двумя типами рецепторов: никотиновыми и мускариновыми. Никотиновые рецепторы (н-холинорецепторы) являются трансмембранными ионными каналами, состоящими из пяти пептидных субъединиц, и активация этих рецепторов вызывает деполяризацию мембран мышц и нейронов и, как следствие, оказывает быстрое (5 мс) возбуждающее действие на нейроны и мышцы [22]. Мускариновые рецепторы АХ (м-холинорецепторы) сопряжены с несколькими G-белками, и поэтому связывание АХ с этими рецепторами запускает каскады внутриклеточных посредников (Ca^{2+} , cAMP, инозитол-3-фосфат), результатом чего являются сравнительно медленные и длительные изменения состояния клеток-мишеней (нейроны, кардиомиоциты, гладкие мышцы, железы внутренней секреции) [12, 22]. В нервно-мышечных синапсах н-холинорецепторы локализованы в синаптической щели непосредственно на постсинаптической мембране. Напротив, в головном мозге при наличии традиционных холинергических синапсов с постсинаптической локализацией н-холинорецепторов в большинстве случаев идентифицируются пресинаптические н-холинорецепторы [12, 22]. М-холинорецепторы в нейронах головного мозга также в основном являются пресинаптическими [12, 22]. Пресинаптические н-холинорецепторы ней-

ронов головного мозга свидетельствуют о том, что основным механизмом холинергической передачи в головном мозге является диффузия АХ в межнейрональном пространстве, а не синаптическая холинергическая трансмиссия [8, 10, 22]. Этот вывод подтверждается и спецификой форм АХ-эстераз в головном мозге [22].

Эти новые представления о том, что АХ функционирует в головном мозге как нейромодулятор, а не как нейротрансмиттер [10, 12, 22], позволяют объяснить ключевую роль активации холинергической системы в осуществлении центральных процессов адаптивной стресс-реакции организмов грызунов и человека в развитии депрессии.

Разный характер секреции АХ в различных отделах головного мозга в сочетании с объемной холинергической трансмиссией дает теоретическое обоснование экспериментальным и клиническим фактам, свидетельствующим о корреляции между активацией холинергической трансмиссии и изменениями психического состояния людей и поведения грызунов в условиях социального стресса и депрессии. В то же время во многом остаются открытыми два основных вопроса:

1. В каких областях головного мозга происходит активация стрессом холинергической трансмиссии, которая приводит к адаптивным изменениям поведения и физиологического состояния организма или к депрессии?

2. Как активация холинергической трансмиссии вызывает нарушения функций систем моноаминов (серотонина, дофамина и норадреналина), коррекция которых традиционно является основным методом лечения депрессии [20, 21]?

Известно, что холинергическая трансмиссия в гиппокампе, амигдале, префронтальной коре и стриатуме модулирует изменения поведения, индуцируемые стрессорами [24–26]. Усиление глобального или локализованного в гиппокампе холинергического тока в головном мозге вызывает у экспериментальных животных поведение, сходное с состоянием тревоги и депрессии у человека [11]. В то же время влияние холинергической трансмиссии на изменения поведения, вы-

званные стрессом, носит сложный характер и зависит от области головного мозга [10]. Стресс вызывает активацию секреции ацетилхолина в гиппокампе и префронтальной коре [10], но не в амигдале [18]. Поэтому необходимы новые исследования влияния стрессоров на холинергическую трансмиссию в различных областях головного мозга экспериментальных животных.

Многие антидепрессанты увеличивают уровень серотонина, осуществляющего в организме функции нейромодулятора и, в меньшей степени, нейротрансмиттера в головном мозге [20, 21]. В то же время антидепрессанты могут увеличивать уровень не только серотонина, но и других биогенных аминов – дофамина и норадреналина [20, 21]. Эти эффекты антидепрессантов и явились основой моноаминовой гипотезы депрессии, которая предполагает, что причиной этого состояния является дефицит моноаминов.

В последние три десятилетия был опубликован целый ряд исследований, результаты которых противоречат моноаминовой гипотезе депрессии [27]. Например, антидепрессанты увеличивают уровень серотонина очень быстро, но их терапевтический эффект при депрессии часто проявляется только через 2–4 нед. после начала лечения [28]. Это и другие противоречия с положениями моноаминовой гипотезы в последние годы привели к выводу о том, что эта гипотеза сверхупрошена и не может рассматриваться как общепринятая [29].

Холинергическая гипотеза депрессии рассматривается как современная альтернатива моноаминовой гипотезе. Одним из аргументов в пользу холинергической гипотезы является то, что она подтверждается не только в условиях развития поведения грызунов, сходного с депрессией в результате хронического действия стресса, но и в условиях адаптивных изменений поведения и физиологического состояния однократным стрессом.

В то же время возможно, что между холинергической и моноаминовой гипотезами отсутствуют принципиальные противоречия, если активация холинергической трансмиссии стрессом первична по отношению к изменениям системы моноаминов в головном

мозге. К сожалению, исследования, имеющие отношение к этому вопросу, единичны. В экспериментах на мышах показано, что ингибитор обратного захвата серотонина флуоксетин, являющийся антидепрессантом, предотвращает развитие изменений поведения, сходных с депрессией, которые вызываются ингибированием АХ-эстеразы [11]. В этой же работе показано, что введение флуоксетина интактным мышам вызывает повышение активности АХ-эстеразы во многих областях мозга, но сильнее всего в гиппокампе – области мозга, имеющей большое значение как в центральных процессах стресс-реакции организма, так и в развитии депрессии, вызванной хроническими социальными стрессами. Эти результаты показывают наличие влияния серотонинергической системы на холинергическую трансмиссию в головном мозге и находятся в соответствии с предположением о том, что при действии стресса изменения функций серотонинергической системы вторичны по отношению к активации холинергической трансмиссии.

Заключение. В настоящее время не вызывают сомнения факты, являющиеся основой холинергической гипотезы стресса и депрессии.

1. Повышение уровня АХ в целом головном мозге или в гиппокампе инъекцией физостигмина вызывает те же изменения поведения и физиологического состояния организмов грызунов, что и стресс.

2. Однократное действие стресса вызывает повышение уровня АХ в нескольких областях головного мозга, коррелирующее с адаптивными изменениями поведения.

3. Действие хронического стресса, вызывающего нарушения поведения грызунов, сходные с проявлениями депрессии, сопровождается повышением уровня АХ в головном мозге.

4. У больных депрессией повышен уровень АХ в головном мозге. В то же время остаются неизвестными многие клеточные и молекулярные механизмы индукции повышенным уровнем АХ как адаптивных изменений поведения при стрессе, так и нарушений когнитивных функций ЦНС в состоянии депрессии.

Литература

1. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flügge S., Korte S.M., Meerlo P., Muri-son R., Olivier B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35 (5): 1291–1301.
2. Selye H. The stress of life. New York: McGraw-Hill; 1956. 544.
3. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J. Hum. Stress.* 1975; 1 (2): 37–44.
4. Viner R. Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Soc. Stud. Sci.* 1999; 29 (3): 391–410.
5. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic – pituitary – adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 1991; 12 (2): 118–134.
6. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev.* 2005; 6 (6): 463–475.
7. Cannon W.B. Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics. In: Pettit A., ed. A Chales Richet: ses amis, ses collègues, ses élèves. Paris: Édition Médi-cales; 1926: 91.
8. Nutt D.J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psy-chiatry.* 2008; 69 (suppl. E1): 4–7.
9. Wilner P. Dopamine and depression: A review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain. Res. Rev.* 1983; 287 (3): 211–224.
10. Higley M.J., Picciotto M.R. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and de-pression. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 29: 88–95.
11. Mineur Y.S., Obayemi A., Wigstrand M.B., Fote G.M., Calarco C.A., Li A.M., Picciotto M.R. Cholin-ergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like be-havior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (9): 3573–3578.
12. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron.* 2012; 76 (1): 116–129.
13. Gilad M. The stress-induced response of the septo-hippocampal cholinergic system. A vectorial out-come of psychoneuroendocrinological interactions. *Psychoneuroendocrinol.* 1987; 12 (3): 167–184.
14. Janowsky D.S., El-Yosef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet.* 1972; 2 (7778): 632–635.
15. Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Murphy D.L. Mood and behavioral effects of phy-sostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol. *Science.* 1980; 209 (4464): 1545–1546.
16. Hannestad J.O., Cosgrove K.P., DellaGioia N.F., Perkins E., Bois F., Bhagwagar Z., Seibyl J.P., McClure-Begley T.D., Picciotto M.R., Esterlis I. Changes in the cholinergic system between bipolar de-pression and euthymia as measured with [1231]5IA single photon emission computed tomography. *Bi-ol. Psychiatry.* 2013; 74 (10): 768–776.
17. Saricicek A., Esterlis I., Maloney K.H., Mineur Y.S., Ruf B.M., Muralidharan A., Chen J.I., Cosgro-ve K.P., Kerestes R., Ghose S., Tamminga C.A., Pittman B., Bois F., Tamagnan G., Seibyl J., Picciot-to M.R., Staley J.K., Bhagwagar Z. Persistent β_2^* -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry.* 2012; 169 (8): 851–859.
18. Mark G.P., Rada P.V., Shors T.J. Inescapable stress enhances extracellular acetylcholine in the rat hip-pocampus and prefrontal cortex but not the nucleus accumbens or amygdala. *Neurosci.* 1996; 74 (3): 767–774.
19. Del Arco A., Segovia G., Garrido P., de Blas M., Mora F. Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behav. Brain Res.* 2007; 176 (2): 267–273.
20. Delgado P.L. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (suppl. 6): 7–11.
21. Delgado P.L., Moreno F.A. Role of norepinephrine in depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (suppl. 1): 5–12.
22. Dunant Y., Gisiger V. Ultrafast and slow cholinergic transmission. Different involvement of acetylcho-linesterase molecular forms. *Molecules.* 2017; 22 (8): e1300.

23. Sarter M., Parikh V., Howe W.M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (5): 383–390.
24. Warner-Schmidt J.L., Schmidt E.F., Marshall J.J., Rubin A.J., Arango-Lievano M., Kaplitt M.G., Ibanez-Tallon I., Heintz N., Greengard P. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (28): 11360–11365.
25. Belujon P., Grace A.A. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1216 (1): 114–121.
26. McGaugh J.L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004; 27 (1): 1–28.
27. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl. 6): 4–6.
28. Lenox R.H., Frazer A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle, C. Nemeroff (Eds.). *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress.* Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 1139–1163.
29. Lacasse J.R., Leo J. Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine.* 2005; 2 (12): e392.

CHOLINERGIC SYSTEM RESPONSE TO STRESS AND DEPRESSION

M.Kh. Gaynutdinov¹, D.M. Khakimova²,
T.B. Kalinnikova¹, R.R. Shagidullin¹

¹*Institute for Environmental Problems and Subsoil Use, Tatarstan Academy of Sciences,
Kazan, Russia;*

²*Kazan Federal University, Kazan, Russia*

e-mail: tbkalinnikova@gmail.com

The paper presents a summary of results considering cholinergic hypothesis on the central processes of human stress response and depression caused by chronic social stress. These studies include both the work of clinicians, who are examining pathogenesis of depression, and experiments with rodents. The authors also consider the history of stress response discovery in humans and vertebrates. The paper analyses the results of early studies (1980s–1990s), which led to the hypothesis on the key role of brain cholinergic system in nonspecific stress response of the whole multicellular organism of humans and rodents. Special attention is paid to the latest ideas on acetylcholine as the most powerful neuromodulator in the brain. Acetylcholine is said to transmit large volumes of information. The authors conducted the summary of experimental and clinical studies showing that the primary reaction of humans and rodents under stress is manifested in the activation of brain cholinergic transmission, but not in subsequent changes in serotonergic system functioning. The paper analyses numerous studies, the result of which confirmed the cholinergic hypothesis on stress and depression. These facts are as follows: firstly, the increase in the acetylcholine level in the brain or in the hippocampus (physostigmine injection) causes similar changes in the behavior and physiological state of rodents under stress; secondly, single-time stress increases the acetylcholine level in several areas of the brain, thus, correlating to adaptive changes in behavior; thirdly, chronic stress that causes disturbances in rodent behavior, which are similar to depression, is accompanied by an increase of the acetylcholine level in the brain. In general, the authors come to the conclusion that ideas on the key role of cholinergic system in stress response can serve as a scientific basis for further research on the depression mechanisms both clinically and experimentally

Keywords: stress, depression, acetylcholine, neuromodulator, behavior.

References

1. Koolhaas J.M., Bartolomucci A., Buwalda B., de Boer S.F., Flügge S., Korte S.M., Meerlo P., Muriison R., Olivier B., Palanza P., Richter-Levin G., Sgoifo A., Steimer T., Stiedl O., van Dijk G., Wöhr M., Fuchs E. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35 (5): 1291–1301.

2. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956. 544.
3. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J. Hum. Stress*. 1975; 1 (2): 37–44.
4. Viner R. Putting stress in life: Hans Selye and the making of stress theory. *Soc. Stud. Sci.* 1999; 29 (3): 391–410.
5. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic – pituitary – adrenocortical axis. *Endocr. Rev.* 1991; 12 (2): 118–134.
6. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev.* 2005; 6 (6): 463–475.
7. Cannon W.B. Physiological regulation of normal states: some tentative postulates concerning biological homeostatics. In: Pettit A., ed. *A Chales Richet: ses amis, ses collègues, ses élèves*. Paris: Édition Médicales; 1926: 91.
8. Nutt D.J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2008; 69 (suppl. E1): 4–7.
9. Wilner P. Dopamine and depression: A review of recent evidence. I. Empirical studies. *Brain. Res. Rev.* 1983; 287 (3): 211–224.
10. Higley M.J., Picciotto M.R. Neuromodulation by acetylcholine: examples from schizophrenia and depression. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2014; 29: 88–95.
11. Mineur Y.S., Obayemi A., Wigstrand M.B., Fote G.M., Calarco C.A., Li A.M., Picciotto M.R. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (9): 3573–3578.
12. Picciotto M.R., Higley M.J., Mineur Y.S. Acetylcholine as neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 2012; 76 (1): 116–129.
13. Gilad M. The stress-induced response of the septo-hippocampal cholinergic system. A vectorial outcome of psychoneuroendocrinological interactions. *Psychoneuroendocrinol.* 1987; 12 (3): 167–184.
14. Janowsky D.S., El-Yosef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972; 2 (7778): 632–635.
15. Risch S.C., Cohen R.M., Janowsky D.S., Kalin N.H., Murphy D.L. Mood and behavioral effects of physostigmine on humans are accompanied by elevations in plasma beta-endorphin and cortisol. *Science*. 1980; 209 (4464): 1545–1546.
16. Hannestad J.O., Cosgrove K.P., DellaGioia N.F., Perkins E., Bois F., Bhagwagar Z., Seibyl J.P., McClure-Begley T.D., Picciotto M.R., Esterlis I. Changes in the cholinergic system between bipolar depression and euthymia as measured with [123I]5IA single photon emission computed tomography. *Biol. Psychiatry*. 2013; 74 (10): 768–776.
17. Saricicek A., Esterlis I., Maloney K.H., Mineur Y.S., Ruf B.M., Muralidharan A., Chen J.I., Cosgrove K.P., Kerestes R., Ghose S., Tamminga C.A., Pittman B., Bois F., Tamagnan G., Seibyl J., Picciotto M.R., Staley J.K., Bhagwagar Z. Persistent β_2^* -nicotinic acetylcholinergic receptor dysfunction in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*. 2012; 169 (8): 851–859.
18. Mark G.P., Rada P.V., Shors T.J. Inescapable stress enhances extracellular acetylcholine in the rat hippocampus and prefrontal cortex but not the nucleus accumbens or amygdala. *Neurosci.* 1996; 74 (3): 767–774.
19. Del Arco A., Segovia G., Garrido P., de Blas M., Mora F. Stress, prefrontal cortex and environmental enrichment: studies on dopamine and acetylcholine release and working memory performance in rats. *Behav. Brain Res.* 2007; 176 (2): 267–273.
20. Delgado P.L. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61 (suppl. 6): 7–11.
21. Delgado P.L., Moreno F.A. Role of norepinephrine in depression. *J. Clin. Psychiatry*. 2000; 61 (suppl. 1): 5–12.
22. Dunant Y., Gisiger V. Ultrafast and slow cholinergic transmission. Different involvement of acetylcholinesterase molecular forms. *Molecules*. 2017; 22 (8): e1300.
23. Sarter M., Parikh V., Howe W.M. Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10 (5): 383–390.
24. Warner-Schmidt J.L., Schmidt E.F., Marshall J.J., Rubin A.J., Arango-Lievano M., Kaplitt M.G., Ibanez-Tallon I., Heintz N., Greengard P. Cholinergic interneurons in the nucleus accumbens regulate depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (28): 11360–11365.

25. Belujon P., Grace A.A. Hippocampus, amygdala, and stress: interacting systems that affect susceptibility to addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1216 (1): 114–121.
26. McGaugh J.L. The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Ann. Rev. Neurosci.* 2004; 27 (1): 1–28.
27. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl. 6): 4–6.
28. Lenox R.H., Frazer A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C., eds. *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002: 1139–1163.
29. Lacasse J.R., Leo J. Serotonin and depression: A disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Medicine.* 2005; 2 (12): e392.