

Багаутдинов М.Р.¹, Брындина И.Г.²

Церамиды гиппокампа как вероятный компонент в патогенезе нейродегенеративных нарушений при эмоциональном и метаболическом стрессе с учетом различной стресс-резистентности организма

1 - БУЗ и СПЭ УР «Республиканская клиническая психиатрическая больница Минздрава Удмуртии», г. Ижевск; 2 - ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

Bagautdinov M.R., Bryndina I.G.

Hippocampal ceramides as a possible component in the pathogenesis of neurodegenerative disorders in term of emotional and metabolic stress with reference to various stress-resistance

Резюме

Хронический стресс приводит к развитию ряда патологических состояний. Это сопровождается срывом адаптационных возможностей. Устойчивость к стрессу является важным фактором в реакции организма на стресс. Доказана роль церамидов в развитии стресс-индуцированных расстройств. Нами исследовано содержание церамидов гиппокампа при эмоциональном и метаболическом стрессе у крыс с разной стресс-резистентностью. Также изучено влияние активации стресс-лимитирующей (опиоидной) системы на увеличение уровня церамида гиппокампа. Стресс сопровождается увеличением содержания церамидов в ткани гиппокампа. Это связано с процессом церамид-опосредованного апоптоза и нейродегенерации. Данные процессы приводят к когнитивным и аффективным расстройствам. Увеличение содержания церамидов в гиппокампе в зависимости от индивидуально-типологических особенностей организма, в частности, от устойчивости к стрессу. Активация стресс-лимитирующих систем головного мозга вызывает частичное восстановление уровня церамида в гиппокампе. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят определить спектр внешних вмешательств (в том числе фармакологических), направленных на предупреждение повреждающего действия стресса и его последствий.

Ключевые слова: стресс, диабет, гиппокамп, церамид, нейродегенерация

Summary

Chronic stress leading to the development of a number of pathological conditions. This is accompanied by the breakdown of adaptive features. Resistance to stress is an important factor in the body's response to stress. Proved the role of ceramide in the development of stress-induced disorders. We have investigated the ceramide levels in the hippocampus under emotional and metabolic stress in rats with different stress resistance. Also studied the effect of activation of the stress-limiting (opioid) system to increase the level of hippocampal ceramide. Stress accompanied by an increase in the content of ceramide in hippocampal tissue. This process is associated with ceramide-mediated apoptosis and neurodegeneration. These processes lead to cognitive and affective disorders. Increase of ceramide in the hippocampus depends on the individual typological characteristics of the organism, in particular, from resistance to stress. Activation of stress-limiting systems in the brain causes partial increase of ceramide levels in the hippocampus. Further research in this direction will determine the range of external interventions (including pharmacological) to prevent the damaging effect of stress and its complications.

Keywords: stress, diabetes, hippocampus, ceramide, neurodegeneration

Введение

Многие патологические состояния, в том числе психические расстройства, зачастую связаны с воздействием на организм хронического стресса различной этиологии на фоне недостаточности адаптационных ре-

сурсов [1,2]. Головной мозг, рассматривается как мишень для стрессорных воздействий. Описан «порочный круг», приводящий к т.н. «застойной циркуляции импульса», в результате стресс-индуцированного нейронального возбуждения по подкорковым структурам головного мозга и

гиппокампу [3-5]. Это в свою очередь влечет изменение чувствительности нейронов к нейромедиаторам. На метаболическом уровне данные патологические процессы проявляются изменением обмена сфинголипидов [3,6,7].

Индивидуальная устойчивость к стрессу является основным критерием, определяющим жизнеспособность при изменении условий обитания, в экстремальных ситуациях и иных стрессовых воздействиях [3]. Патогенез стресс-индуцированных заболеваний зависит от особенностей реакции центральной и вегетативной нервной систем, гуморальных механизмов [8,9]. Ранее было показано, что изменение липидного состава префронтальной коры в условиях стресса в значительной степени зависит от индивидуально-типологических характеристик организма [10,11].

Роль метаболитов сфингомиелина, в особенности церамидов, в патогенезе нейродегенерации в настоящее время можно считать доказанной. Культивирование нейронов с нейтральной сфингомиелиназой (ферментом, увеличивающим содержание церамидов), инкубация ткани мозга с церамидом и его гликозил-производными и прочие подобные современные исследования указывают на повреждение нервных клеток как за счет непосредственного проапоптотического влияния церамидов на нейроны, так и опосредованно за счет гибели клеток глии. [12-16]. В связи с этим в современной научной литературе даже введено понятие «церамид-токсичности» [17-19]. Изменения метаболизма сфинголипидов при стрессе на уровне гиппокампа в разрезе индивидуальной стресс-резистентности не изучены, что обуславливает актуальность настоящего исследования.

Материалы и методы

Хронические опыты проведены на белых половозрелых крысах самцах, предварительно разделенных на устойчивых и неустойчивых к стрессу методом "открытого поля". Моделировались два типа стресса: хронический эмоциональный (иммобилизационный: с ежедневной двухчасовой фиксацией животных на доске в положении на спине) и метаболический (после однократного внутрибрюшинного введения раствора аллоксана гидрохлорида развивался сахарный диабет, который контролировали по клиническим и лабораторным показателям). Части крыс внутримышечно вводился далаггин в качестве прямого агониста опиатных рецепторов - стресс-корректирующего фактора. Опыты проводили на интактных крысах (контроль), на 10, 20, 30 и 45 дни эксперимента. После выведения животных из эксперимента забирали для исследования правый и левый гиппокамп. Экстракцию общей фракции липидов из ткани проводили по методу Фолча. Липиды разделялись на классы методом тонкослойной хроматографии. Проявляли пластины окрашиванием раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле. Расчет параметров и количественная оценка хроматограмм проводилась помощью программы «Sorbfil TLC Videodensitometer». Количество церамидов в пластинах определяли с использованием внешнего стандарта (Ceramide from bovine brain, Sigma) посредством

компьютерной обработки. Различия определяли при помощи критерия Манна-Уитни, считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Метаболический стресс. В нашем эксперименте при моделировании метаболического стресса (сахарного диабета) наблюдалось достоверное повышение уровня церамидов в гиппокампе на всех сроках после введения аллоксана (таблица 1). Это сопоставимо с данными других исследователей, полученных на стрептозотоциновой модели сахарного диабета [20,21], что характеризует однотипность реакции при различных видах метаболического стресса.

С 20 дня после введения аллоксана прослеживаются явные различия между устойчивыми и неустойчивыми к стрессу животными – у пассивных (неустойчивых) крыс уровень церамида оказался достоверно выше, нежели у активных (устойчивых). Поскольку церамид в головном мозге связан с процессами нейродегенерации, эти результаты свидетельствуют о том, что у стресс-неустойчивых особей большая предрасположенность к дегенеративным процессам ЦНС при метаболическом стрессе. На ранних сроках после введения аллоксана (20-30 дни) максимальный прирост уровня церамидов наблюдался у неустойчивых животных, тогда как у устойчивых максимальное содержание исследуемого вещества выявлялось на более поздних сроках диабета: 30-45 дни (таблица 1). Указанные изменения объясняются фазовыми процессами при стрессе: на поздних сроках диабета у пассивных животных наступает фаза истощения, а у устойчивых наблюдается активация патологического процесса.

Поскольку сахарный диабет I типа, экспериментальная аллоксановая модель которого рассматривается в нашем исследовании, у людей характерен для лиц преимущественно молодого возраста, выявленные нами закономерности могут обуславливать проблемы в развитии головного мозга при сахарном диабете. Эта гипотеза находит свое подтверждение в литературе. Доказана связь заболеваемости сахарным диабетом I типа с проблемами в формировании памяти, речи и других когнитивных функций у детей и подростков [22]. Метааналитические исследования взрослых, страдающих сахарным диабетом I типа, показали имеющиеся у них интеллектуально-мнестические расстройства [23]. В эксперименте стрептозотоциновый сахарный диабет вызывал мнестические нарушения у крыс за счет апоптотических изменений в клетках глии гиппокампа (т.н. постсинаптическая нейротоксичность) [24]. Современные данные свидетельствуют о связи умственной отсталости и микроцефалии у людей с сахарным диабетом I типа [25]. При многих генетических синдромах, в большей части случаев сопровождающихся умственным недоразвитием (Дауна, Кряйнфельтера, Шерешевского-Тернера, Прадера-Вилли, Ретта и др.), сахарный диабет I типа рассматривается как распространенное сопутствующее заболевание [26,27]. Имеются сведения, что одним из факторов, определяющих умственное недоразвитие при сахарном диабете I типа

Таблица 1. Содержание церамидов в гиппокампе при метаболическом стрессе (мг/г ткани)

| | Контроль | 10 дней | 20 дней | 30 дней | 45 дней |
|----------------------------|-----------------|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Стресс-устойчивые M±m | 2,76±0,6 n=5 | 7,45±0,42 ** ↑270% n=4 | 14,36±1,51 **/## ↑520% n=5 | 7,8±0,88 **/## ↑283% n=4 | 31,68±3,03 **/## ↑1148% n=5 |
| Стресс-неустойчивые M±m | 1,9±0,33 n=5 | 10,34±1,73 ** ↑544% n=5 | 23,36±1,63 **/## ↑1230% n=5 | 25,02±2,71 **/## ↑1317% n=5 | 12,44±1,33 **/## ↑655% n=5 |

Примечание: 10, 20, 30, 45 дней – соответствующие дни после введения аллоксана, M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней арифметической, n – число животных в группе, статистически значимые различия: * - с контролем, # - между устойчивыми и неустойчивыми, 1 знак - $p \leq 0,05$, 2 знака $p \leq 0,01$, ↑ - прирост содержания церамидов в процентах относительно контроля

Таблица 2. Содержание церамидов в гиппокампе при эмоциональном стрессе (мг/г ткани)

| | Контроль | 10 дней | 20 дней | 30 дней | 45 дней |
|----------------------------|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Стресс-устойчивые M±m | 2,76±0,6 n=5 | 20,8±0,85 **/## ↑754% n=5 | 11,85±1,09 **/## ↑429% n=4 | 11,16±0,43 **/## ↑404% n=5 | 9,68±1,01 **/## ↑351% n=4 |
| Стресс-неустойчивые M±m | 1,9±0,33 n=5 | 11,56±1,39 **/## ↑608% n=5 | 6,43±0,22 **/## ↑338% n=4 | 7,16±0,22 **/## ↑377% n=5 | 6,98±0,3 **/## ↑367% n=5 |

Примечание: 10, 20, 30, 45 дней – соответствующие дни стрессирования, M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней арифметической, n – число животных в группе, статистически значимые различия: * - с контролем, # - между устойчивыми и неустойчивыми, 1 знак - $p \leq 0,05$, 2 знака $p \leq 0,01$, ↑ - прирост содержания церамидов в процентах относительно контроля

является снижение пролиферации и дифференцирования нейронов, ранний апоптоз клеток мозга [28]. Поскольку вторичными липидными мессенджерами апоптоза являются церамиды, с учетом результатов нашего исследования, можно предположить, что одной из причин умственной отсталости детей больных сахарным диабетом 1 типа может быть церамид-опосредованный апоптоз нейронов и нейроглии гиппокампа еще на этапе развития. Когнитивные расстройства при метаболических нарушениях в более старшем возрасте также могут являться следствием церамид-зависимой запрограммированной клеточной гибели нейронов у взрослых, что в большей степени характерно для неустойчивых к стрессу.

Эмоциональный стресс. В нашем эксперименте получены данные об увеличении уровня церамидов в гиппокампе крыс при иммобилизации (экспериментальная модель хронического эмоционального стресса) – до максимального прироста на 10 день иммобилизации у устойчивых (+754%) относительно контрольных значений (таблица 2). По аналогии с метаболической моделью стресса можно предположить, что эти изменения должны приводить к апоптозу нейронов и клеток глии, что вызывает когнитивный дефицит. Данное предположение вновь находит свое подтверждение в современных литературных источниках. Острый и хронический психосоциальный стресс у людей может вызывать когнитивные (в особенности мнестические) нарушения посредством функциональных изменений в миндалевидном теле, гиппокампе

и префронтальной коре [29,30]. Хронические (производственный шум, депрессия) и острые (ПТСР) неспецифические стрессорные воздействия способствуют развитию болезни Альцгеймера, при которой происходит церамидопосредованная нейродегенерация и атрофия вещества головного мозга [31-33].

Изучение уровня церамидов гиппокампа при хроническом эмоциональном стрессе в разрезе стрессорезистентности выявило следующее: различия между активными и пассивными особями были достоверны на всех сроках иммобилизации, однако, в отличие от метаболического, при эмоциональном стрессе в гиппокампе устойчивых животных уровень церамидов был выше, чем у неустойчивых (таблица 2). Это можно объяснить тем, что иммобилизация для животных является более мягким вариантом стресса, чем диабет. В связи с этим активные особи проявляют большую реактивность, нежели пассивные. Максимальный прирост уровня церамидов в обеих группах животных наблюдался на ранних сроках стрессирования. На поздних сроках (45 день) прирост у неустойчивых животных достоверно был выше, чем у устойчивых, что можно объяснить адаптацией к стрессорным влияниям у активных и дезадаптацией у пассивных особей.

Стресс-лимитирующая коррекция. В настоящее время разрабатываются пути преодоления когнитивных нарушений при стрессе за счет влияния на церамидопосредованный апоптоз [34,35]. Это обуславлива-

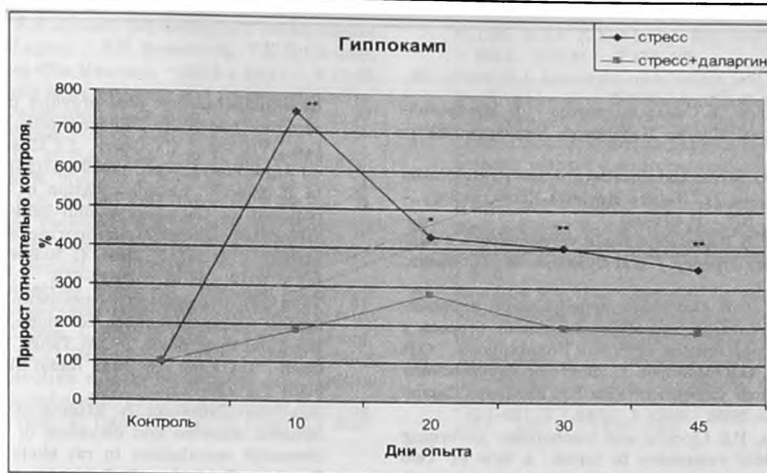


Рисунок 1. Влияние даларгина на прирост уровня церамидов гиппокампа при стрессе

Примечание: * статистически значимые различия между показателями прироста церамидов с коррекцией даларгинином и соответствующими показателями без коррекции. 1 знак (*) - $p \leq 0,05$, 2 знака (**) - $p \leq 0,01$

ет особое значение исследования активации стресс-лимитирующих систем в нашем эксперименте.

Введение коррекции даларгинином вызывало частичное восстановление уровня церамидов гиппокампа в обеих экспериментальных моделях стресса, как у устойчивых, так и у неустойчивых животных за счет активации опиоидной стресс-лимитирующей системы головного мозга (рисунок 1). При метаболическом стрессе максимальное влияние даларгина наблюдалось на поздних сроках эксперимента, тогда же, когда без коррекции выявлялся максимальный уровень прироста церамидов. Указанные тенденции в большей степени были характерны для активных особей (восстановление на 897%). В большинстве случаев введение даларгина «сглаживало» колебания уровня церамидов в гиппокампе, в части случаев отсрочивало пик прироста уровня исследуемых веществ (рисунок 1).

Исследования, приведенные в литературе, не ограничиваются описанием развития когнитивного дефицита за счет церамид-опосредованного апоптоза нейронов и нейроглии при стрессе и диабете. В настоящее время доказана роль церамида в гибели клеток гиппокампа при ишемическом инсульте [13,36], наиболее часто сопровождающемся интеллектуально-мнестическим снижением. Доказана роль церамида как вторичного мессенджера при апоптозе астроцитов гиппокампа при ОНМК, что в свою очередь приводит к нарушению трофики, повреждению и гибели нейронов [12,13,15]. Согласно современным исследованиям, на степень мнестических нарушений при хроническом стрессе влияют индивидуально-типологические характеристики организма [24]. Гиппокамп помимо того, что отвечает за когнитивную сферу [37], является важной эмоциогенной зоной мозга [38]. Доказана роль нейродегенеративных процессов в ткани гиппокампа при депрессивных состояниях [39]. Сахарный диабет сопровождается как развитием депрессивного фона, так и когнитивными нарушениями [40]. Результаты нашего исследования позво-

ляют предположить, что одним из механизмов депрессий при сахарном диабете является церамид-опосредованная нейродегенерация гиппокампа, а степень выраженности депрессивных симптомов может зависеть от индивидуальной устойчивости к стрессу не только при рассмотрении с позиции психопатологии, но и с позиции церамид-опосредованных нейрохимических изменений.

Заключение

Эмоциональный и метаболический стресс сопровождаются увеличением содержания церамидов в ткани гиппокампа, что связано с процессами церамид-опосредованного апоптоза и нейродегенерации, которые в свою очередь могут приводить к когнитивным и аффективным расстройствам. Уровень прироста церамидов в гиппокампе в значительной степени зависит от индивидуально-типологических особенностей организма, в частности, от устойчивости к стрессу. Активация стресс-лимитирующих систем головного мозга (на примере опиоидной) вызывает частичное восстановление уровня церамида в гиппокампе. Дальнейшие исследования зависимости метаболических изменений в мозге от стресс-устойчивости и активности стресс-лимитирующих систем позволят определить спектр внешних вмешательств (в том числе фармакологических), направленных на предупреждение повреждающего действия стресса и его последствий. ■

М.Р. Багаутдинов, заместитель главного врача БУЗ и СПЭ УР «Республиканская клиническая психиатрическая больница Минздрава Удмуртии», г. Ижевск; И.Г. Брындина, доктор медицинский наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск; Автор, ответственный за переписку - Марат Расимович Багаутдинов, 426069, гор. Ижевск, ул. 7-я Подлесная 28-25, телефон^ +7-916-8172498, e-mail: vesalii@mail.ru

Литература:

1. Мюлленайзен, Б. Синдром стресса / Б. Мюлленайзен. - Казань: Изд-во Казанского университета, 1993. - 134 с.
2. Chrousos, G. Stress and disorders of the stress system / G. Chrousos // *Nature Reviews Endocrinology*. - 2009. - V.5, N.7. - P. 374-381.
3. Судаков, К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу. / К.В. Судаков. -М.: Горизонт, 1998. - 263 с.
4. Вязовская, О.В. Состояние церебральной нейродинамики в условиях иммобилизационного стресса у крыс на основе оценки энтропии Колмогорова / О.В. Вязовская, О.Ю.Майоров // *Вестник Харьковского национального университета им.В.Н.Казарина. Серия: биология*. — 2006. - Вып. 4, ч748. - С. 139-146.
5. Sawchenko, P.E. Circuits and mechanisms governing hypothalamic responses to stress: a tale of two paradigms / P.E. Sawchenko, H.Y. Li, A. Ericsson // *Progress in Brain Research*. - 2000. - V.122. - P. 61-78.
6. Судаков, К.В. Механизмы цзастойных изменений в лимбико-ретикулярных структурах мозга при эмоциональном стрессе / К.В. Судаков // *Теоретическая и прикладная физиология*. — 1992. — Т.1. — С. 7-26.
7. Судаков, К.В. Нейрохимическая природа "застойного" возбуждения в структурах мозга при эмоциональном стрессе / К.В. Судаков // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. - 1995. - ч1. - С.3-8.
8. Исмаилова, Х.Ю. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы) / Х.Ю. Исмаилова, Т.М. Агаев, Т.П. Семенова. - Баку: Нурлан, 2007. - 228 с.
9. Судаков, К.В. Индивидуальность эмоционального стресса / К.В. Судаков // *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова*. - 2005. - Т. 105, ч2. - С. 4-12.
10. Цыгвинцев, А. А. Влияние альфа-липоевой кислоты на липидный состав префронтальной коры крыс при иммобилизационном стрессе // *Казанский медицинский журнал*. — 2010. — Том 91, N 1. — С. 19-21
11. Цыгвинцев, А.А. Влияние стресс-устойчивости на изменение фосфолипидного состава префронтальной коры головного мозга крыс при иммобилизационном стрессе / А.А. Цыгвинцев, И. Г. Брындина // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. - 2009. - Т.95, N8. - С. 830-836.
12. Jana A. Ceramide and neurodegeneration: susceptibility of neurons and oligodendrocytes to cell damage and death. / A. Jana, E.L. Hogan, K. Pahan. // *J Neurol Sci*. - 2009. -10. - P.5-15.
13. Jana A. Fibrillar amyloid-beta-activated human astroglia kill primary human neurons via neutral sphingomyelinase: implications for Alzheimer's disease. / A. Jana, K. Pahan. // *J Neurosci*. - 2010. - 10. -P.12676-12689.
14. Qin J. Neurons and oligodendrocytes recycle sphingosine 1-phosphate to ceramide. Significance for apoptosis and multiple sclerosis. / J. Qin, E. Berdyshev, J. Goya, V. Natarajan, G. Dawson. // *J Biol Chem*. - 2010. - 285. - P.14134-14143
15. Mencarelli C. Ceramide function in the brain: when a slight tilt is enough. / C. Mencarelli, P. Martinez-Martinez. // *Cell Mol Life Sci*. - 2013. - 10. - P.181-203.
16. Gu L. Early activation of nSMase2/ceramide pathway in astrocytes is involved in ischemia-associated neuronal damage via inflammation in rat hippocampi. / L. Gu, B. Huang, W. Shen, L. Gao, Z. Ding, H. Wu, J. Guo. // *J Neuroinflammation*. - 2013. - 10. - P.109
17. Jeng JY. Functional modulation of mitochondria by eicosapentaenoic acid provides protection against ceramide toxicity to C6 glioma cells. / JY. Jeng , WH. Lee , YH. Tsai , CY. Chen , SY. Chao , RH. Hsieh. // - *J Agric Food Chem*. - 2009. - 57(24). - P.11455-11462
18. Li R. Specific phosphorylation of α A-crystallin is required for the α A-crystallin-induced protection of astrocytes against staurosporine and C2-ceramide toxicity. / R. Li , Z. Zhu , G. Reiser. // *Neurochem Int*. - 2012. - 60(6). - P.652-658.
19. Tang C.M. Neuroprotective mechanisms of minocycline against sphingomyelinase/ceramide toxicity: Roles of Bcl-2 and thioredoxin. / C.M. Tang, C.S. Hwang , S.D. Chen , D.I. Yang . // *Free Radic Biol Med*. - 2011. - 50(6). - P.710-721
20. Buachnio-Zabielska A. Effects of streptozotocin-induced diabetes and elevation of plasma FFA on ceramide metabolism in rat skeletal muscle. / A. Buachnio-Zabielska, P. Zabielski, M. Baranowski, J. Gorski. // *Horm Metab Res*. - 2010. - 42(1). - P.1-7.
21. Car H. Ceramide profiles in the brain of rats with diabetes induced by streptozotocin. / H. Car, M. Zendzian-Piotrowska, S. Prokopiuk, A. Fiedorowicz, A. Sadowska, K. Kurek, D. Sawicka. // *FEBS J*. - 2012. - 279(11). - P.1943-1952.
22. Lyoo I.K. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. / I.K. Lyoo, S. Yoon, P.F. Renshaw, J. Hwang, S. Bae, G. Musen, J.E. Kim, N. Bolo, H.S. Jeong, D.C. Simonson, S.H. Lee, K. Weinger, J.J. Jung, C.M. Ryan, Y. Choi, A.M. Jacobson. // *PLoS One*. - 2013. - 8(8). - P.71304
23. K6lcz a-J6nosi K. Cognitive functions in type 1 and type 2 diabetes. Meta-analysis. / K. K6lcz a-J6nosi, A. Luk6cs, L. Barkai, I. Szamoskuzi. // *Orv Hetil*. - 2013. - 154(18). - P.694-699
24. Sweis B.M. Individual differences in the effects of chronic stress on memory: behavioral and neurochemical correlates of resiliency. / B.M. Sweis, K.K. Veverka, E.S. Dhillon, J.H. Urban, L.R. Lucas. // *Neuroscience*. - 2013. - 246. - P.142-159
25. Cardol M. People with mild to moderate intellectual disability talking about their diabetes and how they manage. / M. Cardol, M. Rijken, H. van Schroyenstein Lantman-de Valk. // *J Intellect Disabil Res*. - 2012. - 56(4). - P.351-360.
26. Kota S.K. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients. / S.K. Kota, L.K. Meher, S. Jammula, S.K. Kota, K.D. Modi // *Diabetes Metab Syndr*. - 2012. - 6(2). - P.70-76
27. Schmidt F. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. / F. Schmidt, T.M. Kapellen, S. Wiegand, A. Herbst, J. Wolf, E.E. Fr6hlich-Reiterer, W. Rabl, T.R. Rohrer, R.W. Holl. // *Exp Clin Endocrinol Diab*. - 2012. - 120(10). - P.579-585
28. Wit (de) MC. Microcephaly and simplified gyral pattern of the brain associated with early onset insulin-dependent diabetes mellitus. / M.C. de Wit, I.F. de Coo, C. Julier, M. Del6rpine, M.H. Lequin, I. van de Laar, B.J. Sibbles, G.J. Bruining, G.M. Mancini. // *Neurogenetics*. - 2006. - 7(4). - P.259-263
29. Li S. Effects of acute psychosocial stress on neural activity to emotional and neutral faces in a face recognition memory paradigm. / S. Li, R. Weerda, C. Milde, O.T. Wolf, C.M. Thiel. // *Brain Imaging Behav*. - 2014.
30. Olver J.S. Impairments of Spatial Working Memory and Attention Following Acute Psychosocial Stress. / J.S. Olver, M. Pinney, P. Maruff, T.R. Norman. // *Stress Health*. - 2014. - 253

31. Bewernick B.H. Chronic depression as a model disease for cerebral aging. / B.H. Bewernick, T.E. Schlaepfer. // *Dialogues Clin Neurosci.* - 2013. - 15(1). - P.77-85
32. Cui B. Chronic noise exposure and Alzheimer disease: Is there an etiological association? / B. Cui, K. Li. // *Med Hypotheses.* - 2013. - 81(4). - P.623-626
33. Weiner M.W. Military risk factors for Alzheimer's disease. / M.W. Weiner, K.E. Friedl, A. Pacifico, J.C. Chapman, M.S. Jaffee, D.M. Little, G.T. Manley, A. McKee, R.C. Petersen, R.K. Pitman, K. Yaffe, H. Zetterberg, R. Obana, L.J. Bain, M.C. Carrillo. // *Alzheimers Dement.* - 2013. - 9(4). - P.445-451
34. Tian X. Protective effect of l-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice. / X. Tian, L. Sun, L. Gou, X. Ling, Y. Feng, L. Wang, X. Yin, Y. Liu. // *Brain Res.* - 2013. - 1503. - P.24-32
35. Liu Y. Protective effects of luteolin on cognitive impairments induced by psychological stress in mice. / Y. Liu, L.S. Gou, X. Tian, X.B. Fu, X. Ling, L.Y. Sun, N. Lan, S. Li, X.X. Yin. // *Exp Biol Med (Maywood).* - 2013. - 238(4). - P.418-425.
36. Rossi D.J. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. / D.J. Rossi, J.D. Brady, C. Mohr. // *Nat Neurosci.* - 2007. - 10. - P.1377-1386.
37. Olton D.S. Hippocampal seizures produce retrograde amnesia without a temporal gradient when they reset working memory. / D.S. Olton, W.A. Wolf. // *Behav Neural Biol.* - 1981. - 33. - P.437-452
38. Хомская Е.Д., Батова Н.Я. Мозг и эмоции (нейропсихологическое исследование). М.: Изд-во МГУ, -1992. - 67 с.
39. Sapolsky R.M. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. // *Biol Psychiatry.* - 2000. - 48. - P.755-765.
40. Анциферов М.Б. Сахарный диабет и депрессивные расстройства. / М.Б. Анциферов, О.Г. Мельникова, М.Ю. Дробижев, Т.А. Захарчук. // *Рос. мед. журн.* - 2003. - 427. - С.1480-1483