***УДК 574.2; 572.02***

***Е.В. Даев1 , 2, Н.А. Дюжикова2***

***СТРЕСС, НЕРВНАЯ СИСТЕМА, ГЕНЫ И ЗДОРОВЬЕ.***

*1Санкт-Петербургский государственный университет,*

*Санкт-Петербург,* *mouse\_gene@mail.ru*

*2ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург*

*Резюме.*

В работе кратко обсуждается связь различных стрессоров с работой генома клеток стрессируемого организма. Нарушения стабильности и целостности геномов при стресс-реакции могут рассматриваться не только как следствие, но и как причина разнообразных отклонений и расстройств работы человеческого организма, подвергающих опасности его здоровье.

*Ключевые слова: стресс, нервная система, гены, здоровье*

***E.V. Daev 1, 2, N.A. Dyuzhikova2***

***STRESS, NERVOUS SYSTEM, GENES and HEALTH.***

*1Saint Petersburg State University,*

*St. Petersburg,* *mouse\_gene@mail.ru*

*2Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences,*

*St. Petersburg*

*Summary.*

The paper briefly discusses the relationship of various stressors to the work of the genome of cells of a stressed organism. Violations of the stability and integrity of genomes under stress reactions can be considered not only as a consequence, but also as a cause of various deviations and disorders of the human body, endangering its health.

*Key words: stress, nervous system, genes, health*

Нервная система (НС) любого многоклеточного организма – это механизм, обеспечивающий связь клеток этого организма с окружающей средой. Именно чувствительность НС к малейшим изменениям в окружающей среде, позволяет всем задействованным в ответе клеткам организма адаптироваться, в основном за счет модуляции работы генетического материала, изменений клеточного транскриптома и протеома. Адаптация клеток организма к изменившимся условиям и обуславливает его нормальное функционирование (другими словами – здоровье).

Как известно, сложный многоклеточный организм состоит из огромного числа клеток разных типов. И у каждого типа клеток, у каждой клетки есть свои пределы адаптационных возможностей, за которыми клетка не может нормально существовать. Эти пределы определяются её генотипом и функциональным состоянием, а также взаимодействием с соседними клетками. И если клетка не в состоянии адаптироваться к изменившимся условиям, её геном начинает перестраиваться, и даже разрушаться. Если число подобных клеток в составе организма достаточно велико, это приводит к недостаточности или отказу работы какой-то системы (или органа). Организм заболевает и, в конце концов, погибает [1].

Проблема здоровья человека на современном этапе развития общества все больше и больше приобретает социальный характер. На фоне многочисленных социально-обусловленных механизмов, снижающих здоровье людей, хотелось бы остановиться на проблеме «ложных стрессов» антропогенного происхождения. Раньше, на протяжении тысячелетий, природа никогда нас не обманывала, что и позволило отобрать живые организмы (системы организмов) с адекватными приспособительными реакциями на меняющиеся условия среды при посредстве сложно развитой НС особенно у высших многоклеточных.

В настоящее время человек успешно создал и продолжает создавать стресс-факторы (реальные и «ложные»). В частности, СМИ (и Интернет), могут умело обманывать нашу центральную НС (ЦНС), сообщая о мнимых или гипертрофируя реальные угрозы нашему организму и всему человечеству [2]. При этом нас не учат с детского возраста адекватному и самостоятельному реагированию на реальные проблемы, которые возникают в жизни. Тем более нас не учат распознавать мнимые лже-угрозы. Все это превращает в стрессоры множество социально значимых ситуаций, которые нормальный, подготовленный к жизни человек (или обученное животное) способен решить «*без проблем*» [3]. Стрессорами становятся многочисленные факторы, которые на самом деле нашему организму не угрожают. Однако, и те, и другие запускают в организме стресс-реакцию, которая постоянно поддерживается в организме за счет огромного, никем не контролируемого потока информации. Это заставляет ЦНС, постоянно стимулировать клетки к запуску неспецифических защитных механизмов [4,5], в том числе к перестройкам в геноме клеток, что ведет к его частичной или полной дезингерации [1]. Результатом является дистресс, характерными признаками которого являются в первую очередь нарушения работы собственно НС, иммуносупрессия и подавление репродуктивной функции.

Особую и абсолютно неисследованную проблему представляет дестабилизация при стрессе генома нейронов и клеток глии, что может являться маркером развивающегося в организме стресса и, одновременно, нарушать работу тонких механизмов обработки информации в ЦНС.

Для клеток нервной системы в качестве показателей повреждения ДНК используют однонитевые и двунитевые разрывы. Эти типы повреждений ДНК индуцируются генотоксическими соединениями и могут влиять на процесс транскрипции, либо репликацию и репарацию, приводя к образованию генных мутаций [6]. Двойные разрывы ДНК особенно вредны, поскольку могут приводить к нейродегенерации [7] и апоптозу [8]. Одним из наиболее исследованных маркеров формирования двойных разрывов ДНК является гистон H2AX, фосфорилированный по серину 139 (γH2AX) [9].

Известно, что такие стрессорные для животных воздействия, как вынужденное плавание и иммобилизация, а также сочетанное действие стрессоров вызывают образование двунитевых разрывов ДНК в нейронах [10,11]. Активация нейронов, вызванная стрессом, может приводить к различным результатам, поскольку гормоны стресса замедляют восстановление ДНК [12] и способствуют накоплению повреждений ДНК [13]. В очень немногих работах был исследован постстрессорный уровень двойных разрывов ДНК, причем длительность их сохранения не рассматривалась [14, 15]. В модельных экспериментах на мышах продемонстрировано увеличение уровня γH2AX в нейронах гиппокампа после стресса; однако механизмы этих изменений остаются пока мало исследованными [11]. Известно, что вызванное стрессом высвобождение адреналина ведет к увеличению уровня двойных разрывов ДНК после повторной процедуры стрессорного воздействия [14].

Вместе с тем возникновение двунитевых разрывов ДНК связано и с проявлением нормальной нейрональной активности, что продемонстрировано в нейронах коры и гиппокампа мышей, активированных новым опытом [16]. При этом γH2AX быстро возвращается к исходному уровню.

Механизмы быстрого и точного восстановления - репарации имеют решающее значение для сохранения жизнеспособности нейронов, но насколько эффективно они работают при стрессе — неизвестно. Следует отметить, что в клетках зрелой нервной системы действует иной механизм поддержания стабильности генома, чем в процессе развития (при нейрогенезе), в силу отсутствия клеточных делений, репликативных повреждений ДНК и гомологичной рекомбинации. В некоторых случаях репарация повреждений ДНК неэффективна, может осуществляться с ошибками и приводить к возникновению мутаций. Кроме того, процесс репарации двунитевых разрывов ДНК может сопровождаться эпигенетическими изменениями - метилированием ДНК с последующей репрессией генов. Дестабилизация работы геномов (и даже их дезинтеграция) может идти специфично по отношению к типам клеток центральной нервной системы и тем или иным зонам мозга, а также зависеть от вида стрессорного воздействия и генотипа особи [17]. Необходимо проведение дальнейших исследований для расшифровки механизмов формирования и эффективного восстановления постстрессорных повреждений ДНК в клетках мозга.

Таким образом, социально-индуцированные стрессы – один из мощных источников повышения скорости старения, смертности и снижения рождаемости в современном обществе [18]. Необходима борьба с источниками подобных стрессов путём:

адекватного воспитания с детского возраста;

повышения уровня естественно-научной и духовно-нравственной образованности;

контроля и борьбы с непрофессионализмом, модой и коммерциализацией в науке и средствах массовой информации;

контроля качества социально-значимой информации, предоставляемой широким слоям населения.

Это - залог повышения уровня здоровья населения любой страны.

Исследование поддержано средствами гранта РФФИ № 16-04-00678.

***Список литературы.***

1. Daev EV. Genetic effects of olfactory stress: studies on a house mouse. Saarbrucken: Lambert Academic Publishing; 2011. (In Russ.) (ISBN-13: 978-3-8443-5969-5; ISBN-10: 3844359699; EAN: 9783844359695)
2. Daev EV, Zabarin AV, Barkova SM, Dukel’skaya AV. Distortions of Scientific Information as a Source of the Formation of Tension in Society: the GMO Case // Russian Journal of Genetics: Applied Research, 2016, Vol. 6, No. 6, pp. 633–645. DOI: 10.1134/S2079059716060034
3. Cooper MA, Clinard CN, Morrison KE. Neurobiological mechanisms supporting experience-dependent resistance to social stress // Neuroscience. 2015. V.291. P.1-14. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.01.072
4. Tung J, · Gilad Y. Social environmental effects on gene regulation // Cell. Mol. Life Sci. 2013. V. 70. P. 4323–4339. DOI: 10.1007/s00018-013-1357-6
5. Muehsam D, Lutgendorf S, Mills PJ., et al. The embodied mind: A review on functional genomic and neurological correlates of mind-body therapies // Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2017. V.73. P.165-181. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.027
6. Vijg J, Uitterlinden AG. A search for DNA alterations in the aging mammalian genome: An experimental strategy // Mech Ageing Dev. 1987. V.41(1-2). P. 47-63. DOI: 10.1016/0047-6374(87)90053-4.
7. Madabhushi R, Pan L, Tsai LH. DNA damage and its links to neurodegeneration// Neuron. 2014. V.83. P. 266-282.
8. Jackson SP. Sensing and repairing DNA double-strand breaks//Carcinogenesis. 2002. V.23. P.687-696
9. Rogakou EP, Pilch DR, Orr AH, Ivanova VS, Bonner WM. DNA double-stranded breaks induce histone H2AX phosphorylation on serine 139. J. Biol. Chem.1998. V.273. P. 5858-5868.
10. Consiglio AR, Ramos AL, Henriques JA, Picada JN. DNA brain damage after stress in rats // Prog neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010. V.34(4). P. 652-656. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.03.004.
11. Hare BD, Thornton TM, Rincon M, Golijanin B, King SB, Jaworski DM, Falls WA. [Two Weeks of Variable Stress Increases Gamma-H2AX Levels in the Mouse Bed Nucleus of the Stria Terminalis](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033054/) //Neuroscience. 2018; 373: 137–144.
12. Flint MS, Baum A, Chambers WH, Jenkins FJ. Induction of DNA damage , alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones// Psychoneuroendocrinology. 2007. V.32. P.470-479.
13. Hara MR , Kovacs JJ, Whalen EJ, Rajagopal S, Strachan RT, Grant W, Towers AJ, Williams B, Lam CM, Xiao K, Shenoy SK, Gregory SG, Ahn S, Duckett DR, Lefkowitz RJ. A stress response pathway regulates DNA damage through beta2-adrenoreceptors and beta-arrestin-1// Nature , 2011. V.477. P. 349-353.
14. Hara MR, Sachs BD, Caron MG, Lefkowitz RJ. Pharmacological blockade of a beta(2)AR-beta-arrestin-1 signaling cascade prevents the accumulation of DNA damage in a behavioral stress model// Cell Cycle. 2013. V.12. P.219-224.
15. He ZY, Wang WY, Hu WY Yang L, Zhang WY, Yang YS, Liu SC, Zhang FL, Mei R, Xing D, Xiao ZC, Zhang M. Gamma-H2AX upregulation caused by Wip 1 deficiency increases depression-related cellular senescence in hippocampus.// Sci. Rep. 2016, 6: 34558.
16. Suberbielle E, Sanchez PE, Kravitz AV, et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid-beta. Nat neurosci. 2013;16(5):613-621. DOI: 10.1038/nn.3356. 165.
17. Dyuzhikova NA, Daev EV. Genome and stress-reaction in animals and humans // Ecological genetics. 2018. V. 16(1). P. 4-26. DOI: 10.17816/ecogen1614-26
18. Franzke B, Neubauer O, Wagner K.-H. Super DNAging—New insights into DNA integrity, genome stability and telomeres in the oldest old // Mutat. Res. 2015. V. 766. P. 48-57. DOI: 10.1016/j.mrrev.2015.08.001