

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Роль кортикотропин-рилизинг гормона и его рецепторов в регуляции нейрофизиологических и поведенческих реакций на стресс

Е.В. Сухарева

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия  
✉ evsukhareva@mail.ru

**Аннотация.** Стресс является неотъемлемой частью повседневной жизни. Нейропептид кортикотропин-рилизинг гормон (CRH, также называемый CRF и кортиколиберин) играет ключевую роль в интеграции нейроэндокринных, вегетативных и поведенческих реакций на стресс. Активация гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой системы нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN), основного места синтеза CRH, запускает стрессорную реакцию. Помимо гипоталамуса, CRH широко распространен во внегипоталамических структурах головного мозга, где он функционирует как нейромодулятор для координации и взаимодействия между гуморальными и поведенческими аспектами реакции на стресс. Аксоны нейронов, экспрессирующих CRH, направляются к различным структурам головного мозга, где нейропептид взаимодействует со специфическими рецепторами (CRHR1, CRHR2) и может оказывать влияние на различные медиаторные системы, которые действуют сообща для передачи сигналов в разные области мозга, чтобы вызвать множество реакций на стресс. При этом воздействие стресса на функции мозга варьирует от поведенческой адаптации до повышения выживаемости и увеличения риска развития психических расстройств. Нарушения в регуляции системы CRH непосредственно связаны со следующими расстройствами: психическими патологиями (депрессией, тревожностью, зависимостями), отклонениями нейроэндокринологических функций, воспалением, а также с возникновением и развитием нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Кроме того, установлена роль CRH как регулятора структуры нейронов в областях развивающегося и зрелого мозга. На данный момент проведены исследования, в которых CRHR1 выступает мишенью для антидепрессантов, в качестве которых используются антагонисты этого рецептора. В связи с этим исследование участия системы CRH и его рецепторов в негативных эффектах на гормон-зависимые системы, а также возможности их предотвращения является перспективной задачей современной физиологической генетики. В настоящем обзоре внимание уделено роли CRH в регуляции реакции на стресс, а также участию внегипоталамического CRH в патофизиологии и коррекции психических расстройств.

Ключевые слова: кортикотропин-рилизинг фактор; рецепторы кортикотропин-рилизинг фактора; стресс; психопатологии; гипоталамус; внегипоталамические структуры головного мозга.

**Для цитирования:** Сухарева Е.В. Роль кортикотропин-рилизинг гормона и его рецепторов в регуляции нейрофизиологических и поведенческих реакций на стресс. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(2): 216-223. DOI 10.18699/VJ21.025

## The role of the corticotropin-releasing hormone and its receptors in the regulation of stress response

E.V. Sukhareva

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia  
✉ evsukhareva@mail.ru

**Abstract.** Stress is an essential part of everyday life. The neuropeptide corticotropin-releasing hormone (CRH, also called CRF and corticoliberin) plays a key role in the integration of neuroendocrine, autonomic and behavioral responses to stress. The activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) by neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus (PVN), the primary site of synthesis CRH, triggers stress reactions. In addition to the hypothalamus, CRH is widespread in extrahypothalamic brain structures, where it functions as a neuromodulator for coordination and interaction between the humoral and behavioral aspects of a stress response. The axons of neurons expressing CRH are directed to various structures of the brain, where the neuropeptide interacts with specific receptors (CRHR1, CRHR2) and can affect various mediator systems that work together to transmit signals to different brain regions to cause many reactions to stress. Moreover, the effect of stress on brain functions varies from behavioral adaptation to increased survival and increased risk of developing mental disorders. Disturbances of the CRH system regulation are directly related to such disorders: mental pathologies (depression, anxiety, addictions), deviations of neuroendocrinological functions, inflammation, as well as the onset and development of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. In addition, the role of CRH as a regulator of the neurons structure in the areas of the de-

veloping and mature brain has been established. To date, studies have been conducted in which CRHR1 is a target for antidepressants, which are, in fact, antagonists of this receptor. In this regard, the study of the participation of the CRH system and its receptors in negative effects on hormone-dependent systems, as well as the possibility of preventing them, is a promising task of modern physiological genetics. In this review, attention will be paid to the role of CRH in the regulation of response to stress, as well as to the involvement of extrahypothalamic CRH in pathophysiology and the correction of mental disorders.

Key words: corticotropin-releasing factor; corticotropin-releasing factor receptors; stress; psychopathology; hypothalamus; extrahypothalamic brain structures.

**For citation:** Sukhareva E.V. The role of the corticotropin-releasing hormone and its receptors in the regulation of stress response. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(2):216-223. DOI 10.18699/VJ21.025

## Система кортикотропин-рилизинг гормона

Семейство CRH-пептидов у млекопитающих включает CRH, урокортин 1 (UCN1), урокортин 2 (UCN2) и урокортин 3 (UCN3) (Hauger et al., 2006). Эти 38–41-аминокислотные пептиды являются структурно родственными и имеют высокую (26–54 %) идентичность последовательности (Dautzenberg, Hauger, 2002). Данные пептидные гормоны и их рецепторы повсеместно присутствуют в тканях млекопитающих, играя ключевую роль в опосредованных стрессом эффектах. Хотя CRH был первоначально описан в качестве регулятора гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС), пептид широко экспрессируется в структурах головного мозга и в периферических тканях, включая сердце, кровеносные сосуды, кожу, легкие, селезенку, поджелудочную железу, почки, печень, жировую ткань, желудочно-кишечный тракт, семенники, яичники и плаценту (Hauger et al., 2006). Экспрессия урокортинов в головном мозге более ограничена, чем экспрессия CRH, и обнаруживается преимущественно в ядре Эдингера-Вестфала, а также в супраоптическом ядре, гипофизе, латеральной верхней olive, сердечно-сосудистой системе, скелетных мышцах, почках, жировой ткани, пищеварительном тракте и половых железах (Waters et al., 2015).

Ген *Crh* расположен на длинном плече хромосомы 8 (8q13), состоит из промоторной последовательности, одного интрона и двух экзонов. У человека, овцы, мыши и крысы промоторная последовательность гена *Crh* имеет 97 % гомологии на протяжении первых 270 п. н. Ген кодирует неактивный прогормон из 196 аминокислот (про-CRH) (King, Nicholson, 2007).

Кортиколиберин и урокортины действуют через два рецептора, CRHR1 и CRHR2, которые принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с  $G_s$ -белком. Эти рецепторы кодируются разными генами, но на уровне аминокислот обладают 70 % идентичностью, причем основная их дивергенция обнаружена в лиганд-связывающих доменах, ответственных за их селективность в отношении агонистов (Dautzenberg, Hauger, 2002). CRH является высокоаффинным лигандом для CRHR1 и плохо связывается с CRHR2, для которого более высокую аффинность имеют другие родственные CRH-пептиды, UCN2 и UCN3. UCN1 обладает одинаковым сродством к обоим CRHR (Hauger et al., 2006). Аминокислотные последовательности внутриклеточного и трансмембранного доменов CRHR обладают 80–85 % идентичностью. CRHR относятся к классу В рецепторов, сопряженных с G-белком (семейство секретиноподобных рецепторов) (Markovic, Grammatopoulos, 2009), которые связывают полипептидные гормоны. В качестве

общей особенности семейства, они демонстрируют ряд разнообразных вариантов сплайсинга, которые могут способствовать тканеспецифичным различиям во взаимодействии лиганда с рецептором. Было идентифицировано два варианта сплайсинга CRHR1 (CRHR1 $\alpha$  и CRHR1 $\beta$ ), но биологической активностью обладает только CRHR1 $\alpha$ , и его экспрессия преобладает (Zmijewski, Slominski, 2010). У людей CRHR2 существует в трех вариантах сплайсинга: CRHR2 $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  (у мышей обнаружены две изоформы). Они различаются по аминоконцевому домену и распределению в тканях. CRHR2 $\alpha$  – наиболее распространенный вариант сплайсинга в мозге; CRHR2 $\beta$  локализуется исключительно в периферических тканях, таких как сетчатка, половые железы, пищеварительный тракт, сердце, скелетные мышцы, легкие и кожа, тогда как CRHR2 $\gamma$  обнаруживается в перегородке, гиппокампе, миндалине, среднем мозге, лобной коре и лимбических областях мозга человека, однако его функция не определена (Hauger et al., 2006). С точки зрения уровня экспрессии и ее распределения, CRHR1 является основным рецептором CRH в головном мозге, в то время как представленность CRHR2 ограничена (Henckens et al., 2016).

Система CRH включает также белок, связывающий кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH-BP), который экспрессируется в периферических тканях и мозге. Ранее считалось, что он связывает свободный CRH и подобные ему лиганды, что ослабляет активацию рецепторов, однако теперь его физиологическая роль кажется более сложной и продолжает изучаться. Например, в вентральной области покрышки (VTA) эффекты активации CRHR2 в значительной степени зависят от CRH-BP (Wang B. et al., 2007), и последние данные *in vitro* свидетельствуют о роли CRH-BP в локализации CRHR2 на клеточной мембране (Slater et al., 2016).

## Механизм действия кортикотропин-рилизинг гормона

Активированные CRHR1 и CRHR2 в первую очередь передают сигналы посредством связывания с  $G_s$ -белком, что запускает сАМФ/РКА молекулярный каскад (Deussing, Chen, 2018). РКА фосфорилирует различные субстратные белки, включая CREB, который регулирует экспрессию различных генов-мишеней в ядре. Параллельно с этим сАМФ активирует ЕРАС-фактор (обменные белки, активируемые сАМФ), который, в свою очередь, запускает каскад MAP-киназы, что в конечном итоге приводит к фосфорилированию ERK1/2 (Van Kolen et al., 2010). ERK1/2 активирует различные факторы транскрипции, в том числе

Nur77. Однако оба рецептора CRH могут активировать любую  $G_\alpha$ -субъединицу, хотя и с разной активностью:  $G_s \geq G_o > G_{q/11} > G_{i1/2} > G_z$  (Deussing, Chen, 2018), тем самым активируя каскад фосфолипазы C (PLC) и ERK1/2, что увеличивает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$  (Grammatopoulos, Chrousos, 2002). Связывание с  $G_s$ -белком также приводит к внутриклеточной мобилизации  $Ca^{2+}$  (Gutknecht et al., 2009). При этом связывание рецепторов с  $G_i$ -белком блокирует активность аденилатциклазы (Deussing, Chen, 2018). Таким образом, в зависимости от своей локализации и клеточного контекста рецепторы CRH могут оказывать многообразные эффекты (Deussing, Chen, 2018).

После активации CRHR киназы рецепторов, связанных с G-белками (GRK-киназы), а также протеинкиназы A или C (PKA и PKC) быстро фосфорилируют рецепторы, десенсибилизируют и увеличивают их сродство к  $\beta$ -аррестинам (Deussing, Chen, 2018). Эти процессы могут изменять пути передачи сигналов рецептора.  $\beta$ -аррестины действуют как адаптерные белки, которые связываются с клатрином и  $\beta$ -адаптином – белками, участвующими в рецепторном эндоцитозе, для иницирования интернализации CRHR1 и CRHR2 через покрытые клатрином везикулы (Markovic et al., 2008). Рецепторы затем либо дефосфорилируются, ресенсибилизируются и обратно встраиваются в плазматическую мембрану, либо (при длительном воздействии высоких концентраций агониста) деградируют в лизосомах, что приводит к уменьшению количества рецепторов (Kelly et al., 2008). Сильное воздействие стресса может влиять на эти процессы и способствовать деградации рецепторов CRH (Reyes et al., 2008). Важно отметить, что не все фосфорилированные рецепторы перемещаются в эндосомы (интернализуются); некоторые остаются на мембране (Deussing, Chen, 2018).

Связывание CRH с его рецепторами активирует высвобождение АКТГ из кортикотропных нейронов гипофиза (Herman, Tasker, 2016). АКТГ стимулирует синтез и высвобождение глюкокортикоидов из коры надпочечников – кортизола у приматов и кортикостерона у грызунов. Биологические эффекты глюкокортикоидов поддерживают адаптацию к вызванным стрессом потребностям за счет контроля энергетического обмена (Herman et al., 2003). Адаптивная функция ГГНС зависит от механизмов отрицательной обратной связи, которые приводят систему к базальным уровням (Quax et al., 2013). Стоит отметить, что в промоторе гена *Crh* нет классического глюкокортикоид-зависимого элемента (GRE), однако имеются данные, что глюкокортикоиды могут регулировать экспрессию гена *Crh* посредством белок-белковых взаимодействий (Nicholson et al., 2004; Калинина и др., 2016). В области –278/–249 промотора гена *CRH* человека локализован атипичный GRE/AP-1 элемент, где было обнаружено специфическое, высокоаффинное связывание глюкокортикоидного рецептора, которое обеспечивает дексаметазон-зависимое ингибирование транскрипции гена *CRH* за счет белок-белковых взаимодействий. Удаление этой области уменьшало глюкокортикоид-зависимую репрессию активности промотора гена *CRH* (Aguilera, Liu, 2012). Также была показана отрицательная регуляция глюкокортикоидами cAMP-стимулированной активности промото-

ра гена *CRH*, но не базальной активности, что позволяет предположить, что влияние глюкокортикоидов зависит от взаимодействия с CRE-ассоциированным транскрипционным комплексом.

### Экспрессия CRH и его рецепторов, участие в реакции на стресс

CRH играет важную роль в регуляции работы ГГНС, основной системы стрессорного ответа. CRH синтезируется в нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN), которые получают иннервацию как от лимбических, так и от стволовых центров головного мозга, что позволяет им реагировать и на физические, и на психологические стрессоры (Lightman, 2008). В данном ядре описаны три основные группы нейронов:

- 1) передние и медиально-дорсальные парвоцеллюлярные нейроны CRH, аксоны которых направляются к портальным сосудам внешней зоны срединного возвышения. Нейроны в этой области классифицируются как парвоцеллюлярные из-за небольшого размера по сравнению с крупноразмерными нейронами. Помимо CRH, эти нейроны экспрессируют аргинин-вазопрессин (AVP), энкефалины, холецистокины и ангиотензин I;
- 2) дорсолатеральные магноклеточные вазопрессинергические и окситоцинергические нейроны, аксоны которых направляются в задний гипофиз через внутреннюю зону срединного возвышения. Эти нейроны высвобождают пептиды в периферическое кровообращение. Окситоцинергические нейроны, но не вазопрессинергические, тоже экспрессируют CRH и отвечают на осмотические и неосмотические стрессоры;
- 3) вегетативные нейроны CRH в дорсальном, медиально-вентральном и латеральном отделах PVN, с проекциями на ствол мозга и спинной мозг. Нейроны в этом месте экспрессируют CRH и другие нейропептиды и участвуют в регуляции симпатoadренальной системы (Aguilera, Liu, 2012).

В дополнение к PVN, мРНК и белок CRH обнаруживаются в других областях мозга, включая лимбические и другие структуры, связанные со стрессовыми реакциями, такие как ядро ложа конечной полоски (BNST), центральное ядро миндалины (CeA), голубое пятно ствола мозга (LC), кора головного мозга, гиппокамп, мозжечок, ядро Баррингтона (Bar), сегменты спинного мозга с проекциями от среднего мозга и моста (Kono et al., 2016). Однако функции секретирующих CRH нейронов значительно различаются в зависимости от области, в которой они находятся. Например, нейроны нижней оливы (IO), экспрессирующие CRH, посылают аксоны в мозжечок и играют важную роль в индукции синаптической пластичности дендритных синапсов клеток Пуркинье (Andres et al., 2013). Электростимуляция IO увеличивает содержание CRH в мозжечке, демонстрируя физиологическое действие эндогенного CRH в мозжечке (Tian, Bishop, 2003). Нейроны CRH в коре головного мозга являются интернейронами и могут модулировать активность пирамидных нейронов (Gallop et al., 2006). В BNST нейроны CRH участвуют в восстановлении после стресса (Erb, Stewart, 1999) и влияния алкоголя (Pleil et al., 2015). В ран-

нем возрасте кратковременное повышение экспрессии CRH в переднем мозге вызывает у мышей длительные анксиогенные и похожие на отчаяние изменения в поведении (Kolber et al., 2010). CRH в CeA также может быть связан со стресс-индуцированной тревогой (Regev et al., 2012), а CRH в базолатеральном миндалевидном ядре может менять процесс консолидации памяти при стрессе (Rooszendaal et al., 2002). CRH нейроны в Bar посылают проекции в пояснично-крестцовый отдел спинного мозга и напрямую (Studený, Vizzard, 2005) или косвенно (Sasaki, Sato, 2013) контролируют мочеиспускательный рефлекс.

CRH присутствует и в других нервных структурах, таких как хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и симпатические ганглии вегетативной нервной системы, а также в ненейрональных периферических органах, таких как яичники, семенники, кишечник, сердце, легкие и селезенка (Stengel, Taché, 2010). Внутри селезенки мРНК *Crh* локализуется специфически в Т-лимфоцитах.

Глюкокортикоиды являются главным элементом регуляции экспрессии CRH в гипоталамусе по типу отрицательной обратной связи, которая опосредуется активацией гормонами глюкокортикоидных рецепторов (GR). GR широко экспрессируются в медиальной парвоцеллюлярной части PVN и локализуются совместно с CRH, что способствует быстрому ингибированию нейронов CRH за счет негеномной передачи сигнала. Такой механизм служит ключом к ограничению продолжительности секреции глюкокортикоидов после острого стресса, поскольку геномная обратная связь не будет достаточно быстрой для своевременного прекращения активации ГГНС (Herman, Tasker, 2016). Дексаметазон (синтетический глюкокортикоид) снижает уровень CRH, стимулированный цАМФ, более чем на 50 % в клетках AtT20 (линия клеток опухоли гипофиза мышей, продуцирующая проопиомеланокортин (ПОМС)) (Abou-Seif et al., 2012). Отрицательная обратная связь, оказываемая глюкокортикоидами, является критической характеристикой ГГНС, которая теряется при АКТГ-секретирующих аденомах (Perez-Castro et al., 2012) и у некоторых пациентов с депрессией (Reul, Holsboer, 2002), создавая избыток глюкокортикоидов. GR приводят как к ингибированию высвобождения АКТГ, так и к репрессии транскрипции *Pomc*. Удаление гена *Crh* блокирует базальное и вызванное стрессом высвобождение АКТГ, что указывает на обязательное участие CRH в активации ГГНС (Muglia et al., 2000). Хроническое влияние шума в качестве стрессора повышает уровень мРНК *Crh* в гипоталамусе, при этом снижает уровень мРНК *Gr* в гиппокампе. Как острое, так и хроническое влияние шума увеличивает уровень мРНК *Crhr1* в гипоталамусе, но снижает его в гиппокампе. Эти данные показывают, что участие CRH и GR в реакциях шумового стресса различно и зависит от структуры головного мозга (Eraslan et al., 2015).

Нарушения в парвоцеллюлярной области PVN уменьшают проявление тревоги в новой обстановке. Было показано, что оптогенетическое ингибирование экспрессии CRH в нейронах PVN уменьшает груминг, вызванный стрессом, и улучшает способность ориентироваться в пространстве и обучение после стресса, в то время как стимуляция индуцирует груминг и снижает исследова-

тельное поведение (Fuzesi et al., 2016). Эти данные подтверждают, что CRH нейроны PVN могут участвовать в координации поведенческих, а также нейроэндокринных реакций на стресс.

### Внегипоталамический CRH: организация и интеграция реакции на стресс

CRH управляет реакцией на стресс, воздействуя на нейроны LC, мозговое вещество надпочечников и периферическую симпатическую нервную систему. Он играет ключевую роль в координации периферических систем реакции на стресс и центрального выброса норадреналина в ответ на стрессорные воздействия. Считается, что влияние CRH на выделение норадреналина, в основном в LC, лежит в основе эмоциональных основ реакции на стресс (Valentino, Van Bockstaele, 2008).

Глюкокортикоиды, как упоминалось ранее, за счет отрицательной обратной связи ингибируют высвобождение CRH и АКТГ в гипоталамусе и гипофизе соответственно. Однако во внегипоталамических структурах мозга действие глюкокортикоидов скорее стимулирует, чем ингибирует синтез CRH (Kovacs, 2013). Такие патологии, как тревожность и аффективные расстройства, вызванные повышенным уровнем глюкокортикоидов и нарушениями в функционировании нейромедиаторных систем мозга, могут быть обусловлены повышенной экспрессией CRH в CeA и BNST (Donner et al., 2016). Например, введение дексаметазона в неонатальном периоде развития приводит к увеличению экспрессии гена *Crh* в стволе мозга в первые часы после инъекции и к полному восстановлению исходного уровня экспрессии к 6-му часу, тогда как экспрессия гена *Th* тирозингидроксилазы (ключевого фермента синтеза норадреналина) в этой же структуре мозга нарастала к 6-му часу после введения дексаметазона, и эффект сохранялся через 24 ч после воздействия. Однако предварительное введение антагонистов CRHR – анталармина и антисаувагина-30 – перед глюкокортикоидной терапией подавляет увеличение экспрессии *Th* в стволе мозга неонатальных крыс, вызванной однократной инъекцией дексаметазона (Sukhareva et al., 2019). На основании этого можно предположить, что использование этих препаратов позволит предотвратить негативные последствия гормональной терапии новорожденных в зрелом возрасте.

В отличие от классических нейротрансмиттеров, CRH и связанные с ним пептиды действуют как нейрорегуляторы: не влияя на синаптическую эффективность, они активируют процессы передачи сигналов в клетках, которые облегчают или подавляют действие нейротрансмиттеров в определенных нейронных сетях. Система CRH анатомически и функционально связана с моноаминергическими системами, которые, действуя сообща, передают сигналы стресса за счет изменения биосинтетической активности нейронов разных областей мозга, тем самым вызывая различные реакции на стресс (Gallagher et al., 2008).

CRH, высвобождаемый внегипоталамическими структурами мозга, вносит непосредственный вклад в поведенческое состояние тревоги, независимо от его влияния на гипофиз и симпатическую систему, так как эффект, подобный тревожному состоянию, после внутрижелудочкового введения CRH сохраняется у крыс с гипофизэктомией

(Inda et al., 2017). У грызунов повышенная экспрессия CRH в головном мозге индуцирует анксиогенный поведенческий фенотип (Van Gaalen et al., 2002), тогда как подавление экспрессии CRH оказывает анксиолитическое действие при базальной и стресс-индуцированной тревоге (Henckens et al., 2016). Уровень CRH повышен в головном мозге людей, страдающих от связанных со стрессом психических заболеваний, таких как большое депрессивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (Rasmusson, Pineles, 2018), и в некоторых случаях нормализуется после лечения антидепрессантами (Inda et al., 2017).

Анксиогенные эффекты CRH связывают с активацией рецептора CRHR1. Блокада CRHR1 у грызунов предотвращала индуцированный CRH анксиогенный фенотип (Zorrilla et al., 2002), а у мышей, у которых отсутствовал *Crhr1*, снижалось проявление тревожного поведения (Muller et al., 2003). Эти результаты пробудили интерес к роли гиперактивации CRHR1 в психопатологии, связанной со стрессом, а также открыли возможность применения антагонистов CRHR1 как потенциальных анксиолитиков и антидепрессантов следующего поколения.

Роль активации CRHR2 в проявлении тревоги и депрессии менее ясна. Существуют две теории, пытающиеся объяснить участие CRHR2 в поведенческих эффектах CRH. Наиболее распространенная гипотеза состоит в том, что активация CRHR2 отвечает за обеспечение физиологического и психологического гомеостаза и противодействует начальным эффектам активации CRHR1, вызывающим стрессовую реакцию и тревожно-подобное поведение (Bale, Vale, 2004). Это предположение основано на данных, полученных на нокаутных по *Crhr2* мышцах, у которых наблюдается повышенный выброс кортикостерона при стрессе, анксиогенный фенотип (Bale et al., 2000) и увеличение времени восстановления после стресса (Issler et al., 2014). Аналогичные проявления были отмечены у мышей, у которых отсутствовали все три урокортина (UCN1–UCN3) – первичные лиганды для CRHR2 (Neufeld-Cohen et al., 2010). Альтернативная гипотеза о роли CRHR2 заключается в том, что CRHR1 и CRHR2 отвечают за противоположные типы поведения, связанного со стрессом. CRHR1 опосредует активное защитное поведение (вызванное контролируемым стрессом), а CRHR2 – пассивное копинг-поведение и реакции, подобные проявлению депрессии (такие как выученная беспомощность, вызванная неконтролируемым стрессом) (Maier, Watkins, 2005). Эта гипотеза основана на необходимости передачи сигналов CRHR2 в дорсальном ядре шва для сенсibilизации серотонинергических нейронов и развития депрессивно-подобного фенотипа, возникающего в условиях неизбежного стресса. Однако есть ряд результатов, не согласующихся с данными теориями (Janssen, Kozicz, 2013). Такое противоречие может быть связано с ошибочным определением вклада CRH и связанных с ним пептидов и их рецепторов в наблюдаемые эффекты вследствие их частично перекрывающихся паттернов распределения, неабсолютной специфичности активации рецепторов: высокие концентрации лиганда действуют на оба типа рецепторов, а антагонисты рецепторов не обладают специфичностью (Zorrilla et al., 2013).

Разные типы стрессоров требуют разных физиологических ответных реакций, чтобы оптимально справляться с ними. Не только природа, но также интенсивность и продолжительность стрессорного воздействия оказывают влияние на необходимый нейрональный ответ (Joels, Varam, 2009). Поскольку система CRH реагирует незамедлительно, оказывая свое нейромодулирующее действие на нейроны-мишени в течение нескольких секунд после высвобождения CRH (Gallagher et al., 2008), стоит отметить быстрые эффекты передачи сигналов рецепторов CRH либо в присутствии, либо в отсутствие хронического стресса.

Существует много данных, указывающих, что в случае длительного стресса CRH оказывает эффекты, которые в корне отличаются от острых (Maras, Varam, 2012), и эти эффекты связаны с депрессивным, а не с тревожным фенотипом (Regev et al., 2011). Длительное воздействие CRH и активация CRHR1 ухудшают процессы нейропластичности в гиппокампе. Первоначально активирующие эффекты CRH *in vitro* при длительном влиянии CRH сменяются снижением возбуждающих постсинаптических потенциалов, что блокирует кратко- и долгосрочную синаптическую пластичность, а также полимеризацию актина. CRH дестабилизирует и, таким образом, истончает дендритные шипики, что приводит к уменьшению готовых к потенцированию возбуждающих синапсов (Chen et al., 2013). Было показано, что эти эффекты опосредованы локальной CRHR1-индуцированной активацией рецепторов NMDA.

С точки зрения поведения, длительная активация CRHR1 как следствие хронического стресса связана с нарушением реакции потенциации в гиппокампе. У мышей, у которых отсутствует CRHR1 в нейронах переднего мозга, не выявляются негативные последствия хронического стресса на обучение и память (Wang X. et al., 2011), а введение антагониста CRHR1 грызунам дикого типа сразу после действия стрессора восстанавливает долговременную потенциацию (LTP) и целостность дендритной структуры (Ivy et al., 2010). Таким образом, в отличие от положительных эффектов кратковременного воздействия базальных уровней CRH, действие пептида при сильном стрессе, когда уровень гормона повышен, приводит к потере синапсов на более длительный срок (Chen et al., 2012). Соответственно у людей с ПТСР часто наблюдаются нарушения памяти (Brewin et al., 2007), и повторное введение селективного антагониста CRHR1 предотвращает такое когнитивное нарушение и связанное с этим снижение возбудимости нейронов гиппокампа на мышинной модели ПТСР (Philbert et al., 2013). Различия проявлений краткосрочного и долгосрочного воздействия CRH подчеркивают важность тщательного изучения эффектов передачи сигналов CRHR в течение длительного периода времени (часов, дней) и важность механизмов, стоящих за их постоянством во времени. Такие факторы, как возраст, пол и генетика, часто во взаимодействии с жизненными событиями, являясь основными детерминантами эффектов, наблюдаемых после активации системы CRH (Koenig et al., 2011).

Дифференциальная экспрессия рецепторов и их лигандов в мозге отражает различные действия, которые CRH

оказывает на уровне ЦНС. Результаты показывают более сложную модулирующую роль системы CRH, в отличие от общепринятой точки зрения, что CRHR1 вызывает тревогу, а CRHR2 опосредует восстановление после стресса. Хотя во многих областях мозга, включая BLA, BNST и PAG, CRH-опосредованная активация CRHR1 увеличивает базальную и вызванную стрессом тревогу, для других областей мозга наблюдается более сложная картина. Например, в бледном шаре активация CRHR1 связана с анксиолитическими эффектами, тогда как потенциальные анксиогенные эффекты активации CRHR1 в CeA зависят от силы и длительности стресса (Henry et al., 2006). Аналогичная картина наблюдается и в NAc. Кроме того, эффекты активации CRHR2, по-видимому, являются динамическими и в значительной степени зависят от количества эндогенного лиганда и предшествующего воздействия.

Известно, что повторная ежедневная подпороговая активация CRH-рецепторов в BNST индуцирует состояние, подобное хронической тревожности. Нейроны BNST в значительной степени проецируются на нейроны дорзального ядра шва (DR), основной источник серотонина в мозге. Повторяющаяся активация CRHR в BNST, вызывающая тревожность, увеличивает экспрессию генов серотонинергической системы в DR, включая *Tph2* (ген ключевого фермента синтеза серотонина) и *Slc6a4* (ген, кодирующий транспортер серотонина (SERT)) (Donner et al., 2020). Избыточная экспрессия CRH в нейронах BNST избирательно снижает экспрессию CRHR2 в пределах дорсомедиального DR и увеличивает проявление эмоциональной памяти (Sink et al., 2013). И наоборот, серотонинергические проекции от DR к нейронам CRH в BNST посредством активации рецепторов 5-HT<sub>2C</sub> способствуют развитию тревожности (Marcinkiewicz et al., 2016). Прямая активация нейронов CRH в овальном ядре BNST вызывает тревожное состояние, которое наблюдается после хронического стресса. Таким образом, нейроны CRH в овальном ядре BNST и серотонинергические нейроны в DRD, вероятно, имеют реципрокные связи, которые играют роль в контроле эмоционального поведения, включая защитные поведенческие реакции, подобные тревожным.

## Заключение

Влияние стресса на функции мозга разнообразно. Это и поведенческая адаптация, и повышение выживаемости, и увеличение риска развития психических расстройств, связанных со стрессом. Исходя из представленных данных, активность гипоталамической и внегипоталамических систем CRH способна детерминировать стрессорный ответ. Нарушение в функционировании системы CRH связано с возникновением аддикций, тревожных состояний, посттравматического стрессового синдрома, а также большого депрессивного расстройства. Предотвращение подобных негативных последствий – важнейшая научно-практическая задача. Вовлечение CRH в механизмы формирования такого разнообразия патологий, отражающих влияние стресса на функционирование мозга, позволяет предполагать, что система внегипоталамического CRH может являться потенциальной молекулярной мишенью для предотвращения негативных последствий стресса с

высоким терапевтическим потенциалом, так как хронические повышенные концентрации CRH были обнаружены в спинномозговой жидкости пациентов с аффективными расстройствами, депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством.

## Список литературы / References

- Калинина Т.С., Сухарева Е.В., Дыгало Н.Н. Канонический и неканонический механизмы действия глюкокортикоидных гормонов стресса. *Успехи физиол. наук.* 2016;47(3):59-69.  
[Kalinina T.S., Sukhareva E.V., Dygalo N.N. Canonical and noncanonical mechanisms of glucocorticoid stress hormone action. *Uspehi Fiziologicheskikh Nauk = Advances in Physiological Sciences.* 2016;47(3):59-69. (in Russian)]
- Abou-Seif C., Shipman K., Allars M., Norris M., Chen Y., Smith R., Nicholson R. Tissue specific epigenetic differences in CRH gene expression. *Front. Biosci.* 2012;17:713-725. DOI 10.2741/3953.
- Aguilera G., Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front. Neuroendocrin.* 2012;33:67-84. DOI 10.1016/j.yfme.2011.08.002.
- Andres A., Regev L., Phi L., Seese R., Chen Y., Gall C., Baram T. NMDA receptor activation and calpain contribute to disruption of dendritic spines by the stress neuropeptide CRH. *J. Neurosci.* 2013; 33(43):16945-16960. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1445-13.2013.
- Bale T., Contarino A., Smith G., Chan R., Gold L., Sawchenko P., Koob G., Vale W., Lee K. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nat. Genet.* 2000;24:410-414. DOI 10.1038/74263.
- Bale T., Vale W. CRF and CRF receptors: role in stress reactivity and other behaviors. *Annu. Rev. Pharmacol.* 2004;44:525-557. DOI 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121410.
- Brewin C., Kleiner J., Vasterling J., Field A. Memory for emotionally neutral information in posttraumatic stress disorder: a meta-analytic investigation. *J. Abnorm. Psychol.* 2007;116:448-463. DOI 10.1037/0021-843X.116.3.448.
- Chen Y., Andres A., Frotscher M., Baram T. Tuning synaptic transmission in the hippocampus by stress: the CRH system. *Front. Cell. Neurosci.* 2012;6:13. DOI 10.3389/fncel.2012.00013.
- Chen Y., Kramár E., Chen L., Babayan A., Andres A., Gall C., Lynch G., Baram T. Impairment of synaptic plasticity by the stress mediator CRH involves selective destruction of thin dendritic spines via RhoA signaling. *Mol. Psychiatry.* 2013;18:485-496. DOI 10.1038/mp.2012.17.
- Dautzenberg F., Hauger R. The CRF peptide family and their receptors: yet more partners discovered. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002;23: 71-77. DOI 10.1016/s0165-6147(02)01946-6.
- Deussing J., Chen A. The corticotropin-releasing factor family: physiology of the stress response. *Physiol. Rev.* 2018;98(4):2225-2286. DOI 10.1152/physrev.00042.2017.
- Donner N., Davies S., Fitz S., Kienzle D., Shekhar A., Lowry C. Crh receptor priming in the bed nucleus of the stria terminalis (BNST) induces *tph2* gene expression in the dorsomedial dorsal raphe nucleus and chronic anxiety. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2020;96:109730. DOI 10.1016/j.pnpbp.2019.109730.
- Donner N., Siebler P., Johnson D., Villarreal M., Mani S., Matti A., Lowry C. Serotonergic systems in the balance: CRHR1 and CRHR2 differentially control stress-induced serotonin synthesis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;63:178-190. DOI 10.1016/j.psyneuen.2015.09.024.
- Eraslan E., Akyazi İ., Ergül-Ekiz E., Matur E. Noise stress-induced changes in mRNA levels of corticotropin-releasing hormone family molecules and glucocorticoid receptors in the rat brain. *Folia Biol.* 2015;61(2):66-73.
- Erb S., Stewart J. A role for the bed nucleus of the stria terminalis, but not the amygdala, in the effects of corticotropin-releasing factor on stress-induced reinstatement of cocaine seeking. *J. Neurosci.* 1999; 19(20):RC35. DOI 10.1523/JNEUROSCI.19-20-j0006.1999.

- Fuzesi T., Daviu N., Wamstecker Cusulin J., Bonin R., Bains J. Hypothalamic CRH neurons orchestrate complex behaviours after stress. *Nat. Commun.* 2016;7:11937. DOI 10.1038/ncomms11937.
- Gallagher J., Orozco-Cabal L., Liu J., Shinnick-Gallagher P. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;583: 215-225. DOI 10.1016/j.ejphar.2007.11.075.
- Gallopín T., Geoffroy H., Rossier J., Lambolez B. Cortical sources of CRF, NKB, and CCK and their effects on pyramidal cells in the neocortex. *Cereb. Cortex.* 2006;16(10):1440-1452. DOI 10.1093/cercor/bhj081.
- Grammatopoulos D., Chrousos G. Functional characteristics of CRH receptors and potential clinical applications of CRH-receptor antagonists. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002;13:436-444. DOI 10.1016/S1043-2760(02)00670-7.
- Gutknecht E., Van der Linden I., Van Kolen K., Verhoeven K., Vauque- lin G., Dautzenberg F.M. Molecular mechanisms of corticotropin-releasing factor receptor-induced calcium signaling. *Mol. Pharmacol.* 2009;75:648-657. DOI 10.1124/mol.108.050427.
- Hauger R., Risbrough V., Brauns O., Dautzenberg F. Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2006;5:453-479. DOI 10.2174/187152706777950684.
- Henckens M., Deussing J., Chen A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016;17:636-651. DOI 10.1038/nrn.2016.94.
- Henry B., Vale W., Markou A. The effect of lateral septum corticotropin-releasing factor receptor 2 activation on anxiety is modulated by stress. *J. Neurosci.* 2006;26:9142-9152. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1494-06.2006.
- Herman J., Figueiredo H., Mueller N., Ulrich-Lai Y., Ostrander M.M., Choi D., Cullinan W. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front. Neuroendocrin.* 2003;24:151-180. DOI 10.1016/j.yfrne.2003.07.001.
- Herman J., Tasker J. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation. *Front. Endocrinol.* 2016;7:137. DOI 10.3389/fendo.2016.00137.
- Inda C., Armando N., Dos Santos Claro P., Silberstein S. Endocrinology and the brain: corticotropin-releasing hormone signaling. *Endocr. Connect.* 2017;6(6):R99-R120. DOI 10.1530/EC-17-0111.
- Issler O., Carter R., Paul E., Kelly P., Olverman H., Neufeld-Cohen A., Kuperman Y., Lowry C., Seckl J., Chen A., Jamieson P. Increased anxiety in corticotropin-releasing factor type 2 receptor-null mice requires recent acute stress exposure and is associated with dysregulated serotonergic activity in limbic brain areas. *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2014;4:1. DOI 10.1186/2045-5380-4-1.
- Ivy A., Rex C., Chen Y., Dubé C., Maras P., Grigoriadis D., Gall C., Lynch G., Baram T. Hippocampal dysfunction and cognitive impairments provoked by chronic early-life stress involve excessive activation of CRH receptors. *J. Neurosci.* 2010;30(39):13005-13015. DOI 10.1523/JNEUROSCI.1784-10.2010.
- Janssen D., Kozicz T. Is it really a matter of simple dualism? Corticotropin-releasing factor receptors in body and mental health. *Front. Endocrinol.* 2013;4:28. DOI 10.3389/fendo.2013.00028.
- Joels M., Baram T. The neuro-symphony of stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009;10:459-466. DOI 10.1038/nrn2632.
- Kelly E., Bailey C., Henderson G. Agonist-selective mechanisms of GPCR desensitization. *Br. J. Pharmacol.* 2008;153:379-388. DOI 10.1038/sj.bjp.0707604.
- King B., Nicholson R. Advances in understanding corticotrophin-releasing hormone gene expression. *Front. Biosci.* 2007;12:581-590. DOI 10.2741/2084.
- Koenig J., Walker C., Romeo R., Lupien S. Effects of stress across the lifespan. *Stress.* 2011;14:475-480. DOI 10.3109/10253890.2011.604879.
- Kolber B., Boyle M., Wiczorek L., Kelley C., Onwuzurike C., Nettles S., Vogt S., Muglia L. Transient early-life forebrain corticotropin-releasing hormone elevation causes long-lasting anxiogenic and despair-like changes in mice. *J. Neurosci.* 2010;30(7):2571-2581. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4470-09.2010.
- Kono J., Konno K., Talukder A., Fuse T., Abe M., Uchida K., Horio S., Sakimura K., Watanabe M., Itoi K. Distribution of corticotropin-releasing factor neurons in the mouse brain: a study using corticotropin-releasing factor-modified yellow fluorescent protein knock-in mouse. *Brain Struct. Funct.* Available online 2016, 16 Sept. Publ. 2017;222(4):1705-1732. DOI 10.1007/s00429-016-1303-0.
- Kovacs K. CRH: the link between hormonal-, metabolic- and behavioral responses to stress. *J. Chem. Neuroanat.* 2013;54:25-33. DOI 10.1016/j.jchemneu.2013.05.003.
- Lightman S. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:880-884. DOI 10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x.
- Maier S., Watkins L. Stressor controllability and learned helplessness: the roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2005;29:829-841. DOI 10.1016/j.neubiorev.2005.03.021.
- Maras P., Baram T. Sculpting the hippocampus from within: stress, spines, and CRH. *Trends Neurosci.* 2012;35:315-324. DOI 10.1016/j.tins.2012.01.005.
- Marcinkiewicz C., Mazzone C., D'Agostino G., Halladay L., Hardaway J., DiBerto J., Navarro M., Burnham N., Cristiano C., Dorrier C., Tipton G., Ramakrishnan C., Kozicz T., Deisseroth K., Thiele T., McElligott Z., Holmes A., Heisler L., Kash T. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature.* 2016;537(7618):97-101. DOI 10.1038/nature19318.
- Markovic D., Grammatopoulos D. Focus on the splicing of secretin GPCRs transmembrane-domain 7. *Trends Biochem. Sci.* 2009;34: 443-452. DOI 10.1016/j.tibs.2009.06.002.
- Markovic D., Punn A., Lehnert H., Grammatopoulos D. Intracellular mechanisms regulating corticotropin-releasing hormone receptor-2 $\beta$  endocytosis and interaction with extracellularly regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol. Endocrinol.* 2008;22:689-706. DOI 10.1210/me.2007-0136.
- Muglia L., Bethin K., Jacobson L., Vogt S., Majzoub J. Pituitary-adrenal axis regulation in CRH-deficient mice. *Endocr. Res.* 2000;26:1057-1066. DOI 10.3109/07435800009048638.
- Muller M., Zimmermann S., Sillaber I., Hagemeyer T., Deussing J., Timpl P., Kormann M., Droste S., Kühn R., Reul J., Holsboer F., Wurst W. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nat. Neurosci.* 2003;6:1100-1107. DOI 10.1038/nn1123.
- Neufeld-Cohen A., Tsoory M., Evans A., Getselter D., Gil S., Lowry C., Vale W., Chen A. A triple urocortin knockout mouse model reveals an essential role for urocortins in stress recovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107:19020-19025. DOI 10.1073/pnas.1013761107.
- Nicholson R., King B., Smith R. Complex regulatory interactions control CRH gene expression. *Front. Biosci.* 2004;9:32-39. DOI 10.2741/1204.
- Perez-Castro C., Renner U., Haedo M., Stalla G., Arzt E. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol. Rev.* 2012;92:1-38. DOI 10.1152/physrev.00003.2011.
- Philbert J., Belzung C., Griebel G. The CRF1 receptor antagonist SSR125543 prevents stress-induced cognitive deficit associated with hippocampal dysfunction: comparison with paroxetine and D-cycloserine. *Psychopharmacol.* 2013;228:97-107. DOI 10.1007/s00213-013-3020-1.
- Pleil K., Rinker J., Lowery-Gionta E., Mazzone C., McCall N., Kendra A., Olson D., Lowell B., Grant K., Thiele T., Kash T. NPY signaling inhibits extended amygdala CRF neurons to suppress binge alcohol drinking. *Nat. Neurosci.* 2015;18(4):545-552. DOI 10.1038/nn.3972.
- Quax R., Manenschijn L., Koper J., Hazes J., Lamberts S., van Rossum E., Felders R. Glucocorticoid sensitivity in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013;9:670-686. DOI 10.1038/nrendo.2013.183.

- Rasmusson A., Pineles S. Neurotransmitter, peptide, and steroid hormone abnormalities in PTSD: biological endophenotypes relevant to treatment. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018;20(7):52. DOI 10.1007/s11920-018-0908-9.
- Regev L., Neufeld-Cohen A., Tsoory M., Kuperman Y., Getselter D., Gil S., Chen A. Prolonged and site-specific over-expression of corticotropin-releasing factor reveals differential roles for extended amygdala nuclei in emotional regulation. *Mol. Psychiatry.* 2011;16:714-728. DOI 10.1038/mp.2010.64.
- Regev L., Tsoory M., Gil S., Chen A. Site-specific genetic manipulation of amygdala corticotropin-releasing factor reveals its imperative role in mediating behavioral response to challenge. *Biol. Psychiatry.* 2012;71(4):317-326. DOI 10.1016/j.biopsych.2011.05.036.
- Reul J., Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2002;2:23-33. DOI 10.1016/S1471-4892(01)00117-5.
- Reyes B., Valentino R., Van Bockstaele E. Stress-induced intracellular trafficking of corticotropin-releasing factor receptors in rat locus coeruleus neurons. *Endocrinology.* 2008;149:122-130. DOI 10.1210/en.2007-0705.
- Roosendaal B., Brunson K., Holloway B., McGaugh J., Baram T. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(21):13908-13913. DOI 10.1073/pnas.212504599.
- Sasaki M., Sato H. Polysynaptic connections between Barrington's nucleus and sacral preganglionic neurons. *Neurosci. Res.* 2013;75(2):150-156. DOI 10.1016/j.neures.2012.11.008.
- Sink K., Walker D., Freeman S., Flandreau E., Ressler K., Davis M. Effects of continuously enhanced corticotropin releasing factor expression within the bed nucleus of the stria terminalis on conditioned and unconditioned anxiety. *Mol. Psychiatry.* 2013;18(3):308-319. DOI 10.1038/mp.2011.188.
- Slater P., Cerda C., Pereira L., Andres M., Gysling K. CRF binding protein facilitates the presence of CRF type 2α receptor on the cell surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113:4075-4080. DOI 10.1073/pnas.1523745113.
- Stengel A., Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp. Biol. Med.* 2010;235(10):1168-1178. DOI 10.1258/ebm.2010.009347.
- Studený S., Vizzard M. Corticotropin-releasing factor (CRF) expression in postnatal and adult rat sacral parasympathetic nucleus (SPN). *Cell Tissue Res.* 2005;322(3):339-352. DOI 10.1007/s00441-005-0014-2.
- Sukhareva E.V., Lanshakov D., Kalinina T., Bulygina V., Dygalo N. Extrahypothalamic CRH and its receptors change tyrosine hydroxylase expression after neonatal dexamethasone treatment. *Eur. Neuro-psychopharmacol.* 2019;29(6):301-302. DOI 10.1016/j.euroneuro.2019.09.438.
- Tian J., Bishop G. Frequency-dependent expression of corticotropin releasing factor in the rat's cerebellum. *Neuroscience.* 2003;121(2):363-377. DOI 10.1016/S0306-4522(03)00493-7.
- Valentino R., Van Bockstaele E. Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;583:194-203. DOI 10.1016/j.ejphar.2007.11.062.
- Van Gaalen M., Stenzel-Poore M., Holsboer F., Steckler T. Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour. *Eur. J. Neurosci.* 2002;15:2007-2015. DOI 10.1046/j.1460-9568.2002.02040.x.
- Van Kolen K., Dautzenberg F., Verstraeten K., Royaux I., De Hoogt R., Gutknecht E., Peeters P. Corticotropin releasing factor-induced ERK phosphorylation in AtT20 cells occurs via a cAMP-dependent mechanism requiring EPAC2. *Neuropharmacology.* 2010;58:135-144. DOI 10.1016/j.neuropharm.2009.06.022.
- Wang B., You Z., Rice K., Wise R. Stress-induced relapse to cocaine seeking: roles for the CRF2 receptor and CRF-binding protein in the ventral tegmental area of the rat. *Psychopharmacol.* 2007;193:283-294. DOI 10.1007/s00213-007-0782-3.
- Wang X., Chen Y., Wolf M., Wagner K., Liebl C., Scharf S., Harbich D., Mayer B., Wurst W., Holsboer F., Deussing J., Baram T., Müller M., Schmidt M. Forebrain CRHR1 deficiency attenuates chronic stress-induced cognitive deficits and dendritic remodeling. *Neurobiol. Dis.* 2011;42:300-310. DOI 10.1016/j.nbd.2011.01.020.
- Waters R., Rivalan M., Bangasser D., Deussing J., Ising M., Wood S., Holsboer F., Summers C. Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;58:63-78. DOI 10.1016/j.neubiorev.2015.07.011.
- Zmijewski M., Slominski A. Emerging role of alternative splicing of CRF1 receptor in CRF signaling. *Acta Biochim. Pol.* 2010;57:1-13.
- Zorrilla E., Roberts A., Rivier J., Koob G. Anxiolytic-like effects of antisauvagine-30 in mice are not mediated by CRF2 receptors. *PLoS One.* 2013;8:e63942. DOI 10.1016/j.yhbeh.2016.03.002.
- Zorrilla E., Valdez G., Nozulak J., Koob G., Markou A. Effects of antalarmin, a CRF type 1 receptor antagonist, on anxiety-like behavior and motor activation in the rat. *Brain Res.* 2002;952:188-199. DOI 10.1016/S0006-8993(02)03189-X.

**ORCID ID**

E.V. Sukhareva orcid.org/0000-0001-9263-9167

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Новосибирской области в рамках научного проекта № 18-44-543013 и бюджетного проекта № 0259-2021-0015.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.06.2020. После доработки 19.08.2020. Принята к публикации 06.10.2020.