

Изменение функционирования глюкокортикоидных рецепторов при депрессии

Юзефович Яна Николаевна

Белорусский государственный медицинский университет, Ивацевичи

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат медицинских наук, доцент Кадушкин Алексей Геннадьевич, Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Депрессия является одной из основных причин снижения и утраты трудоспособности. По оценкам специалистов, от нее страдает более 300 миллионов человек во всем мире. Важную роль в индуцировании этого психоэмоционального расстройства отводят изменению функциональной активности глюкокортикоидного рецептора, что приводит к гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и повышению в крови уровня кортизола.

Цель исследования: рассмотреть возможные процессы, лежащие в основе изменения функционирования глюкокортикоидного рецептора при депрессии, а также проанализировать механизмы действия антидепрессантов разных классов, направленных на коррекцию активности рецептора.

Анализ литературных данных производился с использованием баз данных PubMed, eLibrary.ru.

Важную роль в индуцировании депрессии отводят гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (ГГА ось), в результате чего в крови повышается уровень кортизола (глюкокортикостероид, ГКС). Данный гормон, помимо своих основных функций, свойственных ему как ГКС, также стимулирует нейрогенез клеток гиппокампа. Проведение сигнала от ГКС включает связывание гормона с глюкокортикоидным рецептором (ГР), расположенным в цитоплазме клеток. Процессы активации, транслокации рецептора в ядро, а также ГР-зависимая транскрипция генов зависят от фосфорилирования остатков серина, расположенных в позиции 226 рецептора (Ser226), что в свою очередь определяет функциональную активность ГР. Одним из механизмов возникновения депрессивных расстройств признается изменение количества ГР и экспрессии гена, кодирующего рецептор, что достигается путем альтернативного сплайсинга мРНК ГР; фосфорилирования рецептора; изменения активности мембранных транспортёров ГКС; значительного повышения уровня микроРНК; эпигенетических воздействий; наличия полиморфизмов гена ГР. Современная терапия антидепрессантами направлена, главным образом, на коррекцию функционирования ГР. В частности, трициклические антидепрессанты (дезипрамин, amitриптилин, кломипрамин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, пароксетин, флуоксетин) усиливают ГР-опосредованную транскрипцию генов в присутствии ГКС дексаметазона или кортизола, что реализуется за счёт ингибирования мембранного транспортёра PGP (гликопротеина Р), вовлеченного в обратный транспорт лекарственных средств из клетки. Сообщается, что антидепрессанты также участвуют в усилении нейрогенеза через путь, опосредованный протеинкиназой А. В ходе ряда экспериментов было показано, что антидепрессант сертралин усиливает нейрогенез в гиппокампе человека через ГР-зависимый механизм, в основе которого лежит активация протеинкиназы А, фосфорилирование ГР и последующая экспрессия специфических генов.

Анализ данных разных источников показал, что ключевым механизмом возникновения симптомов депрессии является изменение функциональной активности глюкокортикоидного рецептора с последующей гиперактивацией ГГА оси. В основе данного процесса лежит ряд реакций, на корректировку которых направлено современная терапия антидепрессантами.