

Пушкарт В.Ю., Елисеенко М.Д.

ПРОГЕСТЕРОН И ИНГИБИРОВАНИЕ NLRP3 ПРИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДЕПРЕССИИ

Научный руководитель: ст. преп. Шуляк Е.В.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность проблемы депрессии обусловлена ее масштабным распространением и серьезным влиянием на качество жизни и экономику. Около 332 миллионов человек во всем мире страдают от депрессии (примерно 4% населения планеты). Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 году депрессия может стать заболеванием номер один по значимости в мире. Около 30% пациентов демонстрируют резистентность к антидепрессантам первой линии, воздействующим на моноаминергические системы, что подчеркивает необходимость разработки новых терапевтических стратегий.

Современные исследования указывают на стресс-индуцированную нейроиммунную дисрегуляцию как на ключевое звено патогенеза депрессии. Хронический психологический стресс запускает системное воспаление, характеризующееся повышением уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α . Особое значение в развитии нейровоспаления придается NLRP3-инфламмасоме – мультибелковому комплексу, который опосредует каспазо-1-зависимое созревание IL-1 β и IL-18. Дисрегуляция NLRP3 патогенетически связана с хроническим нейровоспалением при различных заболеваниях ЦНС, что делает ее перспективной мишенью для терапии.

Прогестерон – нейроактивный стероид, синтезируемый *de novo* в центральной нервной системе, обладает плеiotропными нейропротективными эффектами. Клинические наблюдения выявляют корреляции между колебаниями уровня прогестерона и симптоматикой депрессии: перипартальное снижение прогестерона провоцирует послеродовую депрессию, а у мужчин с биполярным расстройством выявлена обратная зависимость между уровнем его производных и хронизацией заболевания. Однако механизмы действия прогестерона при стресс-индуцированной депрессии остаются недостаточно изученными.

Современные данные получены при исследовании на самцах крыс линии Sprague-Dawley ($n = 6$). Модель депрессии воспроизводили с использованием 6-недельного протокола хронического непредсказуемого мягкого стресса (CUMS). После индукции стресса животные получали терапию прогестероном в течение 2 недель. Депрессивно-подобное поведение оценивали в тесте предпочтения сахарозы (SPT), открытом поле (OFT) и тесте принудительного плавания (FST). Системное воспаление оценивали по уровням IL-1 β и TNF- α в сыворотке методом ИФА. Активацию NLRP3-инфламмасы анализировали методом вестерн-блоттинга в тканях префронтальной коры и гиппокампа с количественным определением экспрессии белков NLRP3, pro-caspase-1 и активированной caspase-1.

У крыс, подвергнутых CUMS, наблюдался выраженный депрессивный фенотип: снижение предпочтения сахарозы (на 22,65 %, $p < 0,01$), снижение двигательной активности в открытом поле (на 56,22 %, $p < 0,01$) и увеличение времени иммобилизации в тесте принудительного плавания (на 1057,57 %, $p < 0,01$) по сравнению с контролем. Введение прогестерона нивелировало эти поведенческие нарушения (все $p < 0,05$). Молекулярный анализ показал, что прогестерон снижал уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке (IL-1 β : $p < 0,01$; TNF- α : $p < 0,05$); подавлял индуцированное CUMS повышение экспрессии NLRP3 в префронтальной коре ($p < 0,05$) и гиппокампе ($p < 0,05$); ингибировал активацию каспазы-1, уменьшая расщепление pro-caspase-1 (префронтальная кора: $p < 0,01$; гиппокамп: $p < 0,05$).

В итоге полученные данные демонстрируют, что прогестерон ослабляет депрессивно-подобное поведение, вызванное хроническим стрессом, посредством механизмов, включающих ингибирование NLRP3-инфламмасы, снижение уровней провоспалительных цитокинов и обеспечивает нейропротекцию.