

*Шакун А.А., Кравец В.Т.*  
**ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ДЕПРЕССИИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, ассист. Кадушкин А.Г.*

*Кафедра биологической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет*

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения депрессией страдает более 110 миллионов человек. Симптомы значительно варьируют у пациентов с депрессией, что позволяет предположить существование различных молекулярно-клеточных механизмов, приводящих к развитию данного заболевания. Полагают, что основной причиной его развития является гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) оси, что обуславливает повышение уровня глюкокортикоидного гормона кортизола у этих пациентов. Высокий уровень кортизола способствует формированию симптомов, наблюдающихся при депрессии, и снижает нейрогенез в зрелом гиппокампе.

Глюкокортикоидные гормоны оказывают свое влияние на клетки мозга путем связывания с глюкокортикоидными рецепторами (ГР). ГР находятся в ядре клетки и относятся к семейству рецепторов стероидных/тиреоидных гормонов. Установлены два основных сплайсинговых варианта ГР:  $\alpha$  и  $\beta$ . Изменения в соотношении ГР $\alpha$ /ГР $\beta$  влияют на передачу гормонального сигнала при взаимодействии с глюкокортикостероидами (ГКС), способствуют формированию резистентности к ГКС. В условиях отсутствия глюкокортикоидов ГР связаны с комплексом белков, который включает белки теплового шока и иммуофилины. Взаимодействие рецептора с ГКС приводит к изменению его конформации и отсоединению от белкового комплекса, димеризации и транслокации в ядро. Чувствительность рецепторов к ГКС также зависит от скорости транслокации в ядро клетки, влияния коактиваторов/корепрессоров, фосфорилирования рецептора. Так, фосфорилирование ГР может осуществляться с помощью циклинзависимой киназы 5 и с-Jun N-терминальной киназы (JNK). Известно, что фибробласты, лейкоциты и эпителиальные клетки могут секретировать глюкокортикоиды с помощью белка-транспортера, относящегося к семейству АТФ-связывающих (англ. АТР-binding cassette family). Один из таких транспортеров, лекарственно устойчивый р-гликопротеин (ПГП), ограничивает поступление кортизола и дексаметазона в клетки мозга. Показано, что антидепрессант флуоксетин регулирует функцию ГР путем ингибирования мембранных стероидных транспортеров. Кроме того, лечение флуоксетином совместно с дексаметазоном подавляет секрецию глюкокортикоидов и снижает их концентрацию в крови пациента с депрессией. Сертролин, селективный антидепрессант, ингибирующий обратный захват серотонина, содействует нейронному созреванию стволовых клеток гиппокампа. Кроме того, использование антидепрессантов восстанавливает работу ГГА оси путём нормализации функциональной активности глюкокортикоидных рецепторов. В совокупности, описанное выше влияние антидепрессантов на глюкокортикоидные рецепторы и ГКС приводит к исчезновению психотических и депрессивных симптомов.