

Влияние антидепрессанта флуоксетина на индуцированную кортикостероном экспрессию провоспалительных цитокинов в астроцитах крысы (линия С6)

Научный руководитель – Долотов Олег Валентинович

Заграничная Мария Станиславовна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: mzagranichnaya@inbox.ru

Введение. Считается, что терапевтическое действие антидепрессантов связано с повышением уровня моноаминов (серотонина, дофамина и норадреналина) в синаптической щели. Однако предполагается, что антидепрессанты оказывают свой эффект и за счет других активностей, например, за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов (Szalach et al., 2019). Воспалению, возникающему в результате активации иммунной системы, уделяется особое внимание (Markov et al., 2023). Провоспалительные цитокины проходят через защитный гематоэнцефалический барьер мозга, где они способны активировать глиальные клетки и приводить к нейровоспалению, тем самым оказывая влияние на поведение и эмоции (Hodes et al., 2015). Стресс и связанные с ним повышенные уровни глюкокортикоидов могут являться причиной дисрегуляции иммунной системы, тем самым вызывая развитие нейровоспаления, активными участниками которого являются микроглия и астроциты. Антидепрессанты способны модулировать иммунные реакции (Pariante, 2015), однако недостаточно исследовано влияние антидепрессантов на вызванную хроническим стрессом продукцию астроцитами медиаторов воспаления. Цель данной работы - изучить влияние антидепрессанта флуоксетина в терапевтической концентрации на экспрессию в астроцитах крысы *in vitro* генов ключевых провоспалительных цитокинов в присутствии кортикостерона в низкой (базальной) и высокой (соответствующей стрессу) концентрациях.

Материалы и методы. В качестве модельного объекта использовались культуры астроцитомы крысы линии С6. Кортикостерон (0.1 и 1 мкМ) и флуоксетин вносили в культуральную среду на 1, 3, 5 и 7-ой дни эксперимента (хроническое внесение). Изменение экспрессии исследуемых генов через 24 ч после последнего внесения детектировали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени. Данные, полученные в ходе ОТ-ПЦР (значения Cq), нормировали на уровни экспрессии генов домашнего хозяйства actin, GAPDH и 18s с использованием метода $\Delta\Delta C_t$ (Livak & Schmittgen, 2001). Для проверки нормальности распределения полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка, а для проверки равенства дисперсий – тест Брауна-Форсайта. В случае выполнения равенства дисперсий сравнение между опытными группами и контролем проводили с помощью two-way ANOVA с множественными сравнениями тестом Холма-Сидака. Идентификацию выбросов проводили с помощью метода ROUT.

Результаты и обсуждение. Обнаружено повышение экспрессии провоспалительных цитокинов TNF- α , mPGES-1 и IL-1b, но не IL-6 в клетках С6 при хроническом внесении кортикостерона. Хроническое внесение флуоксетина не влияло на уровень экспрессии TNF- α в присутствии кортикостерона в базальной концентрации, но подавляло экспрессию TNF- α в присутствии кортикостерона в высокой концентрации. Флуоксетин стимулировал экспрессию mPGES-1 в присутствии кортикостерона в базальной концентрации и снижал в присутствии высокой концентрации кортикостерона. Не обнаружено значимого влияния флуоксетина на уровни экспрессии IL-6 и IL-6.

Выводы. Флуоксетин может являться регулятором продукции астроцитами провоспалительных цитокинов как в норме, так и в условиях хронического повышения уровней глюкокортикоидов. Обнаруженная активность может быть вовлечена в механизмы антидепрессантных эффектов флуоксетина.

Источники и литература

- 1) Hodes, G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., & Russo, S. J. (2015). Neuroimmune mechanisms of depression. *Nature neuroscience*, 18(10), 1386–1393. <https://doi.org/10.1038/nn.4113>
- 2) Livak, K. J., & Schmittgen, T. D. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method. *Methods* (San Diego, Calif.), 25(4), 402–408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
- 3) Markov, D. D., Dolotov, O. V., & Grivennikov, I. A. (2023). The Melanocortin System: A Promising Target for the Development of New Antidepressant Drugs. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6664. <https://doi.org/10.3390/ijms24076664>
- 4) Pariante C. M. (2015). Psychoneuroimmunology or immunopsychiatry?. *The lancet. Psychiatry*, 2(3), 197–199. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00042-5)
- 5) Szałach, Ł. P., Lisowska, K. A., & Cubala, W. J. (2019). The Influence of Antidepressants on the Immune System. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 67(3), 143–151. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00543-8>