

Анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства

М.С. Некрасов¹, С.С. Пурвеев^{1,2}, А.С. Некрасова¹,
А.А. Лебедев², Н.С. Деданишвили¹, И.И. Могилева¹,
П.А. Веденеева¹, Р.И. Глушаков^{1,3}

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург

³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Analysis of stressoprotective properties of progesterone on an animal model of post-traumatic stress disorder

M. Nekrasov¹, S. Purveev^{1,2}, A. Nekrasova¹, A. Lebedev², N. Dedanishvili¹,
I. Mogileva¹, P. Vedeneeva¹, R. Glushakov^{1,3}

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Актуальность. Половые стероидные гормоны не только играют фундаментальную роль в репродуктивной биологии, регуляции эмоций и настроения, но и участвуют в поддержании гомеостаза нервной системы, играя роль трофических факторов и нейромедиаторов, при этом стероиды также синтезируются *de novo* в центральной и периферической нервной системе. Одним из основных нейростероидов является прогестерон с его двумя важными метаболитами, а именно аллопрегнаноно (3 α ,5 α -тетрагидроР4) и 3 α ,5 α -тетрагидродезоксикортикостероном, которые за счет совокупности геномных и негеномных эффектов обладают широким спектром воздействия на нейральные клетки. **Цель:** провести анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства. **Материалы и методы.** В работе были использованы 40 белых

беспородных крыс-самцов. Далее из этих животных нами было сформировано несколько экспериментальных групп: Con — группа животных, получающих внутрибрюшинную инъекцию растворителя (n=10); PS — группа животных, подвергшихся витальному стрессу (n=10); PS+P — группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих внутрибрюшинно масляный раствор прогестерона в дозе 8 мг/кг (n=10) в течение 10 дней до стрессового воздействия. PS+S — группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих внутрибрюшинно раствор сульфпирида в дозе 10 мг/кг (n=10). Для моделирования психотравмирующего события была применена классическая методика представления хищника. Для регистрации изменения эмоционально-двигательных паттернов у контрольных и экспериментальных групп использовали батареи поведенческих тестов: «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Открытое поле», тест

Порсолта. **Результаты.** Изменение поведенческих паттернов наблюдалось после введения прогестерона животным, пережившим воздействие психотравмирующего события. Воздействие на зону «эмоциональности» характеризовалось достоверным повышением количества обнюхиваний ($p \leq 0,05$), также достоверно наблюдалось возрастание локомоторной активности ($p \leq 0,05$). В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» было продемонстрировано анксиолитическое действие прогестерона. Оно заключалось в уменьшении времени нахождения экспериментальных животных в закрытом рукаве установки и, соответственно, в увеличении нахождения животных в открытом рукаве, что может свидетельствовать о снижении уровня тревожности. В тесте Порсолта антидепрессивный эффект прогестерона заключается в нормализации времени поведенческих паттернов у животных, переживших воздействие стрессора. **Заключение.** В совокупности результаты нашего исследования демонстрируют, что внутрибрюшинное введение масляного раствора прогестерона в дозе 8 мг/кг оказывает выраженные анксиолитические, антидепрессивные эффекты по данным серии поведенческих тестов в модели стресса представления хищника.

Ключевые слова: прогестерон, посттравматическое стрессовое расстройство, стресс хищником

Summary

Relevance. Sex steroid hormones play a fundamental role not only in reproductive biology, regulation of emotions and mood, but also participate in maintaining proper homeostasis of the nervous system, acting as trophic factors and neurotransmitters, while steroids are also synthesized de novo in both central and peripheral nervous system. One of the main neurosteroids is progesterone, and its two important metabolites, namely allopregnanolone (3 α ,5 α -tetrahydroP4) and 3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycorticosterone, which due to a combination of genomic and non-genomic effects, have a wide range impact on neural cells. **Aim.** To analyze the stress-protective properties of

progesterone on an animal model of post-traumatic stress disorder. **Materials and methods.** 40 white mongrel male rats were taken for the purpose of investigation. They were divided into several investigation groups: Con — group of animals receiving intraperitoneal injection of solvent ($n=10$); PS — group of animals exposed to vital stress ($n=10$); PS+P — a group of animals exposed to vital stress and receiving an intraperitoneal oil solution of progesterone in a dose of 8 mg/kg ($n=10$) for 10 days before a stress exposure; PS+S — a group of animals exposed to vital stress receiving an intraperitoneal solution of sulphiride in a dose of 10 mg/kg ($n=10$). To simulate a psychotraumatic event, the classical method of imaging a predator was used. To record the changes in emotional-motor patterns among the control and experimental groups a battery of behavioral tests was used, Elevated Cruciform Maze, Open Field, and Porsolt test. **Results.** Changes in behavioral patterns were observed after administration of progesterone to animals that had been exposed to a psychotraumatic event. The impact on the “emotionality” zone was characterized by a reliable increase in the number of sniffing ($p \leq 0.05$), and a significant increase of locomotor activity was also observed ($p \leq 0.05$). In the Elevated Cruciform Maze test, the anxiolytic effect of progesterone was demonstrated, which consisted of a decrease in the time experimental animals spent in the closed arm of the installation and, accordingly, of an increase in the time animals stay in the open arm, which may indicate a decrease in the level of anxiety. Porsolt test demonstrates that the antidepressant effect of progesterone is to normalize the timing of behavioral patterns in animals exposed to a stressor. **Conclusion.** As a whole, the results of our study demonstrate that intraperitoneal administration of an oily progesterone solution at a dose of 8 mg/kg has pronounced anxiolytic and antidepressant effects according to the results of a series of behavioral tests in the predator presentation stress model.

Keywords: progesterone, post-traumatic stress disorder, predator’s stress

Введение

Психогенные расстройства, широко распространенные в современном обществе, становятся существенным бременем для здравоохранения, особенно в случае пребывания людей в зоне ведения войн, локальных конфликтов, природных и техногенных катастроф [1]. При этом состояния, связанные с психологической травмой, стрессом и тревогой, входят в число наиболее распространенных психических расстройств, что является экономическим бременем

для здравоохранения. Проведенные под эгидой ВОЗ исследования продемонстрировали, что распространенность аффективных расстройств резко возросла за последнее десятилетие: пациенты с депрессией и тревогой составляют соответственно 4,4 и 3,6% среди популяции взрослого населения [2]. Современные терапевтические подходы, в том числе медикаментозное лечение, эффективны для облегчения симптомов тревожных расстройств и проявлений посттравматического стрессового расстройства (ПСТР) у большей части пациентов [2]. Однако основной проблемой

современной фармакологической коррекции данных расстройств наряду со значительным числом побочных эффектов является снижение выраженности симптомов отдельных заболеваний и клинической картины в целом, но не устранение причины болезни [3]. С осознанием многомерной и коморбидной природы психического заболевания приходит осознание того, что расстройства тревожно-фобического спектра — явления, выходящие за современные диагностические границы и известные патофизиологические механизмы [4].

Половые стероидные гормоны играют базисную роль не только в репродуктивной биологии, но и участвуют в поддержании гомеостаза нервной системы, при этом многие гормоны стероидной также синтезируются *de novo* в центральной и периферической нервной системе из молекул холестерина нейрональными клетками [5, 6]. В ЦНС нейростероиды выполняют разнообразные функции: регуляция и метаболизм ГАМК, глутамата и других медиаторов, отдельные этапы нейрогенеза, такие как рост нейронов, образование и рост дендритов, миелинизация, образование синапсов и выживание нейронов. Таким образом, половые стероиды принимают участие не только в координации репродуктивного здоровья, но и в регуляции эмоций, настроения и социального поведения [7, 8].

Прогестерон и его нейроактивный метаболит аллопрегнанолон ((3 α ,5 α)-3-гидроксипрегнан-20-он или 3 α ,5 α -THP) играет ключевую роль в ответе на стрессорное воздействие [9, 10]. Несколько исследований продемонстрировали, что депрессивное и тревожное поведение связано с изменениями уровней прогестерона и/или аллопрегнанолон, при этом установлена нормализация уровней данных нейростероидов при лечении транквилизаторами или антидепрессантами [11, 12]. Полученные данные стали патогенетической основой для использования прогестерона и его метаболитов в лечении расстройств тревожного спектра. Например, брексанолон, являющийся аналогом эндогенного аллопрегнанолон, в 2019 г. был одобрен FDA в качестве лекарственного средства для лечения

тяжелой послеродовой депрессии. Однако имеются предположения, что применение прогестерона и его нейроактивных метаболитов имеет терапевтический потенциал и может быть эффективно и при лечении других психических расстройств вне зависимости от гендерной принадлежности [13].

Цель исследования

Провести анализ стрессопротективных свойств прогестерона на животной модели посттравматического стрессового расстройства.

Материалы и методы

Общий дизайн экспериментального исследования. Проведено экспериментальное исследование по изучению стрессопротективного эффекта прогестерона. Для моделирования психотравмирующего события использовалась классическая методика представления хищника. В нашем исследовании в качестве хищника (стрессора) использовался тигровый питон (*Python molurus*). У крыс каждой группы на основании поведенческих тестов фиксировали выраженное изменение бихевиористических паттернов: замирания, сбивания в кучки, продолжительный и измененный груминг.

Содержание животных, формирование опытных групп и рандомизация. В работе были использованы 40 белых беспородных крыс-самцов массой 240–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных условиях вивария, в пластиковых клетках помещали по 5 особей со свободным доступом к воде и гранулированному корму. После 14-дневного карантина экспериментальные животные были разделены с помощью генератора случайных чисел на четыре равные экспериментальные равные группы (табл. 1).

Модель витального стресса. Моделирование стрессового воздействия осуществлялось помещением группы грызунов (n=10) в прозрачный пластиковый контейнер с перфорированной крышкой, этот

Таблица 1

Описание экспериментальных групп

Название группы	Описание группы	Количество лабораторных животных, абс.	Исследуемый препарат/плацебо
Соп	Группа животных, получающих внутривенную инъекцию растворителя	10	0,9% NaCl
PS	Группа животных, подвергшихся витальному стрессу	10	0,9% NaCl
PS+P	Группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих прогестерон	10	Прогестерон
PS+S	Группа животных, подвергшихся витальному стрессу, получающих нейролептик	10	Сульпирид



Рис. 1. Этап моделирования психологической травмы

Таблица 2

Фармакологические средства, применяемые в исследовании

Международное непатентованное наименование	Торговое название, лекарственная форма (фирма-производитель, страна)	Способ введения, доза	Примечание
Прогестерон	Пролютекс, масляный раствор (Ангелини, Швейцария)	Подкожно, 8 мг/кг	В течение 10 дней до дня стрессового воздействия
Сульпирид	Эгнонил, раствор для инъекций (Санofi-Авентис, Франция)	Внутрибрюшинно, 10 мг/кг	Однократно за 30 мин. до стрессового воздействия

контейнер располагали напротив террариума, в который к тигровому питону помещали кормовой объект (крысу), атаку и поглощение кормового объекта наблюдали крысы из пластикового контейнера [1, 3].

Поведенческие тесты

Для регистрации изменения эмоционально-двигательных паттернов у контрольных и экспериментальных групп использовали батареи поведенческих тестов [3].

Установка «Приподнятый крестообразный лабиринт» предназначена для изучения поведения грызунов в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий) и позволяет оценить уровень тревожности животного (по предпочтению темноты/света, боязни высоты, выраженности и динамике поведения «выглядывания»).

Тест «Открытое поле». Методика позволяет регистрировать целый комплекс поведенческих компонентов: двигательную активность грызунов, их уровень тревожности, степень выраженности ориентировочного-исследовательского поведения.

Принудительное плавание (поведенческое «отчаяние», тест Порсолта) является общепризнанным тестом для оценки депрессивного поведения грызунов. В качестве экспериментальных животных используют мышей или крыс. Каждое животное по одному помещают в цилиндр с водой, диаметром от 18 до 38 см, высотой 40 см, то есть достаточного размера для того,

чтобы крысы или мыши в нем могли свободно плавать. Температура воды поддерживается в пределах 22–23 °С. Регистрируется время, в течение которого животное неподвижно висит в воде, то есть проявляет симптомы депрессии, длительность первого эпизода активного плавания, общее время плавания, число ныряний. Чем больше время иммобильности, меньше общее время плавания и меньше длительность первого эпизода активного плавания, тем выше уровень депрессивности, и наоборот. Время тестирования 6 мин.

Этические правила и нормы

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Базельской декларацией (подписанной в Базеле 30.11.2010 г.), Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка данных

Методы описательной статистики для количественных признаков включали в себя оценку средней (\bar{x}), стандартной ошибки среднего (SE) и среднеквадратичной ошибки (m), медианы (Me), границ доверительного интервала. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего или медианы с границами доверительного интервала. Распределение признака в группе выполняли

на основании методов Монте-Карло. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального распределения — критерий Манна-Уитни (U). Оценку статистической достоверности различий проводили при помощи пакета программ GraphPad Prism 8.0. Из непараметрических критериев также использовали критерий Краскела-Уоллиса для сравнения групп. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Наше исследование проводилось в два этапа: на первом этапе выполнялась регистрация изменений в эмоционально-исследовательском поведении между интактным контролем (n=10) и животными, пережившими воздействие витального стресса; на втором этапе анализировали влияние фармакологических агентов на эмоционально-исследовательское поведение животных, переживших воздействие витального стресса.

После воздействия витального стресса в тесте «Открытое поле» регистрировали ряд паттернов эмоционального, исследовательского и двигательного поведения. Поведение исследованных животных характеризовалось достоверным ($p \leq 0,05$) снижением числа обнюхиваний у животных, переживших воздействие витального стресса, которое оценивается как проявление исследовательского поведения и снижение негативной эмоциональности «новизны» открытого поля (табл. 3). У животных экспериментальной группы в тесте «Открытое поле» регистрировали достоверное снижение времени локомоций ($p \leq 0,05$) относительно контрольной группы животных, что оценивается как снижение выраженности локомоторного поведения. Однако у животных, переживших воздействие виталь-

ного стресса, наблюдалось достоверное увеличение частоты актов груминга и исследований норок, что характеризует повышение исследовательского поведения.

Интересные данные были получены после введения животным, пережившим психотравмирующее событие, прогестерона и сульпирида. Внутривентриальное введение сульпирида достоверно снижало следующие поведенческие акты: локомоцию и движение на месте, а также количество актов груминга и исследования норок как в контрольной группе, так и в группе животных, переживших воздействие витального стресса ($p \leq 0,05$). Изменение поведенческих паттернов наблюдалось и после внутривентриального введения прогестерона у животных, переживших воздействие психотравмирующего события. Положительное воздействие на зону «эмоциональности» характеризовалось достоверным повышением обнюхиваний ($p \leq 0,05$), также достоверно наблюдалось и возрастание локомоторной активности ($p \leq 0,05$). Интересно и то, что одновременно происходило увеличение количества реакций исследования норок и относительно контроля, и относительно животных, переживших психотравмирующее событие, а также снижение частоты актов груминга, это говорит о неоднозначном влиянии внутривентриального введения прогестерона на зоны «исследовательского» поведения.

При анализе влияния психотравмирующего события в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» экспериментальные животные показали достоверное увеличение ($p \leq 0,05$) времени нахождения в закрытом рукаве установки, что свидетельствует о повышении уровня тревожности в сравнении с контрольной группой животных.

Внутривентриальное введение исследуемых фармакологических агентов продемонстрировало транквилизирующее (анксиолитическое) действие и масляного раствора прогестерона и препарата сравнения — сульпирида. Транквилизирующее действие заключалось

Таблица 3

Поведение животных в тесте «Открытое поле» после воздействия витального стресса

Показатель	Соп	PS	PS+P	PS+S
Локомоция	20,5±3,5	16,40±4,2*	21,2±3,2 [#]	12,5±1,3 [#]
Обнюхивание	2,4±1,67	6,9±0,59*	3,3±0,9 [#]	2,1±0,9
Движение на месте	4,8±1,2	2,20±0,6*	3,4±1,2	2,6±1,2*
Груминг	2,9±1,5	5,5±1,9*	6,43±2,8*	1,9±0,9* [#]
Вертикальные стойки	1,51±0,77	1,71±0,87	1,8±0,8	0,5±0,1* [#]
Стойки с упором	7,00±0,7	6,2±1,87	8,1±1,5 [#]	4,4±1,2* [#]
Исследование норок	7,60±1,45	16,40±1,3*	15,2±2,1* [#]	2,3±1,5* [#]

* $p \leq 0,05$ — достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

[#] $p \leq 0,05$ — достоверные различия по сравнению с животными, пережившими психотравмирующее событие.

Примечание: n — количество актов, M±m.

Таблица 4

Поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и тесте Порсолта после воздействия витального стресса

Показатель	Экспериментальная группа			
	Соп	PS	PS+P	PS+S
<i>Поведение животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» после воздействия витального стресса</i>				
Время в открытом рукаве	87,86±3,12	10,14±0,93*	26,57 ±0,71 [#]	22,57±1,28 [#]
Время в закрытом рукаве	202,3±3,04	286,7±0,86*	268,4±0,71 [#]	273,6±1,67 [#]
<i>Поведение животных в тесте Порсолта после воздействия витального стресса</i>				
Активное плавание	242,8±6,21	201,3±9,39*	251,5±5,93 [#]	190,8±6,70
Пассивное плавание	72,33±0,98	91,83±1,74*	76,17±2,78 [#]	64,17±1,40 [#]
Иммобилизация	44,33±5,64	67,00±8,72*	36,67±5,36 [#]	105,0±6,39 [#]

* $p \leq 0,05$ — достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

[#] $p \leq 0,05$ — достоверные различия по сравнению с животными, пережившими психотравмирующее событие.

Примечание: t — время акта (секунды); M±m.

в уменьшении времени нахождения экспериментальных животных в закрытом рукаве установки и, соответственно, в увеличении периода нахождения животных в открытом рукаве, что может свидетельствовать о снижении уровня тревожности (табл. 4).

При анализе влияния психотравмирующего события в тесте Порсолта экспериментальные животные продемонстрировали повышение депрессивности по сравнению с животными контрольной группы. У животных, переживших встречу с хищником, наблюдается статистически достоверное увеличение время иммобилизации ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Обсуждение результатов

Антидепрессивный эффект прогестерона заключается в нормализации времени поведенческих паттернов у животных, переживших воздействие стрессора, при этом использование препарата сравнения показало его более выраженное транквилизирующее воздействие, так как время иммобилизации, то есть неподвижности животных, повысилось в 2 раза относительно интактного контроля и в 1,5 раза относительно животных, переживших стресс ($p \leq 0,05$). Введение прогестерона дало более мягкий эффект (табл. 4).

Прогестерон и его метаболиты действуют на клетки-мишени через два сигнальных пути: классический (канонический, геномный путь) и неклассический (неканонический, негеномный путь). В классическом сигнальном пути как прогестерон, так и 5 α -дигидропрогестерон (5 α -DHP) связываются с внутриклеточными рецепторами прогестерона (PR), которые димеризуются и транслоцируются в ядро, где регулируют экспрессию определенных генов [14]. Негеномный путь регуляции включают в себя активацию мембранного прогестерона, связанного с G-белком рецепторы (mPR) и мембранного компонента рецептора прогестерона 1 (PGRMC1), что приводит к активации сигнального пути MAPK, протеинкиназы пути C (PKC) и PI3K/Akt. В отличие от других метаболитов прогестерона аллопрегнанонон является положительным модулятором рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа A (GABAA), а также является лигандом для mPR [15].

Благодаря своему небольшому размеру и растворимости в липидах циркулирующий прогестерон легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) путем свободного трансмембранного транспорта и диффундирует по всей нервной ткани. В работе W.M. Partridge, L.J. Mietus продемонстрировано, что 83% 3h-меченого прогестерона было обнаружено в ипсилатеральном полушарии головного мозга крысы через 15 с

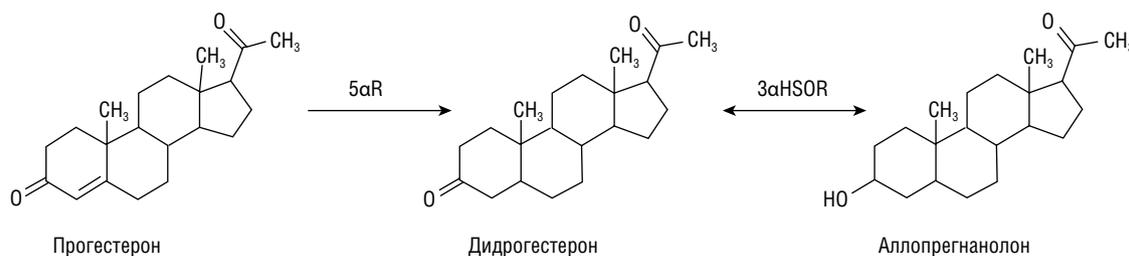


Рис. 2. Биосинтез аллопрегнанонона.

Примечание: 5 α R — 5 α -редуктаза; 3 α HSOR, 3 α -гидроксистероидная оксидоредуктаза

после его введения в водном растворе в общую сонную артерию. Эти данные служат обоснованием внутрибрюшинного способа введения прогестерона [16, 17].

Прогестерон является нейростероидом, поскольку он может синтезироваться локально в нервной системе практически всеми типами нейрональных клеток [18]. Также поступивший из системного кровотока прогестерон может быть последовательно метаболизирован в его нейроактивные 5 α -восстановленные метаболиты: 5 α -редуктаза метаболизируется до 5 α -дигидропрогестерона (5 α -DHPROG), 3 α -гидроксистероиддегидрогеназа (3 α -HSD) — в 3 α -5 α -THPROG. Таким образом, пул прогестерона и его метаболитов в центральной нервной системе зависит от (1) его периферического синтеза, поглощения и накопления в мозге; (2) его локального синтеза; (3) особенностей метаболизма [12].

В зависимости от его концентрации в мозге прогестерон может по-разному активировать различные рецепторы: более высокие дозы прогестерона могут насыщать ядерные рецепторы (PR), в то же время активируя мембранные рецепторы mPR. Однако высокие дозы могут также вызывать десенситизацию рецепторов или уменьшать их экспрессию, насыщение путей, ведущих к нейроактивным метаболитам, или индукцию инактивирующих метаболических путей.

Прогестерон и его метаболиты вовлечены в нейрогуморальную регуляцию при ответе организма на острый стресс. В работе Droogleever Fortuyn и соавт. было продемонстрировано, что в ситуации острого стресса надпочечниками выделяется намного больше аллопрегнанолона, при этом также повышается его синтез в структурах головного мозга [19].

В настоящее время точные данные о механизме нейропротективного действия прогестагенов находятся на этапе накопления научных знаний. Накоплены данные о системном противовоспалительном действии прогестагенов, например, у больных ревматоидным артритом. Установлено, что длительное введение прогестерона приводит к активации экспрессии некоторых тканеспецифичных противовоспалительных генов. Также описано повышение экспрессии BDNF в гиппокампе в ответ на введение аллопрегнанолона. Однако скорее всего основой вклад в нейро- и стрессопротективные эффекты прогестагенов реализуется за счет негеномно-опосредованного действия [7, 20]. Нейростероиды влияют на возбудимость нервных кле-

ток путем усиления проницаемости ионных каналов через мембранные ионотропные рецепторы, такие как GABA_A, и через NMDA-рецепторы, причем стереоселективность стероидов играет решающую роль в связывании с обоими рецепторами [21].

Таким образом, наши данные подтверждают, что, несмотря на сведения о нейропротективных эффектах аллопрегнанолона, наши экспериментальные данные подтверждают возможность использования прогестерона в качестве стрессопротективного препарата. Последующие клинические задачи заключаются в конкретизации показаний, определении дозы, длительности и сроков введения прогестерона.

Заключение

В совокупности результаты нашего исследования демонстрируют, что пролонгированное введение прогестерона в дозе 8 мг/кг в течение 10 дней до воздействия стрессора дает выраженные анксиолитические, антидепрессивные эффекты по результатам серии поведенческих тестов в модели стресса представления хищника. Эти эффекты могут быть связаны с действием прогестерона и его нейроактивных метаболитов на GABA-систему головного мозга исследуемых животных. Таким образом, использование прогестерона и его метаболитов может стать альтернативным направлением для изучения потенциальных методов лечения симптомов тревожности и депрессии у пациентов, переживших психотравмирующее событие.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список литературы

1. Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С. и др. Действие хронического психического стресса в раннем онтогенезе повышает риски развития химической и нехимической форм зависимости. Обзоры по клинической фармакологии

и лекарственной терапии 2023; 21 (1): 69–78. [Purveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S. et al. Chronic mental stress in early ontogenesis increased risks of development for chemical and non-chemical forms of addiction. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21 (1): 69–78. doi: 10.17816/RCF2116978 (In Russ.).]

2. Шамрей В.К., Лыткин В.М., Баразенко К.В. и др. О динамике развития проблемы посттравматического стрессового расстройства. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях 2023; (1): 68–77. [Shamrey V.K., Lytkin V.M., Barazenko K.V. et al. PTSD development and dynamics. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations 2023; 1: 68–77. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-1-68-77 (In Russ.).]
3. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г. и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и nigrostriальной системах головного мозга крысы. Педиатр 2021; 12 (6): 35–42. [Bychkov E.R., Karpova I.V., Tsikunov S.G. et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. Pediatrician (St. Petersburg) 2021; 12 (6): 35–42. doi: 10.17816/PED12635-42 (In Russ.).]
4. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А. и др. Повышение экспрессии mPNC рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отлучения от матери и социальной изоляции. Педиатр 2023; 14 (2): 49–58. [Purveev S.S., Lebedev A.A., Sexte E.A. et al. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. Pediatrician (St. Petersburg) 2023; 14 (2): 49–58. doi: 10.17816/PED14249-58 (In Russ.).]
5. Зейналов О.А., Андрияшина В.А., Ядерей В.В. Новые синтетические аналоги прогестерона: от поиска действующего начала (молекулы) до клинического применения (обзор собственных исследований). Химико-фармацевтический журнал 2022; 56 (2): 3–12. [Zeynalov O.A., Andryushina V.A., Yaderets V.V. New synthetic analogs of progesterone: from the search for an active molecule to clinical use (review of our own research). Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal 2022; 56 (2): 3–12. doi: 10.30906/0023-1134-2022-56-2-3-12 (In Russ.).]
6. Diviccaro S., Cioffi L., Falvo E. et al. Allopregnanolone: An overview on its synthesis and effects. J. Neuroendocrinol. 2022; 34 (2): e12996. doi: 10.1111/jne.12996.
7. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Мартиросова А.Л. и др. Влияние аллопрегнанолонна на центральную нервную систему матери и плода. Возможные эффекты нарушения нейростероидогенеза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019; 18 (4): 74–82. [Ignatko I.V., Strizhakov A.N., Martirosova A.L. et al. Impact of allopregnanolone on the central nervous system of mother and fetus. Possible effects of impaired neurosteroidogenesis. Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2019; 18 (4): 74–82 (In Russ.).] doi: 10.20953/1726-1678-2019-4-74-82.
8. Johann S., Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013; 137: 71–81. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.11.006.
9. Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор: от молекулярной биологии к клинической медицине // Акушерство и гинекология 2021; (5): 64–71. [Prokhorova O.V., Olina A.A., Tolibova G.Kh., Tral T.G. Progesterone-induced blocking factor: from molecular biology to clinical medicine. Obstetrics & Gynecology 2021; 5: 64–71. doi: 10.18565/aig.2021;5.64-71 (In Russ.).]
10. Pisu M.G., Concas L., Siddi C. et al. The Allopregnanolone Response to Acute Stress in Females: Preclinical and Clinical Studies. Biomolecules. 2022; 8 (12 (9)): 1262. doi: 10.3390/biom12091262.
11. Chen S., Gao L., Li X., Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. Pharmacol. Res. 2021; 169: 105682. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105682
12. Дмитренко Д.В., Зобова С.Н., Рукша Т.Г. и др. Клеточные и молекулярные механизмы действия нейростероидов в различных отделах центральной нервной системы (Ч. 2). Якутский медицинский журнал 2021; 3 (75): 85–91. [Dmitrenko D.V., Zobova S.N., Ruksha T.G. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of neurosteroids in various parts of the central nervous system (part 2). Yakut Medical Journal 2021; 3 (75): 85–91. doi: 10.25789/YMJ.2021.75.22 (In Russ.).]
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019; 18 (6): 65–75. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapil'skaya N.I., Galustyan A.N. et al. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. Gynecology, Obstetrics and Perinatology 2019; 18 (6): 65–75 (In Russ.).] doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75.
14. Иванова Г.П., Горобец Л.Н., Литвинов А.В. и др. Роль прогестерона и его метаболитов в регуляции функций головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 118 (5): 129–137. [Ivanova G.P., Gorobets L.N., Litvinov A.V. et al. A role of progesterone and its metabolites in regulation functions of the brain. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018; 118 (5): 129–137 (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201811851129.
15. Sarkar J., Wakefield S., MacKenzie G. et al. Neurosteroidogenesis is required for the physiological response to stress: role of neurosteroid-sensitive GABAA receptors. J. Neurosci. 2011; 31: 18198–18210.
16. Петросян М.А., Мележникова Н.О., Домнина А.П. и др. Поиск новой клеточной модели для изучения фармакологической активности аналогов прогестерона. Цитология 2017; 59 (10): 676–684. [Petrosyan M.A., Melezhnikova N.O., Domnina A.P. et al. A search for a new cellular model to study the pharmacological activity of progesterone analogues. Tsitologiya 2017; 59 (10): 676–684 (In Russ.).]
17. Partridge W.M., Mietus L.J. Effects of progesterone-binding globulin versus a progesterone antiserum on steroid hormone transport through the blood-brain barrier. Endocrinology 1980; 106 (4): 1137–1141. doi: 10.1210/endo-106-4-1137.
18. Guennoun R., Labombarda F., Gonzalez D.M.C. et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2015; 146: 48–61. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001.
19. Droogleever Fortuyn H.A., van Broekhoven F., Span P.N. et al. Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. Psychoneuroendocrinology 2004; 29: 1341–1344. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.02.003.
20. Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Роль мелатонина в патогенезе алкогольной зависимости у крыс, переживших сепарацию от матери. Медицинский альянс 2023; 11 (2): 33–39. [Purveev S.S., Brus T.V., Vasiliev A.G. et al. The role of melatonin in the pathogenesis of alcohol dependence in rats that survived separation from their mother. Medical Alliance 2023; 11 (2): 33–39 (In Russ.).] doi: 10.36422/23076348-2023-11-2-33-39.
21. Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А. и др. Анксиолитическое действие аналогов кистепептина у *Danio rerio*. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023; 21 (2): 159–169. [Golts V.A., Lebedev A.A., Blazhenko A.A. et al. Study of the effects of kisspeptin analogs on the behavior of *Danio rerio*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2023; 21(2): 159–169 (In Russ.).] doi: 10.17816/RCF321976.

Поступила в редакцию: 17.04.2024 г.

Сведения об авторах:

Некрасов Михаил Сергеевич — аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID 0000-0002-9434-1433; SPIN 8980-1073; e-mail: nekrasov2013@inbox.ru;

Пурвеев Сарнг Саналович — научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; ORCID 0000-0002-4467-2269; SPIN 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com;

Некрасова Альбина Сергеевна — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: binush@yandex.ru; ORCID 0009-0003-6323-1770; SPIN 2010-1410;

Лебедев Андрей Андреевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID 0000-0003-0297-0425; SPIN 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;

Деданишвили Николай Сергеевич — студент V курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: votrenicolas@mail.ru; ORCID 0000-0001-6231-445X;

Могилева Ирина Ивановна — кандидат филологических наук, заведующая кафедрой иностранных языков с курсом русского и латинского языков ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: Flan43@mail.ru; ORCID 0000-0001-9559-4734;

Веденева Полина Александровна — студентка VI курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: bd.polina99@yandex.ru; ORCID 0009-0002-4906-5035;

Глушаков Руслан Иванович — доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: glushakovruslan@gmail.com; ORCID 0000-0002-0161-5977.