

УДК 57.044:612.64:547.91

ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА ВЫЗЫВАЕТ УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ АЦЕТИЛИРОВАНИЯ ГИСТОНА H3 ПО ЛИЗИНУ 24 В НЕОКОРТЕКСЕ И ГИППОКАМПЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС

© 2019 г. Е. И. Тюлькова^{1, *}, Л. А. Ватаева², О. В. Ветровой^{1, 3}, К. В. Сариева¹, В. А. Стратиллов¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034, Россия

²Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186, Россия

³Биологический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, 199034, Россия

*E-mail: etyulkova@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.09.2018 г.

После доработки 25.10.2018 г.

Принята к публикации 29.10.2018 г.

Дексаметазон, как и другие искусственные глюкокортикоиды, широко применяется в повседневной акушерской практике. Показанием для использования глюкокортикоидов является угроза прерывания беременности. Однако имеются данные, свидетельствующие о том, что введение глюкокортикоидов в период беременности может привести к нарушению развития мозга и поведения потомства. Современные исследования показывают, что эпигенетические механизмы могут играть ключевую роль в развитии таких патологий. Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ацетилирования лизина 24 в гистоне H3 (асH3K24) в нейронах гиппокампа и неокортекса взрослых крыс вследствие введения дексаметазона (0.8 мг/кг) в начале и конце третьей недели их пренатального развития. С использованием иммуногистохимического метода были выявлены особенности изменения содержания асH3K24 в клетках гиппокампа и неокортекса взрослых крыс после введения дексаметазона на 14–16-е или 17–19-е сут пренатального онтогенеза. Основные изменения касались количества клеток, интенсивно окрашенных на асH3K24. Так, в области СА1 и зубчатой извилины (ЗИ) гиппокампа введение дексаметазона приводило к снижению количества клеток с высоким содержанием асH3K24. При введении дексаметазона на 14–16-е и 17–19-е сут пренатального развития это снижение составило 53.5 и 76% в СА1 и 39.7 и 87.8% в ЗИ соответственно. В 5-м слое неокортекса обнаружено уменьшение количества асH3K24 (до 55% от контроля) при введении дексаметазона на 17–19-е, но не на 14–16-е сут пренатального онтогенеза. Обнаруженные модификации эпигенетического статуса клеток мозга крыс, переживших введение дексаметазона, могут лежать в основе ранее показанных нами длительных изменений поведения и способности к обучению.

Ключевые слова: пренатальное развитие, мозг, дексаметазон, ацетилирование гистона H3

DOI: 10.1134/S0041377119020093

К настоящему времени накоплено большое число экспериментальных и клинических данных о связи между воздействием стресса во время беременности и повышением риска развития различных форм патологий у потомства. Последствия действия стресса, перенесенного в пренатальном периоде, могут проявляться, в частности, в задержке развития головного мозга и нейронных связей, нарушении поведения и когнитивных функций, а также способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний (Dudley et al., 2011; Buss et al., 2012; Xiong, Zhang, 2013).

Факторы стресса опосредуют свое влияние на плод через организм матери и плаценту (Hompres et al., 2012), запуская каскад событий, включающий выброс стрессовых гормонов в кровь матери и структурно-функциональные изменения в материнской и фетальной частях плаценты, что может являться причиной патологических процессов и изменений

состояния плода, ассоциированных с пренатальным стрессом (Pryce, 2008; Buss et al., 2012; Miranda, Sousa, 2018). В какой степени стресс-индуцированные изменения в развитии плода обусловлены собственным патологическим действием гормонов стресса, глюкокортикоидов, а в какой — неспецифической стрессовой реакцией матери, до сих пор остается неясным. Для того чтобы прояснить этот вопрос, целесообразно провести эксперименты с введением беременным самкам синтетического глюкокортикоида дексаметазона, который легко проходит через гистогематические барьеры (в том числе, через гемато-энцефалический и плацентарный).

Дексаметазон — это препарат длительного действия, не поддающийся инактивирующему действию ферментных систем плаценты и оказывающий продолжительное воздействие на органы и ткани-мишени (Matthews et al., 2002). Эксперименты с