

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ BDNF, GDNF И ИХ РЕЦЕПТОРЫ, В ЭМБРИОНАЛЬНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ И ИНДУЦИРУЕТ СТЕРЕОТИПНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

© 2021 г. А. А. Семёнова¹*, Е. В. Харитонова¹, Е. Д. Хилажева¹, А. Б. Салмина^{1,2}

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, 660022 Россия

²Отдел исследований мозга, Научный центр неврологии, Москва, 125367 Россия

*E-mail: alina_shamsutdin@mail.ru

Поступила в редакцию 08.03.2021 г.

После доработки 17.03.2021 г.

Принята к публикации 18.03.2021 г.

Модель с пренатальным введением вальпроевой кислоты является наиболее распространенной для изучения механизмов развития аутизма на экспериментальных животных. Мы показали, что введение беременным самкам мышей вальпроевой кислоты повышает уровень экспрессии генов, кодирующих нейротрофические факторы BDNF, GDNF и их рецепторы, в эмбриональном мозге. В то же время, взрослые мыши с пренатальным введением вальпроевой кислоты характеризуются усилением выраженности стереотипного поведения, что является одним из признаков аутистически-подобного поведения. Мы предполагаем, что гиперэкспрессия нейротрофических факторов во время эмбрионального периода может стимулировать развитие аномального мозга, приводящее к изменениям в поведенческих характеристиках.

Ключевые слова: вальпроевая кислота, аутизм, мыши, нейротрофические факторы

DOI: 10.31857/S004137712104009X

В последнее время все большее распространение в мире приобретают расстройства аутистического спектра (РАС). Аутизм представляет собой совокупность разнородных состояний развития центральной нервной системы, характеризующихся ранними трудностями в социальном общении и наличием стереотипных ограниченных форм поведения. Причины развития аутизма остаются неизученными, однако известно, что данное заболевание связано с нарушением развития мозга, в том числе процессов нормального нейрогенеза, дифференциации, миграции нервных клеток и удаления избыточных связей и нейронов (Chomiak, Hu, 2012; Chen et al., 2020).

Развитие мозга невозможно без влияния нейротрофических факторов – белковых молекул, выделяющихся в эмбриональном и постнатальном мозге в больших количествах и регулирующих рост и развитие нейронов, синаптогенез и направленную миграцию. Было показано, что уровень мРНК и белка нейротрофического фактора мозга BDNF в эмбриональном мозге увеличивался через 1, 2, 3 и 6 ч после введения вальпроевой кислоты беременным самкам мышей и возвращался к норме через 12 ч (Almeida et al.,

2014; Hara et al., 2017). В то же время другой белок – глиальный нейротрофический фактор GDNF – не был исследован в этом отношении, однако было показано увеличение его уровня в гиппокампе крыс, получавших вальпроат (Varela et al., 2015). Модель с пренатальным введением вальпроевой кислоты грызунам и приматам является общепринятой для изучения патогенеза аутизма и методов его коррекции (Семёнова и др., 2020; Yamaguchi et al., 2017; Zhao et al., 2019). Логично предполагать, что в модели вальпроат-индуцированного аутизма у грызунов введение вальпроевой кислоты беременным самкам приводит к значительному повышению уровня нейротрофических факторов в эмбриональном мозге, что вызывает нарушения развития мозга и индуцирует аутистически-подобное поведение у мышей. Вместе с тем, нельзя не рассматривать другие молекулярные механизмы действия вальпроата, например, ингибирование гистоновых деацетилаз, дисбаланс возбуждения и торможения, нейровоспаление и окислительный стресс (Fujiki et al., 2013; Named et al., 2018).

Гиперактивность сигнальной трансдукции, опосредованной влиянием нейротрофических факторов, во время эмбрионального развития может стать причиной аномального увеличения массы мозга, появления очагов судорожной активности и развития aberrантного поведения, характерного для РАС (Tsai, 2005). В то же время, вальпроевая кислота по-

Принятые сокращения: ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; РАС – расстройства аутистического спектра; BDNF – нейротрофический фактор мозга; GDNF – глиальный нейротрофический фактор.