

Стрессорный ответ матери на гипоксию определяет склонность к никотиновой зависимости через глюкокортикоид-зависимое нарушение экспрессии $\alpha 7$ -nAChR в мозге взрослого потомства крыс

Олег В. Ветровой¹ , София С. Потапова¹ , Екатерина И. Тюлькова¹

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук

vov210292@yandex.ru

На протяжении многих лет нами проводятся комплексные исследования механизмов эпигенетического перепрограммирования развивающегося мозга в результате неблагоприятных воздействий в критические сроки пренатального онтогенеза. На крысах изучены церебральные механизмы долгосрочного влияния пренатальной гипоксии (ПГ) на поттрансляционные модификации хроматина, сопряженные со снижением его активности, эффективность HIF1-зависимого метаболизма, функционирование глюкокортикоидной и глутаматной систем на протяжении всей жизни. Показано, что снижение чувствительности к глюкокортикоидам гиппокампа крыс, переживших ПГ, сохраняется на протяжении всей жизни, следствием чего является стабильная гиперактивация гипоталамо-гипофиз-адренокортикальной оси и нарушение синтеза глутамата. При этом устойчивое увеличение базального уровня глюкокортикоидов сопровождается возрастными нарушениями их периферической рецепции и, как следствие, реализации глюкокортикоид-зависимых функций, а также когнитивным дефицитом и ранней гибелью нейронов. Использование ингибитора синтеза кортикостерона предотвращает уменьшение количества глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе после ПГ, а ишемия плода без выброса глюкокортикоидов материнским организмом не оказывает влияния на их экспрессию. Следовательно, именно стрессорный ответ матери на гипоксию опосредует нарушение чувствительности гиппокампа плода к глюкокортикоидам, что в дальнейшем определяет центральные и периферические нарушения

функционирования глюкокортикоидной и глутаматной систем, в том числе вызывая формирование депрессивно-подобного фенотипа. В результате сравнительного анализа моделей ишемии плацентарных артерий и ПГ, сопряженной со стрессом матери, нами показано, что нарушения глюкокортикоидной нейроэндокринной системы и глюкокортикоид-зависимой экспрессии альфа-7 субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора ($\alpha 7$ -nAChR) в мозге потомства крыс связаны именно со стрессорной реакцией матери на гипоксию во время беременности и вызывают склонность к развитию никотиновой зависимости во взрослом возрасте.