

**ЗАВИСИМОЕ ОТ ПОЛА ДЕЙСТВИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА
НА АКТИВНОСТЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНКОРТИКАЛЬНОЙ
СИСТЕМЫ КРЫС: РОЛЬ КОРТИКОСТЕРОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ МОЗГА**

© 2020 г. Н. Э. Ордян¹, * С. Г. Пивина¹, К. А. Баранова¹, В. В. Ракицкая¹,
В. К. Акулова¹, Г. И. Холова¹

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

*E-mail: neo@infran.ru

Поступила в редакцию 11.02.2020 г.

После доработки 15.03.2020 г.

Принята к публикации 03.04.2020 г.

Пренатальный стресс рассматривается в качестве фактора риска развития в последующей жизни таких заболеваний, как психические, сердечно-сосудистые и метаболические расстройства. Дисрегуляция активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАС) служит одним из механизмов возникновения этих расстройств. Регуляция ГГАС осуществляется посредством двух типов рецепторов – минералокортикоидных (МР) и глюкокортикоидных рецепторов (ГР) кортико-лимбических структур мозга. Связь между пренатальным стрессом, полом и активностью ГГАС, а также роль центральных МР и ГР в этом взаимодействии исследованы недостаточно. Нами изучено влияние пренатального стресса на активность ГГАС взрослых самцов и самок крыс и экспрессию ГР и МР в гиппокампе и медиальной префронтальной коре (мПФК). Пренатальный стресс моделировали, подвергая беременных самок крыс линии Вистар одночасовой иммобилизации с 15-го по 19-й день беременности. У взрослых потомков изучена базальная активность ГГАС и стрессорный уровень кортикостерона в ответ на 30-минутную иммобилизацию. Экспрессию ГР и МР оценивали методом вестерн-блот и дополнительно в гиппокампе иммуногистохимическим методом. У пренатально стрессированных самцов выявлено пролонгирование стрессорного ответа, а у самок – повышение базальной и стрессорной реактивности и усиление чувствительности ГГАС к сигналам обратной связи. У самцов изменения активности ГГАС сопровождались снижением содержания ГР и МР в гиппокампе и мПФК при неизменном соотношении ГР : МР. У пренатально стрессированных самок наблюдалось усиление экспрессии белка ГР и снижение количества белка МР в гиппокампе и увеличение соотношения ГР : МР в обеих областях мозга. В гиппокампе самцов и самок наибольшие изменения содержания ГР и МР выявлено в СА3 поле и зубчатой извилине. Полученные данные указывают на вклад изменения экспрессии белков ГР и МР гиппокампа и мПФК в зависимость от пола модификацию активности ГГАС в результате пренатального стресса.

Ключевые слова: пренатальный стресс, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, гиппокамп, медиальная префронтальная кора, глюкокортикоидные рецепторы, минералокортикоидные рецепторы, пол

DOI: 10.31857/S0869813920060096

Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система (ГГАС) является ключевой гормональной системой, определяющей способность организма реагировать

на повреждающие (стрессорные) события и адаптироваться к ним. Нарушение активности данной гормональной оси служит одной из причин возникновения различных заболеваний, включая нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, ментальные и когнитивные дисфункции [1].

В регуляции как базальной, так и стрессорной активности ГГАС участвуют различные области головного мозга и, главным образом, гиппокамп, медиальная префронтальная кора (мПФК) и амигдала [2, 3]. Первые две мозговые структуры оказывают тормозное воздействие на активность ГГАС, а амигдала – возбуждающее. Гиппокамп и мПФК уделяется наибольшее внимание исследователей в связи с тем, что нарушение торможения ГГАС после стрессорной активации и, соответственно, чрезмерное влияние длительно повышенного уровня глюкокортикоидных гормонов на мозг и организм в целом способствует развитию “болезней адаптации” [4]. Влияние гиппокампа и мПФК на активность ГГАС реализуется через два типа кортикостероидных рецепторов – глюко- (ГР) и минералокортикоидные рецепторы (МР). Поскольку МР имеют более высокое сродство к глюкокортикоидному гормону, их эффекты в основном реализуются при базальных концентрациях гормона в крови, тогда как ГР вовлекаются в регуляцию активности ГГАС в условиях повышения уровня глюкокортикоидов в крови, например, при стрессе и циркадном максимуме активности ГГАС [4]. Тем не менее, исследования последних лет указывают на то, что такое представление о роли ГР и МР в регуляции активности ГГАС является сильно упрощенным. Решающее значение здесь имеет соотношение числа ГР и МР, что было наглядно продемонстрировано для гиппокампа [5, 6]. В отношении мПФК и роли соотношения ГР и МР в регуляции активности ГГАС этой области коры известно меньше.

Не меньший интерес вызывает и проблема гендерных различий реагирования ГГАС на стрессорные воздействия. Многочисленными исследованиями было показано, что женщины/самки более стресс-реактивны, чем мужчины/самцы, и эти различия определяются более высоким уровнем эстрогенов у особей женского пола [7, 8]. Однако о межполовых различиях экспрессии ГР и МР в мозге известно недостаточно.

Активность ГГАС подвергается фенотипической модификации воздействием различных стрессоров в пре- и постнатальном онтогенезе. В результате воздействия на беременную женщину повышенного уровня глюкокортикоидов вследствие стрессирования, депрессии, тревоги или введения экзогенных гормонов наблюдается изменение базальной и стрессорной активности ГГАС у новорожденных и детей ювенильного возраста [9, 10]. Наиболее многочисленны экспериментальные данные о влиянии пренатального стресса на активность ГГАС во взрослой жизни у лабораторных животных [см. обзоры 11, 12]. Определенное внимание уделяется и межполовым различиям в действии пренатального стресса у лабораторных грызунов. Показано преимущественное влияние пренатального стресса на активность ГГАС самцов, которое заключалось в более длительном повышении уровня кортикостерона при стрессе [13, 14].

Влияние пренатального стресса на активность ГГАС взрослых животных преимущественно связывают с изменением экспрессии кортикостероидных рецепторов в гиппокампе [13, 15, 16]. Несмотря на важную роль мПФК в регуляции активности ГГАС, о влиянии пренатального стресса на экспрессию ГР и МР в этой области коры известно меньше, а анализ межполовых различий действия пренатального стресса на кортикостероидные рецепторы мПФК взрослых животных не проводился.

В связи с этим в данном исследовании изучены последствия стрессирования беременных крыс в последнюю треть беременности на особенности активности ГГАС и экспрессию кортикостероидных рецепторов в гиппокампе и мПФК половозрелых самцов и самок. Активность ГГАС нами изучена в динамике гормональ-

ного стрессорного ответа, что позволяет судить о максимальной выраженности стрессорной активации системы и эффективности ее торможения по механизму отрицательной обратной связи. Анализ экспрессии ГР и МР в гиппокампе и мПФК проведен методом вестерн-блот, а в гиппокампе дополнительно иммуноцитохимическим методом, что позволило оценить количество белка соответствующих рецепторов и их распределение внутри мозговой структуры.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на половозрелых самках крыс линии Вистар массой 200–220 г из ЦКП “Биоколлекция” Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, а также на их потомках: самцах массой 230–240 г и самках массой 200–220 г в возрасте 2.5 мес. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и корму (гранулированный комбикорм). Все манипуляции с животными были проведены в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями Комиссии по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

Моделирование пренатального стресса осуществляли следующим образом. Беременных первородящих самок ($n = 9$) с 15-го по 19-й день подвергали ежедневно иммобилизационному стрессу в течение 1 ч в узких пластиковых пеналах размером $20 \times 7 \times 6$ см в условиях повышенной освещенности, которую создавали лампой 60 Вт, расположенной на высоте 40 см. Контрольных беременных самок ($n = 9$) оставляли интактными. Наступление беременности определяли по наличию сперматозоидов в окрашенных азур-эозином вагинальных мазках самок, находящихся в стадии проэструс–эструс. Беременных самок крыс перед родами рассаживали в индивидуальные клетки и далее ежедневно проводили наблюдение с целью определения даты родов. День обнаружения новорожденных крысят считали 0 днем жизни. На следующий день число крысят в пометах выравнивали до 8 животных (4 самца и 4 самки). Пометы, где обнаружено резкое преобладание животных одного пола, из исследования исключали. Полученное от самок потомство содержали совместно с матерью до 30-дневного возраста и далее по 6 особей в клетке.

Потомков обоего пола стрессированных самок (пренатально стрессированные крысы) и контрольных самок делили на три группы. Животных первой группы подвергали иммобилизационному стрессу в течение 30 мин в узких пластиковых пеналах с целью анализа характера стрессорной активности ГГАС. Пробы крови забирали из хвостовой вены до начала иммобилизации (базальная активность) и далее через 30, 60 и 180 мин после начала стрессирования. Пробы крови центрифугировали (1000 g, 20 мин, 4°C) и далее плазму хранили при температуре -20°C до момента определения содержания в ней кортикостерона. Уровень кортикостерона в плазме крови определяли методом ИФА, используя стандартные наборы производства ХЕМА, Россия. Все манипуляции с самками осуществляли в стадию диэструс, которую контролировали по характеру окрашенных вагинальных мазков. Каждая подгруппа пренатально стрессированных и контрольных самцов и самок в данном эксперименте состояла из 10 животных.

Животных второй группы декапитировали, на льду выделяли гиппокамп и мПФК, которые сразу гомогенизировали для последующего анализа экспрессии белка ГР и МР методом вестерн-блот. Ткани мозга гомогенизировали с использованием лизисного буфера, содержащего ингибиторы протеиназ. Подготовленные гомогенаты центрифугировали 1 ч при 4°C при 32000 g. Общую концентрацию белка в пробах определяли по методу Бредфорда. Индивидуальные пробы, содержащие одинаковое количество белка (15 мкг – гиппокамп и 20 мкг – мПФК) смешивали с буфером Лэмли, после чего белок денатурировали путем нагрева до 95°C в

течение 5 мин. От каждого животного независимо брали три фракции из экстрагированного белка. Подготовленные пробы наносили на 7.5%-ный полиакриламидный гель и разгоняли при помощи электрофореза на оборудовании Bio-Rad Laboratories, США. Разделенные в геле белки электрофоретически переносили на нитроцеллюлозную мембрану (Amersham, Великобритания) с использованием буфера, который содержал 25 мМ Трис, 192 мМ глицина и 20% метанола (pH 8.3). Полученные мембраны инкубировали 1 ч при 37°C в блокирующем растворе 5%-ного молока, приготовленного на основе ТБСТ буфера (50 мМ Трис-HCl, 150 мМ NaCl, 0.05% Tween 20, pH 8.0). По окончании процедуры мембраны перекладывали в 1%-ный раствор молока на основе ТБСТ буфера, который содержал поликлональные антитела к ГР или МР и моноклональные антитела к β -актину (Santa Cruz Biotechnology, Inc., США) в разведении 1 : 500, и инкубировали в течение ночи при 4°C. По окончании инкубации мембраны трижды промывали в ТБСТ буфере и затем повторно инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре в 1%-ном растворе молока на основе ТБСТ буфера с добавлением вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, в разведении 1 : 2500. Визуализацию белков производили при помощи детектирующих реагентов (ECL detection kit, Sigma-Aldrich Laboratories) согласно инструкции производителя. Оптическую плотность полос для белка ГР, МР и β -актина измеряли в компьютерной программе Image ProPlus (Media Cybernetics Inc., США). Каждая подгруппа пренатально стрессированных и контрольных самцов и самок в данном эксперименте состояла из 4 животных.

Животных третьей группы декапитировали, мозг быстро извлекали из черепной коробки и помещали в 4%-ный раствор параформальдегида в 0.1 М фосфатном буфере (pH 7.3) на 1 ч, а затем на 48 ч при 4°C. Далее материал после стандартной обработки (промывка, обезвоживание, проведение через порции ксилола) заливали в парафин. Изготавливали серии срезов мозга во фронтальной плоскости толщиной 6 мкм. С помощью метода немеченых антител (авидин-биотинового) и иммунопероксидазной реакции проводили выявление иммунореактивного вещества. После стандартных процедур депарафинизации, регидратации и демаскировки антигена (кипячение срезов в 0.01 М цитратном буфере, pH 6.0 под давлением в течение 1 мин), срезы в течение ночи при 4°C инкубировали с первичными поликлональными антителами к ГР или МР (Santa Cruz Biotechnology Inc., США; 1 : 100). Далее на срезы наносили универсальную систему авидин-биотинового комплекса (ABC, Vector Laboratories, Inc, США) и оставляли инкубироваться 30 мин при комнатной температуре. После инкубации с ABC-комплексом стекла промывали в фосфатном буфере 3 раза по 5 мин. Для визуализации реакции связывания антитела с антигеном использовали диаминобензидиновый кит (DAB Substrate kit, Vector Laboratories, Inc, США). Количественную оценку иммунореактивности производили с использованием системы анализа изображения, включающей световой микроскоп Olympus CX31 (Япония), цветную цифровую камеру VideoZavr Standard VZ-C31Sr и программное обеспечение Видеозавр Мультиметр 2.3 (АТМ-практика, Санкт-Петербург). Оценивали среднюю оптическую плотность окраски в иммунопозитивных нейронах гиппокампа. Подсчет производился на 4–5 срезах от каждого животного, анализировали количество клеток на одинаковой площади среза для каждой исследуемой области гиппокампа (поля CA1, CA3 и зубчатая извилина). На основании оценки оптической плотности иммунопозитивные клетки разделяли на 3 класса: слабо- (0.05–0.1 ед. оптической плотности), средне- (0.1–0.25 ед. оптической плотности) и сильноиммунореактивные (0.25–0.5 ед. оптической плотности) клетки. Каждая подгруппа пренатально стрессированных и контрольных самцов и самок в данном эксперименте состояла из 4 животных.

Результаты вестерн-блот и иммуноцитохимического анализа обрабатывали с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Анализ динамики

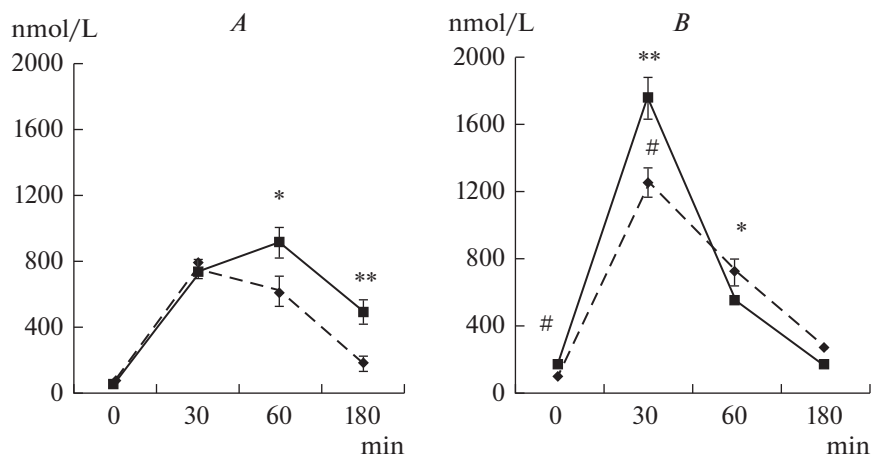


Рис. 1. Эффекты пренатального стресса на уровень кортикостерона (nmol/l) в плазме крови в ответ на 30-минутный иммобилизационный стресс у взрослых самцов (*A*) и самок (*B*) крыс. $n = 10$ в группе для каждого пола. Сплошная линия – пренатально стрессированные крысы; прерывистая линия – контрольные крысы. 0 min – базальный уровень кортикостерона; 30 min – иммобилизация; 60 min – уровень кортикостерона спустя 1 ч; 180 min – спустя 3 ч. * Достоверные отличия от контрольных крыс ($p < 0.05$), ** – $p < 0.001$. # Достоверные различия между контрольными самцами и самками ($p < 0,05$).

Fig. 1. Effects of prenatal stress on plasma corticosterone (nmol/l) response to an acute 30 min restraint stress in adult male (*A*) and female (*B*) rats. $n = 10$ per group for each sex. Solid line – prenatally stressed rats; broken line – control rats. 0 min – basal level of corticosterone; 30 min – restraint; 60 min – level of corticosterone 1 hr later, and 180 min – 3 hr later. * Significant difference from the control rats ($p < 0.05$), ** – $p < 0.001$. # Significant difference between control male and female rats ($p < 0.05$).

стрессорной реактивности ГАС проводили и помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA, пакета программ STATISTICA 8.0) с последующими парными *post-hoc* сравнениями (тест Тьюкки) значений уровня кортикостерона в каждой временной точке у отдельных групп животных. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Данные представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Двухфакторный дисперсионный анализ показал достоверное влияние пола животных на динамику стрессорного выброса кортикостерона ($F_{(3,79)} = 40.3$, $p < 0.0001$). Кривая стрессорной гормональной реактивности ГАС самок отличалась от самцов не только более высоким максимальным значением стрессорного уровня кортикостерона, но и более быстрым торможением системы после стрессорной активации. У самцов через 60 мин после начала 30-минутной иммобилизации уровень кортикостерона сохранялся повышенным (рис. 1*A*), тогда как у самок он существенно снижался по сравнению с 30-мин временным интервалом (рис. 1*B*). Самки отличались от самцов более высоким значением базального уровня кортикостерона.

Обнаружено также статистически значимое влияние фактора пренатального стресса на характер стрессорного ответа самцов ($F_{(3,79)} = 9.3$, $p < 0.001$) и самок ($F_{(3,79)} = 5.2$, $p < 0.04$). Сравнение значений уровня кортикостерона в крови в каждой временной точке у самцов показало, что у пренатально стрессированных жи-

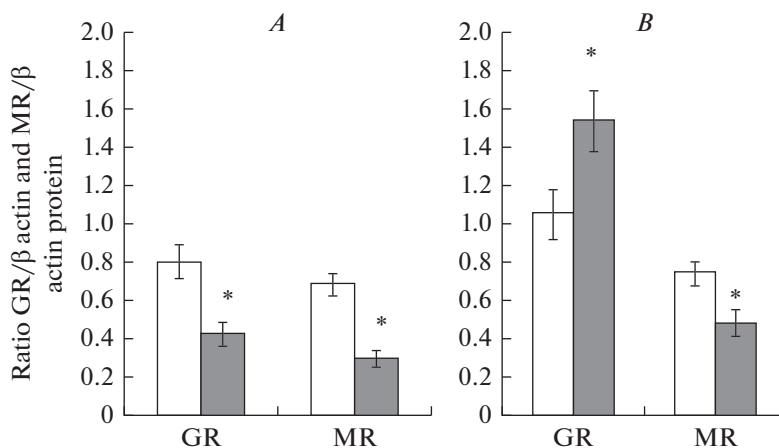


Рис. 2. Экспрессия белка глюкокортикоидных рецепторов (GR) и белка минералокортикоидных рецепторов (MR) в гиппокампе, выявленная методом вестерн-блот у взрослых самцов (A) и самок (B) крыс. $n = 4$ в группе для каждого пола. Пустые столбики – контрольные крысы; темные столбики – пренатально стрессированные крысы. * Достоверные отличия от контрольных крыс ($p < 0.05$). # Достоверные различия между контрольными самцами и самками ($p < 0.05$).

Fig. 2. Glucocorticoid receptor (GR) and mineralocorticoid receptor (MR) protein expression in hippocampus detected by western blot in adult male (A) and female (B) rats. $n = 4$ per group for each sex. Open bars – control rats; black bars – prenatally stressed rats. * Significant difference from the control rats ($p < 0.05$). # Significant difference between control male and female rats ($p < 0.05$).

вотных повышен уровень КС через 60 мин после начала стрессирования по сравнению с контрольными самцами (рис. 1A). Более высокий уровень кортикостерона у пренатально стрессированных самцов наблюдали и через 180 мин от начала стрессирования, тогда как у контрольных животных содержание гормона в крови в этой временной точке снижалось до базального уровня. Эти данные свидетельствуют о снижении чувствительности ГГАС пренатально стрессированных самцов к сигналам отрицательной обратной связи. У пренатально стрессированных самок помимо повышенной стрессорной реактивности ГГАС (более высокий уровень кортикостерона в 30-минутной точке) обнаружено и усиленное торможение системы после стрессорной активации, о чем свидетельствовал сниженный уровень кортикостерона уже через 60 мин от начала стрессирования (рис. 1B). Кроме того, у пренатально стрессированных самок обнаружено статистически значимое повышение базального уровня кортикостерона по сравнению с контрольными самками (183 ± 22.3 и 109 ± 19.1 , $p < 0.05$ соответственно).

Анализ количества белка GR и MR методом вестерн-блот показал снижение количества обоих типов кортикостероидных рецепторов в гиппокампе пренатально стрессированных самцов (рис. 2A), повышение количества белка GR и снижение количества белка MR у пренатально стрессированных самок (рис. 2B). В мПФК пренатально стрессированных самцов (рис. 3A) уровень иммунореактивных белков для MR и GR также был снижен по сравнению с контрольными самцами. При этом у пренатально стрессированных самок количество белка GR было статистически значимо повышено (рис. 3B). Образцы блотов для каждой группы животных и каждой исследованной структуры мозга представлены на рис. 4.

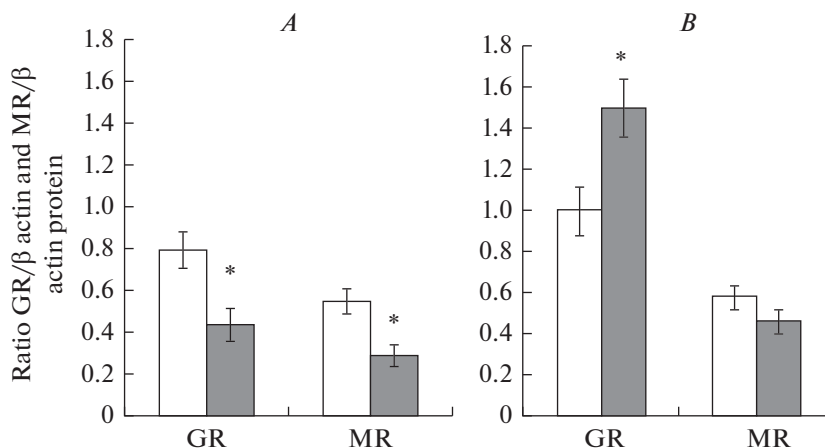


Рис. 3. Экспрессия белка глюкокортикоидных рецепторов (GR) и белка минералокортикоидных (MR) рецепторов в медиальной префронтальной коре, выявленная методом вестерн блот у взрослых самцов (A) и самок (B) крыс. $n = 4$ в группе для каждого пола. Пустые столбики – контрольные крысы; темные столбики – пренатально стрессированные крысы. * Достоверные отличия от контрольных крыс ($p < 0.05$). # Достоверные различия между контрольными самцами и самками ($p < 0.05$).

Fig. 3. Glucocorticoid receptor (GR) and mineralocorticoid receptor (MR) protein expression in medial prefrontal cortex detected by western blot in adult male (A) and female (B) rats. $n = 4$ per group for each sex. Open bars – control rats; black bars – prenatally stressed rats. * Significant difference from the control rats ($p < 0.05$).

Кроме того, проведен анализ изменения соотношения MR и GR в гиппокампе и мПФК контрольных и пренатально стрессированных животных. В гиппокампе самцов мы не выявили различий в этом показателе. Соотношение GR : MR у пренатально стрессированных самцов составил 1.4 ± 0.15 , а у контрольных самцов – 1.25 ± 0.14 . В мПФК соотношение двух типов кортикостероидных рецепторов также не различалось у пренатально стрессированных (1.4 ± 0.14) и контрольных (1.5 ± 0.2) самцов. У контрольных самок соотношение GR : MR в гиппокампе (1.4 ± 0.13) и мПФК (1.7 ± 0.2) было таким же, как и у контрольных самцов. Пренатальный стресс у самок значительно увеличил соотношение GR : MR как в гиппокампе (3.2 ± 0.35 , $p < 0.05$), так и в мПФК (3.3 ± 0.4 , $p < 0.05$).

Иммуногистохимический анализ распределения белков GR и MR в областях гиппокампа показал снижение содержания GR в полях CA1 и CA3, а также в зубчатой извилине пренатально стрессированных самцов по сравнению с контрольными самцами (табл. 1). Кроме того, в поле CA3 и в зубчатой извилине этих самцов статистически значимо снижалось количество клеток, экспрессирующих GR. Обнаружено также снижение содержания MR в поле CA3 и зубчатой извилине пренатально стрессированных самцов. У пренатально стрессированных самок, напротив, количество GR повышалась в поле CA3 и зубчатой извилине не только за счет увеличения числа клеток, экспрессирующих GR, но и за счет роста числа сильно- и среднеиммунопозитивных для GR клеток (табл. 2). Кроме того в поле CA3 и зубчатой извилине пренатально стрессированных самок было снижено число среднеиммунопозитивных клеток для MR. Следует отметить, что пренатальный стресс наименьшее влияние оказал на экспрессию GR и MR в поле CA1 как у самок, так и у самцов. Образцы срезов с выявлением иммунопозитивных для GR клеток поля CA3 гиппокампа и зубчатой извилины самцов и самок крыс представлены на рис. 5.

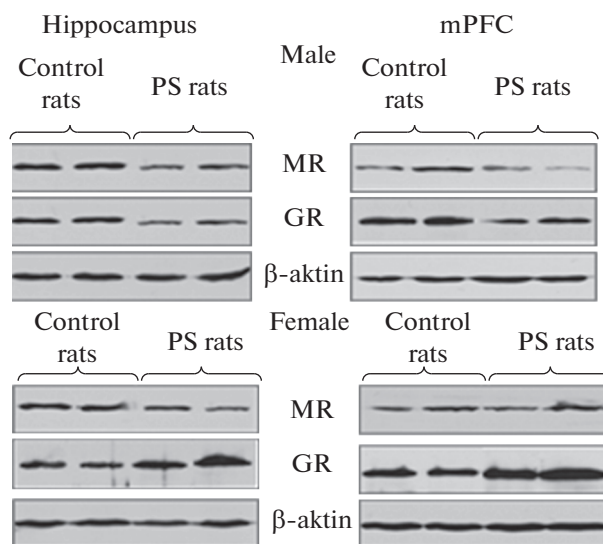


Рис. 4. Образцы вестерн-блотов для глюкокортикоидных рецепторов (GR), минералокортикоидных (MR) рецепторов и β -актина контрольных и пренатально стрессированных самцов и самок крыс гиппокампа и медиальной префронтальной коры (mPFC).

Fig. 4. Representative images of glucocorticoid receptor (GR), mineralocorticoid receptor (MR) and β -actin western-blot in control and prenatal stressed male and female samples of hippocampus and medial prefrontal cortex (mPFC).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенные исследования показали зависимое от пола животных влияние пренатального стресса на характер гормонального стрессорного ответа ГГАС. Если у самцов эффекты пренатального стресса касались преимущественно чувствительности ГГАС к сигналу отрицательной обратной связи, которая была ослаблена у этих животных, то у самок напротив, торможение ГГАС после стрессорной активации было ускорено, что сопровождалось значительным ростом стрессорной реактивности этой гормональной оси.

Разнонаправленные эффекты пренатального стресса у самцов и самок обнаружены также в отношении экспрессии белка ГР в гиппокампе и мПФК. У пренатально стрессированных самцов наблюдали снижение уровня иммунореактивного белка для ГР в полях гиппокампа и зубчатой извилине на фоне снижения общего числа клеток, экспрессирующих ГР. Этот эффект пренатального стресса был более выражен в поле СА3 и зубчатой извилине. В этих же областях гиппокампа пренатально стрессированных самцов наблюдается и снижение экспрессии белка MR. Сходные данные были получены в исследованиях других авторов, которые показали, что у самцов, родившихся от стрессированных в последнюю треть беременности матерей, нарушена регуляция ГГАС по механизму отрицательной обратной связи и снижено количество мРНК ГР и MR в поле СА3 гиппокампа [15]. Эти авторы не обнаружили статистически значимого снижения мРНК ГР и MR в зубчатой извилине, что, вероятно, связано с различиями в количестве мРНК и белка соответствующих рецепторов. Тем не менее, зубчатой извилине, наряду с СА3 полем гиппокампа, принадлежит ведущая роль в торможении ГГАС после стрессорной активации [17, 18]. Более того, в исследованиях, выполненных на мышах, имею-

Таблица 1. Количество иммунопозитивных клеток к глюко- (GR) и минералокортикоидным (MR) рецепторам в гиппокампе самцов крыс после пренатального стресса (ПС)**Table 1.** The quantity of GR- and MR-immunoreactive cells in the hippocampus of prenatally stressed (PS) male rats

Лиганд Ligand	Локализация Localization		Контрольные крысы, $n = 4$ Control rats, $n = 4$	ПС крысы, $n = 4$ PS rats, $n = 4$
GR	CA1	Всего Total	81.8 ± 9.7	71.75 ± 8.1
		1 тип 1 type	1.5 ± 0.6	0 ± 0
		2 тип 2 type	15.8 ± 4.2	$0.25 \pm 0.2^*$
		3 тип 3 type	64.5 ± 5.5	71.5 ± 8.0
	CA3	Всего Total	178.5 ± 18.5	$117.2 \pm 21.1^*$
		1 тип 1 type	10.25 ± 2.8	9.0 ± 3.1
		2 тип 2 type	48.5 ± 8.1	$17.0 \pm 5.3^*$
		3 тип 3 type	119.7 ± 12.5	91.2 ± 18.5
	Dentate gyrus	Всего Total	223.8 ± 25.3	$152.8 \pm 14.8^*$
1 тип 1 type		5.6 ± 1.55	0 ± 0	
2 тип 2 type		25.8 ± 4.22	$5.4 \pm 3.2^*$	
3 тип 3 type		194.4 ± 10.4	$147.4 \pm 7.8^*$	
MR	CA1	Всего Total	91.4 ± 10.21	84.2 ± 10.14
		1 тип 1 type	1.0 ± 0.47	0.3 ± 0.2
		2 тип 2 type	8.25 ± 2.7	9.6 ± 1.2
		3 тип 3 type	82.1 ± 9.4	74.3 ± 12.13
	CA3	Всего Total	176 ± 21.1	$118 \pm 18.9^*$
		1 тип 1 type	8 ± 2.4	10 ± 3.2
		2 тип 2 type	51 ± 14.3	$15 \pm 8.6^*$
		3 тип 3 type	117 ± 15.2	93 ± 16.7
	Dentate gyrus	Всего Total	231.1 ± 23.4	$154.0 \pm 20.1^*$
1 тип 1 type		3.1 ± 0.5	1.7 ± 0.33	
2 тип 2 type		21.8 ± 7.4	9.4 ± 4.4	
3 тип 3 type		216.3 ± 22.4	$132.9 \pm 20.6^*$	

* Достоверные ($p < 0.05$) отличия от контрольных крыс.* Significant difference from the control rats ($p < 0.05$).

Таблица 2. Количество иммунопозитивных клеток к глюко- (GR) и минералокортикоидным (MR) рецепторам в гиппокампе пренатально стрессированных (ПС) самок крыс
Table 2. The quantity of GR- and MR-immunoreactive cells in the hippocampus of prenatally stressed (PS) female rats

Лиганд Ligand	Локализация Localization		Контрольные крысы, $n = 4$ Control rats, $n = 4$	ПС крысы, $n = 4$ PS rats, $n = 4$
GR	CA1	Всего Total	75.4 ± 5.4	88.4 ± 7.2
		1 тип 1 type	0 ± 0	0.5 ± 0.06
		2 тип 2 type	6.9 ± 2.0	12.5 ± 4.8
		3 тип 3 type	68.4 ± 5.9	75.4 ± 10.9
	CA3	Всего Total	103.5 ± 12.2	140.5 ± 8.9*
		1 тип 1 type	7.5 ± 2.1	14.8 ± 2.8*
		2 тип 2 type	14.7 ± 2.3	22.7 ± 4.2*
		3 тип 3 type	81.25 ± 8.6	106.5 ± 8.8
	Dentate gyrus	Всего Total	232.8 ± 10.7	304.6 ± 17.8*
1 тип 1 type		2.5 ± 0.5	10.5 ± 2.2*	
2 тип 2 type		12.8 ± 0.5	68.0 ± 12.1*	
3 тип 3 type		217.0 ± 10.2	210.1 ± 19.9	
MR	CA1	Всего Total	67.1 ± 7.2	56.5 ± 6.1
		1 тип 1 type	0 ± 0	0 ± 0
		2 тип 2 type	5.57 ± 0.8	6.1 ± 0.8
		3 тип 3 type	61.6 ± 5.3	50.4 ± 7.5
	CA3	Всего Total	116.5 ± 7.3	120.6 ± 8.1
		1 тип 1 type	5.7 ± 3.8	8.1 ± 2.6
		2 тип 2 type	30.2 ± 7.5	15.6 ± 3.6*
		3 тип 3 type	87.2 ± 12.1	96.9 ± 7.9
	Dentate gyrus	Всего Total	239.6 ± 10.5	199.6 ± 9.9
1 тип 1 type		19.9 ± 3.8	0 ± 0	
2 тип 2 type		24.9 ± 6.6	15.7 ± 4.6*	
3 тип 3 type		194.8 ± 8.3	183.9 ± 8.9	

* Достоверные ($p < 0.05$) отличия от контрольных крыс.

* Significant difference from the control rats ($p < 0.05$).

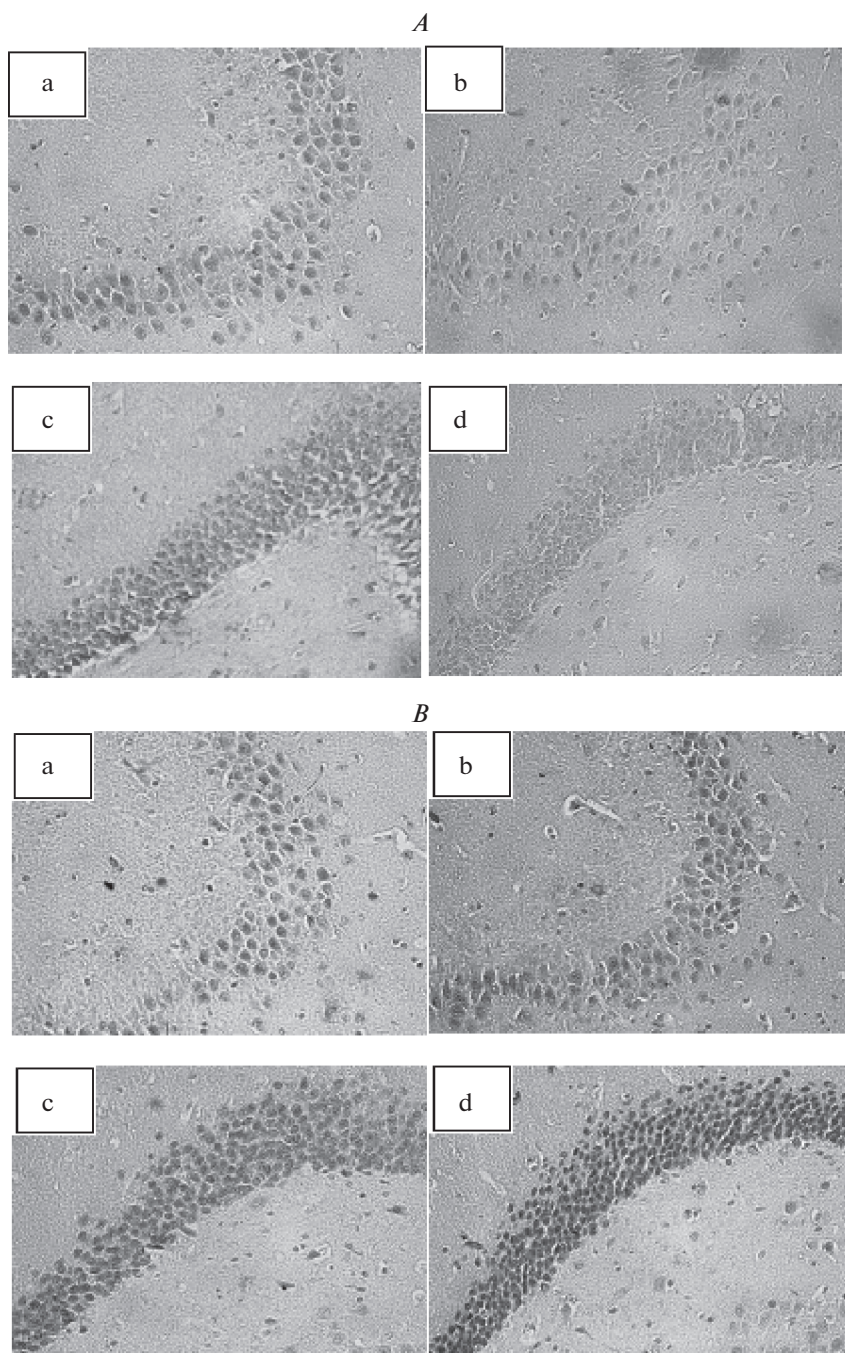


Рис. 5. Экспрессия белка глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе пренатально стрессированных и контрольных животных, выявленная иммуногистохимическим методом. *A* – самцы; *B* – самки. Контрольные крысы (a – CA3, c – dentate gyrus). Пренатально стрессированные крысы (b – CA3, d – dentate gyrus).
Fig. 5. The protein expression of glucocorticoid receptor in the hippocampus of prenatal stressed and control rats detecting by immunohistochemistry technique. *A* – male; *B* – female. Control rats (a – CA3, c – dentate gyrus). Prenatal stressed rats (b – CA3, d – dentate gyrus).

щих повышенный или нормальный уровень МР и ГР в гиппокампе, показано, что только при сниженном уровне ГР и нормальном, но не повышенном уровне МР наблюдается усиление реактивности ГГАС и пролонгированный гормональный стрессорный ответ на 40-минутную иммобилизацию. Можно полагать, что снижение экспрессии в гиппокампе не только ГР, но и МР также способствует нарушению регуляции ГГАС по механизму отрицательной обратной связи. Подтверждением этому служит тот факт, что введение антидепрессантов не только нормализует функции ГГАС, но и повышает уровень мРНК ГР и МР в гиппокампе [19–21]. Сниженный уровень экспрессии белков ГР и МР у пренатально стрессированных самцов мы также обнаружили в мПФК, что также может обуславливать снижение чувствительности их ГГАС к сигналам отрицательной обратной связи [22]. Неслучайно пренатально стрессированных самцов рассматривают как модель депрессии, поскольку у этих животных воспроизводятся многие гормональные и поведенческие дисфункции, характерные для клинической картины этой психопатологии [23].

Следует отметить, что в настоящее время не только ГР, но и МР гиппокампа и мПФК уделяется значительное внимание в связи с данными о вовлеченности данных рецепторов в патогенез депрессии [24, 25]. Исследование мозга больных депрессией *post-mortem* выявило значительное снижение количества МР рецепторов в гиппокампе (поле СА3) [26, 27]. С дисфункцией МР связывают нарушение базальной активности ГГАС у пациентов с депрессией [28]. В исследованиях, проведенных на трансгенных животных, показано, что недостаточность МР в мозге повышает не только базальный уровень активности ГГАС, но и стрессорный ответ этой гормональной оси на иммобилизацию [29]. Несмотря на снижение экспрессии белка МР рецепторов в гиппокампе пренатально стрессированных самцов, мы не обнаружили повышение базальной активности ГГАС у этих животных. Мы полагаем, что подобное отсутствие изменения базального уровня кортикостерона связано с отсутствием отличий от контрольных животных в соотношении ГР : МР в гиппокампе. В подтверждении такого заключения можно привести данные, полученные при анализе соотношения МР и ГР в гиппокампе у самцов крыс, подвергнутых хроническому непредсказуемому стрессу и последующему введению антидепрессантов. Хронический непредсказуемый стресс, используемый в исследованиях как модель депрессии, повышал базальный уровень кортикостерона у животных и снижал соотношение ГР : МР, а введение антидепрессантов нормализовало не только уровень кортикостерона, но и соотношение кортикостероидных рецепторов [27].

Эффекты пренатального стресса на активность ГГАС у самок существенно отличались от самцов. Помимо повышенной стрессорной реактивности и базального уровня кортикостерона, чувствительность к сигналам отрицательной обратной связи была усилена. Более быстрое торможение стрессорной активности ГГАС пренатально стрессированных самок, вероятнее всего, определяется повышением экспрессии белка ГР в дорзальном гиппокампе и мПФК, ответственных за эффективное торможение активности этой гормональной оси при стрессе. Остается открытым вопрос о повышенной стрессорной реактивности пренатально стрессированных самок по сравнению с контрольными животными. Тот факт, что самки отличаются повышенной стрессорной реактивностью ГГАС хорошо известно. Также было показано, что самки характеризуются повышенной экспрессией ГР и увеличенным соотношением ГР : МР в гиппокампе по сравнению с самцами [30], что обнаружено и в нашем исследовании. При этом межполовых различий в экспрессии белка МР гиппокампа выявлено не было. Следует отметить, что снижение экспрессии белка ГР в гиппокампе, префронтальной коре и амигдале у нокаутных самок мышей не меняло базальный и стресс-индуцированный уровень кортикостерона, тогда как у самцов способствовало пролонгированию гормонального стрессорного

ответа [31]. Эти данные свидетельствуют о том, что в изменении базальной и стрессорной активности ГГАС самок вовлечены механизмы, напрямую не связанные с центральными ГР.

Повышенную стресс-реактивность самок связывают преимущественно с эстрадиолом [32]. Причем эстрадиол, взаимодействуя с двумя подтипами рецепторов α и β , может как снижать, так и увеличивать стресс-индуцированный уровень кортикостерона. Показано, что через активацию α -рецепторов эстрадиол повышает стрессорную реактивность ГГАС, а посредством активации β -рецепторов снижает секрецию кортикостерона в ответ на иммобилизационный стресс [33–35].

В пользу вовлеченности эстрадиол-зависимых механизмов повышения активности ГГАС у пренатально стрессированных самок свидетельствует факт обнаружения сниженной экспрессии β -рецепторов эстрадиола и повышенной экспрессии α -рецепторов в отдельных областях гипоталамуса, включая паравентрикулярное ядро, медиальную амигдалу и BNST в результате пренатального стресса [36]. Изменение экспрессии β -рецепторов эстрадиола в мозге пренатально стрессированных самок авторы этих результатов связывают со снижением уровня 17β -эстрадиола в крови этих животных. Действительно, показано, что эстрадиол, циркулирующий в крови, оказывает стимулирующее влияние на экспрессию β -рецепторов эстрадиола [37.] Следует отметить, что в своих исследованиях мы также обнаружили снижение уровня 17β -эстрадиола в крови пренатально стрессированных самок [38].

Интересно отметить, что сходный профиль активности ГГАС (повышенная реактивность и чувствительность к сигналам отрицательной обратной связи) характерна для больных посттравматическим стрессовым расстройством, что сопровождается повышением уровня ГР [39]. В экспериментах на лабораторных животных также было обнаружено повышение экспрессии ГР в гиппокампе и префронтальной коре при моделировании посттравматического стрессового расстройства [40, 41]. И хотя такое усиление экспрессии ГР в мозге при стрессовом расстройстве в основном связывают с нарушением эмоциональной памяти о психотравматизирующих событиях [42], нельзя исключать, что изменение экспрессии центральных ГР при посттравматическом стрессовом расстройстве также может являться одним из механизмов повышенной стресс-реактивности.

Таким образом, проведенные исследования показали, что эффекты пренатального стресса на активность ГГАС имеют зависимые от пола животных особенности и проявляются у взрослых самцов в пролонгировании гормонального стрессорного ответа, а у самок в повышенной стрессорной реактивности и усилении чувствительности ГГАС к сигналам отрицательной обратной связи. У пренатально стрессированных самцов изменения активности ГГАС сопровождаются снижением экспрессии белков ГР и МР в гиппокампе и мПФК при неизменном соотношении ГР : МР. В свою очередь у пренатально стрессированных самок наблюдается усиление экспрессии белка ГР и снижение экспрессии белка МР в гиппокампе и увеличение соотношения ГР : МР в исследованных структурах мозга. В гиппокампе как самцов, так и самок наибольшие изменения экспрессии ГР и МР в результате пренатального стресса выявлено в СА3 поле и зубчатой извилине. Полученные данные о половом диморфизме эффектов пренатального стресса на активность ГГАС и количество ГР и МР в областях мозга, ответственных за базальную активность этой гормональной оси и ее своевременное торможение после стрессорной активации, важно для разработки методов коррекции последствий пренатального стресса в последующей жизни.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследования выполнены в рамках Государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН на 2019 г., тема № 0134-2019-0002.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Настоящая статья не содержит результатов исследований с участием людей в качестве объектов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *de Kloet E.R., Joels M., Holsboer F.* Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 6: 463–475. 2005.
2. *McEwen B.S.* The Ever-Changing Brain: Cellular and Molecular Mechanisms. *Dev. Neurobiol.* 72(6): 878–890. 2012.
3. *McEwen B.S., Morrison J.H.* Brain On Stress: Vulnerability and Plasticity of the Prefrontal Cortex Over the Life Course. *Neuron.* 79(1): 16–29. 2013.
4. *de Kloet E.R., Derijk R.* Signaling pathways in brain involved in predisposition and pathogenesis of stress-related disease: genetic and kinetic factors affecting the MR/GR balance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1032: 14–34. 2004.
5. *Harris A.P., Holmes M.C., de Kloet E.R., Chapman K.E., Seckl J.R.* Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 38: 648–658. 2013.
6. *Koning A.C., Buurstedde J.C., van Weert L.T., Meijer O.C.* Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors in the Brain: A Transcriptional Perspective. *J. Endocr. Soc.* 3(10): 1917–1930. 2019.
7. *Young E.A., Korszun A., Figueiredo H.F., Solomon M.B., Herman J.P.* Sex differences in HPA axis regulation. In: *Rocker J.B., Berkley K.J., Geary N., Hampson E., Herman J.P., Young E.A.* (Eds). *Sex differences in the brain from genes to behavior.* New York. Oxford Univer. Press Inc. 95–105. 2006.
8. *Kudielka B.M., Kirschbaum C.* Sex differences in HPA axis responses to stress: review. *Biol. Psychol.* 69: 113–132. 2005.
9. *Nath A., Murthy G.V.S., Babu G.R., Di Renzo G.C.* Effect of prenatal exposure to maternal cortisol and psychological distress on infant development in Bengaluru, southern India: a prospective cohort study. *BMC Psychiatry.* 17(1): 255. 2017.
10. *Davis E.P., Glynn L.V., Waffarn F., Sandman C.A.* Prenatal maternal stress programs infant stress regulation. *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 52(2): 119–129. 2011.
11. *Bale T.L.* Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat. Rev. Neurosci.* 16: 332–344. 2015.
12. *Harris A., Seckl J.* Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm. Behav.* 59: 279–289. 2011.
13. *Darnaudéry M., Maccari S.* Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res. Rev.* 57: 571–585. 2008.
14. *Baker S., Rees S., Chebli M., LeMarec N., Huta V., Bielajewa C.* Effects of gestational stress: 2. Evaluation of male and female adult offspring. *Brain Res.* 1302: 194–204. 2009.
15. *Darnaudéry M., Maccari S.* Epigenetic programming of the stress response of male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res. Rev.* 57: 571–585. 2008.
16. *Galeeva A., Pelto-Huikko M., Pivina S., Ordyan N.* Postnatal ontogeny of the glucocorticoid receptor in the hippocampus. *Hormones of the Limbic system. Vitamins and Hormones.* 82: 367–389. 2010.
17. *Radley J.J.* Toward a limbic cortical inhibitory network: implications for hypothalamic-pituitary-adrenal responses following chronic stress. *Front. Behav. Neurosci.* 29: 6: 7. 2012.
18. *Herman J.P.* Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 45(4): 292–298. 2012.
19. *Reul J.M., Stec I., Soder M., Holsboer F.* Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology.* 133(1): 312–320. 1993.
20. *Przegalinski E., Budziszewska B.* The effect of long-term treatment with antidepressant drugs on the hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in rats. *Neurosci. Lett.* 161(2): 215–218. 1993.
21. *Seckl J.R., Fink G.* Antidepressants increase glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the rat hippocampus in vivo. *Neuroendocrinology.* 55: 621–626. 1992.

22. *McKlveen J.M., Myers B., Flak J.N., Bundzikova J., Solomon M.B., Seroogy K.B., Herman J.P.* Role of Prefrontal Cortex Glucocorticoid Receptors in Stress and Emotion. *Biol. Psychiatry*. 74(9): 672–679. 2013.
23. *Maccaria S., Morley-Fletcher S.* Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis and related behavioral and neurobiological alterations. *Psychoneuroendocrinology*. 32(1): 10–15. 2007.
24. *Chen J., Wang Z., Zhang S., Zuo W., Chen N.* Does mineralocorticoid receptor play a vital role in the development of depressive disorder? *Life Sci*. 152: 76–81. 2016.
25. *Hinkelmann K., Hellmann-Regen J., Wingenfeld K., Kuehl L.K., Mews M., Fleischer J., Heuser I., Otte C.* Mineralocorticoid receptor function in depressed patients and healthy individuals. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psych*. 71: 183–188. 2016.
26. *Medina A., Seasholtz A.F., Sharma V., Burke S., Bunney W.Jr., Myers R.M., Schatzberg A., Akil H., Watson S. J.* Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in the human hippocampus in major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 47(3): 307–314. 2013.
27. *Lopez J.F., Chalmers D.T., Little K.Y., Watson S.J.* Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol. Psychiatry*. 43(8): 547–573. 1998.
28. *Otte C., Wingenfeld K., Kuehl L.K., Kaczmarczyk M., Richter S., Quante A., Regen F., Bajbouj M., Zimmermann-Viehoff F., Wiedemann K., Hinkelmann K.* Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*. 40(2): 386–393. 2015.
29. *Horst J.P.T., Van der M.M.H., Arp M., Berger S., de Kloet E.R., Oitzl M.S.* Stress or no stress: mineralocorticoid receptors in the forebrain regulate behavioral adaptation. *Neurobiol. Learn Mem*. 98(1): 33–40. 2012.
30. *Brydges N.M., Jin R., Seckl J., Holmes M.C., Drake A.J., Holl S.* Juvenile stress enhances anxiety and alters corticosteroid receptor expression in adulthood. *Brain Behav*. 4(1): 4–13. 2013.
31. *Solomon M.B., Furay A.R., Jones K., Packard A.E.B., Packard B.A., Wulsin A.C., Herman J.P.* Deletion of forebrain glucocorticoid receptors impairs neuroendocrine stress responses and induces depression-like behavior in males but not females. *Neuroscience*. 203: 135–143. 2012.
32. *Oyola M.G., Handa R.J.* Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 20(5): 476–494. 2017.
33. *Lund T.D., Hinds L.R., Handa R.J.* The androgen 5 α -dihydrotestosterone and its metabolite 5 α -androstane-3 β , 17 β -diol inhibits the hypothalamic–pituitary–adrenal response to stress by acting through estrogen receptor β -expressing neurons in the hypothalamus. *J. Neurosci*. 26: 1448–1456. 2006.
34. *Lund T.D., Munson D.J., Haldy M.E., Handa R.J.* Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurons in the paraventricular nucleus of hypothalamus. *J. Neuroendocrinol*. 16: 272–278. 2004.
35. *Weiser M.J., Foradori C.D., Handa R.J.* Estrogen receptor β activation prevents glucocorticoid receptor-dependent effects of the central nucleus of the amygdala on behavior and neuroendocrine function. *Brain Res*. 1336: 78–88. 2010.
36. *He F., Wang Z., Guo G.* Postnatal separation prevents the development of prenatal stress-induced anxiety in association with changes in oestrogen receptor and oxytocin immunoreactivity in female mandarin vole (*Microtus mandarinus*) offspring. *Behav. Neurosci*. 47(1): 95–108. 2018.
37. *Giguere V., Tremblay A., Tremblay G.B.* Estrogen receptor β : re-evaluation of estrogen and antiestrogen signaling. *Steroids*. 63: 335–339. 1998.
38. *Shamolina T.S., Pivina S.G., Ordyan N.E.* Changes in the activity of hypophyseal-adrenocortical and reproductive systems in prenatally stressed female rats during aging. *Neurosci. Behav. Physiol*. 40(9): 1017–1022. 2010.
39. *Yehuda R.* Post-traumatic stress disorder. *N. Engl. J. Med*. 346(2): 108–114. 2002.
40. *Daskalakis N.P., Cohen H., Cai G., Buxbaum J.D., Yehuda R.* Expression profiling associates blood and brain glucocorticoid receptor signaling with trauma-related individual differences in both sexes. *PNAS*. 111(37): 13529–13534. 2014.
41. *George S.A., Rodriguez-Santiago M., Riley J., Rodriguez E., Liberzon I.* The effect of chronic phenytoin administration on single prolonged stress induced extinction retention deficits and glucocorticoid upregulation in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 232: 47–56. 2015.
42. *Finsterwald C., Alberini C.M.* Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol. Learn Mem*. 112: 17–29. 2014.

**Sex-Dependent Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis
Stress Reactivity after Prenatal Stress in Rats:
Relevance of the Brain Corticosteroid Receptors Expression**

**N. E. Ordyan^{a, *}, S. G. Pivina^a, K. A. Baranova^a, V. V. Rakitskaya^a,
V. K. Akulova^a, and G. I. Kholova^a**

^a*Pavlov Institute of Physiology Russian Academy Science, St.-Petersburg, Russia*

**e-mail: neo@infran.ru*

Prenatal stress (PS) is considered a major risk factor for developing some diseases in later life. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is one of the mechanisms of the occurrence of such diseases. Mineralocorticoid (MR) and glucocorticoid receptors (GR) of cortico-limbic structures regulate HPA axis activity. The link between PS, sex, and the HPA axis activity, as well as the role of brain MR and GR in this interaction is understudied. We studied the effect of PS on the HPA axis of adult male and female rats, and the expression of GR and MR in the hippocampus and medial prefrontal cortex (mPFC). PS caused by exposing pregnant female Wistar rats to 1-hr immobilization from the 15th to the 19th day of pregnancy. HPA axis activity of adult offspring was assessed by measuring corticosterone levels in basal condition and after 30 min immobilization. We measured the effects of PS on MR and GR levels in the hippocampus and mPFC with western blot and additionally with immunohistochemical method in the hippocampus. PS elevated HPA axis activity under rest condition only in females. HPA axis reactivity after immobilization was prolonged in males, and increased in females. We also observed increased HPA axis sensitivity to feedback signals in females. This effect in males was accompanied by low expression of the MR and GR in the hippocampus and mPFC with a constant ratio of GR: MR. PS increased GR expression and decreased MR expression in the hippocampus, and increased the ratio of GR: MR in both brain areas of females. The greatest changes in the expression of GR and MR were detected in the CA3 field of the hippocampus and in the dentate gyrus of males and females. The data obtained indicate the contribution of changes in the expression of GR and MR of the hippocampus and mPFC, as well as their ratio in the sex-dependent modification of the HPA axis activity due to PS.

Keywords: prenatal stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hippocampus, medial prefrontal cortex, mineralocorticoid receptor, glucocorticoid receptor, sex

ЦИТИРОВАТЬ:

Ордян Н.Э., Пивина С.Г., Баранова К.А., Ракицкая В.В., Акулова В.К., Холова Г.И. Зависимое от пола действие пренатального стресса на активность гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы крыс: роль кортикостероидных рецепторов мозга. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 106(6): 740–755.

DOI: 10.31857/S0869813920060096

TO CITE THIS ARTICLE:

Ordyan N.E., Pivina S.G., Baranova K.A., Rakitskaya V.V., Akulova V. K., Kholova G.I. Sex-Dependent Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Stress Reactivity After Prenatal Stress in Rats: Relevance of the Brain Corticosteroid Receptors Expression. *Russian Journal of Physiology.* 106(6): 740–755.

DOI: 10.31857/S0869813920060096