

Н. А. Дюжикова, М. Б. Павлова, А. С. Левина, Д. А.-А. Хлебаева, А. И. Вайдо

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОГО СТРЕССОРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНА H3 В МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЕ И БАЗОЛАТЕРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ АМИГДАЛЫ У КРЫС С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ РАЗЛИЧИЯМИ ПО ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Лаборатория генетики высшей нервной деятельности (зав. — д-р биол. наук Н. А. Дюжикова),
ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН», Санкт-Петербург

Цель — исследование влияния длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС) в разные сроки после его окончания (24 ч, 2 нед, 2 мес) на фосфорилирование гистона H3 (по серину 10) (pH3-Ser10) в клетках медиальной префронтальной коры (мПК) и базолатеральной области амигдалы (бЛА) у крыс двух линий с разным порогом возбудимости нервной системы к электрическому току (генетическая модель постстрессорных тревожно-депрессивных расстройств).

Материал и методы. С использованием иммуногистохимического метода исследована иммунореактивность клеток мПК и бЛА к pH3-Ser10 у крыс 2 селекционных линий: низковозбудимых с высоким порогом возбудимости нервной системы (линия ВП) и высоковозбудимых с низким порогом возбудимости (линия НП). В качестве стрессора применяли длительное (15 сут) эмоционально-болевое воздействие по схеме К. Гехта.

Результаты. У низковозбудимых крыс линии ВП в бЛА обнаружен более высокий базовый уровень pH3-Ser10 по сравнению с высоковозбудимыми крысами линии НП. В мПК межлинейных различий в базовом уровне pH3-Ser10 не обнаружено. Выявлено влияние ДЭБС на уровень pH3-Ser10 у крыс обеих линий. Показано кратковременное (через 24 ч) повышение pH3-Ser10 в мПК у крыс линии НП и устойчивое (до 2 мес после ДЭБС) у животных линии ВП. В бЛА только у высоковозбудимых крыс линии НП обнаружено индуцируемое ДЭБС возрастание и устойчивое до 2 мес сохранение уровня pH3-Ser10.

Выводы. Выявлены долговременные изменения фосфорилирования гистона H3, имеющие структурную специфичность и зависящие от генетически детерминированного функционального состояния нервной системы крыс.

Ключевые слова: фосфорилирование, гистон H3, стресс, возбудимость, крысы

Введение. Изучение эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов, лежащих в основе формирования реакций нейронов на патогенный психоэмоциональный стресс, приводящий к развитию психопатологии с длительным течением, активно ведется в последние годы на различных моделях [2]. Одной из них являются селекционные линии крыс с контрастной возбудимостью нервной системы [1]. Долгосрочное эмоционально-болевое стрессорное воздействие приводит к развитию постстрессорных патологических состояний, зависящих от генетически обусловленной возбудимости нервной системы крыс. Их проявление повторяет ряд симптомов, характерных для посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у человека — у низковозбудимых крыс с высоким порогом возбудимости (селекционная линия ВП) и компульсивного расстройства (КР) — у высоковозбудимых крыс с низ-

ким порогом возбудимости (селекционная линия НП). ПТСР сопровождается повышенной раздражительностью и агрессией, нарушением памяти и способности к обучению, КР — навязчивыми движениями. Механизмы хронического течения ПТСР и КР в достаточной степени не исследованы. Существует предположение, что в основе долгосрочных патологических изменений при ПТСР и КР лежат длительные эпигенетические (не нарушающие первичную структуру ДНК) модификации генома нейронов эмоциогенных структур мозга, в которых может принимать участие фосфорилирование гистона H3 [1].

Процессу фосфорилирования гистона H3 отводится значительная роль в регуляции экспрессии генов [6]. Фосфорилирование заключается в присоединении фосфата с АТФ на гидроксильную группу серина или треонина, что повышает отрицательный заряд и снижает сродство ДНК

Сведения об авторах:

Дюжикова Наталья Алековна (e-mail: dyuzhikova@infran.ru), Павлова Марина Борисовна, Левина Анна Сергеевна, Хлебаева Диана Азрет-Алиевна, Вайдо Александр Иванович, лаборатория генетики высшей нервной деятельности, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН», 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

к гистону, обеспечивая доступ к ДНК регуляторным факторам [3, 8]. В период интерфазы оно приводит к декомпактизации хроматина и наблюдается в активированных промоторах генов, тогда как при делении клетки ведет, напротив, к конденсации хромосом [8]. Несмотря на изучение изменений паттернов фосфорилирования гистона H3 при стрессе [4, 9], их участие в формировании постстрессорных патологических состояний исследовано недостаточно, особенно в структурах мозга, вовлеченных в реакцию на стресс и связанных с формированием тревожно-депрессивных расстройств. Неизвестен и морфологический субстрат этих изменений в мозге. Ранее нами было показано, что с высокой возбудимостью нервной системы связано возрастание под влиянием стресса уровня фосфорилирования гистона H3 в клетках сенсомоторной зоны коры, поля СА3 гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга — районах мозга, в которых ранее были выявлены нейроморфологические и нейрофизиологические корреляты высокой возбудимости нервной системы у крыс линии НП [1]. Данные о характере изменений фосфорилирования гистона H3 по серину 10 (phH3-Ser10) и сроках их сохранения в клетках медиальной префронтальной коры (мПК) и базолатеральной области амигдалы (бЛА) после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия с учетом особенностей функционального состояния нервной системы и его основного параметра — возбудимости в литературе отсутствуют.

Цель работы — иммуногистохимическое исследование уровня фосфорилирования гистона H3 по серину в положении 10 в нейронах мПК и бЛА в разные сроки (24 ч, 2 нед, 2 мес) после длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС) у двух линий крыс с генетически детерминированными различиями по возбудимости нервной системы, с дифференциальной, подобной ПТСР и КР, симптоматикой поведения.

Материал и методы. Объектом исследования служили 72 крысы из Биокolleкции ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (№ ГЗ 0134–2016–0002) — самцы двух селекционных линий крыс: с высоким (линия ВП, $n=36$) и низким (линия НП, $n=36$) порогом возбудимости нервной системы (низко- и высоковозбудимые соответственно) [1] в возрасте 5 мес. Крыс выращивали в стандартных условиях вивария лаборатории генетики высшей нервной деятельности ИФ РАН, содержали в условиях стандартного светового режима (12 ч — день, 12 ч — ночь) и свободного доступа к воде и пище. При работе с животными соблюдали международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Эксперименты утверждены комиссией по биоэтике ФГБУН Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (заключение № 05/03/2020

от 5 марта 2020 г.). Крысы каждой линии были разделены на 6 групп по 6 голов в каждой: 3 группы экспериментальные, животных в которых подвергали ДЭБС, и 3 — контрольные, животных в которых не подвергали никаким воздействиям. Распределение животных по группам осуществляли в соответствии с показателями порога возбудимости и массой тела.

ДЭБС осуществляли по схеме К. Гехта: ежедневно в течение 15 сут по 13 мин с межсигнальным интервалом в 1 мин в прозрачную камеру с электрифицированным решетчатым полом подавали 6 неподкрепляемых (10 с) и 6 подкрепляемых электрическим током 2,5 мА (2 мс) световых сигнала с вероятностью подкрепления 0,5 [1].

Животных экспериментальной и контрольной группы каждой линии выводили из эксперимента декапитацией последовательно, в сроки через 24 ч, 2 нед и 2 мес после окончания ДЭБС. Извлекали мозг, из него выделяли образцы, фиксировали их в 4% растворе параформальдегида и подвергали стандартной гистологической обработке. Иммуногистохимическое исследование проводили на фронтальных срезах мозга (7 мкм) на уровне от +3,24 до +2,52 мм (мПК) и –2,76 мм до –3,24 мм (бЛА) от брегмы; исследуемая область бЛА — basolateral amygdaloid nucleus, posterior part — BLP (в соответствии со стереотаксическим атласом мозга крысы [7]).

Использовали первичные антитела к гистону H3, фосфорилированному по серину 10, — p-Histone H3-Ser10 (rabbit polyclonal antibody, Cell Signaling Technology, Netherlands) и вторичные универсальные биотинилированные антитела из Quick Kit (Vector Laboratories, США). Протокол окрашивания, рекомендованный производителем, был модифицирован нами, а именно, подобраны и протестированы концентрации блокировочной сыворотки, первичных и вторичных антител с целью достижения качественной иммуноположительной реакции. Подробный протокол приводим ниже.

Парафиновые срезы депарафинировали и подвергали гидратации, проводя через ксилол, спирты убывающей концентрации (100°, 96°, 70°, 40°) и дистиллированную воду. Осуществляли демаскировку (активацию) антигенов путём нанесения на срезы на водяной бане цитратного буфера (pH 6,0) и последующего кипячения в микроволновой печи 2 раза по 5 мин. Отмывали срезы дистиллированной водой, проводили подавление эндогенной пероксидазной активности в 3% растворе перекиси водорода в течение 30 мин, вновь промывали дистиллированной водой и выдерживали в PBT (фосфатный буфер PBS, pH 7,5) с добавлением 0,1% детергента Triton в течение 15 мин для создания уровня pH, необходимого для последующего окрашивания. Блокировку неспецифических антигенов проводили с использованием нормальной лошадиной сыворотки из набора QuickKit (Vector Laboratories, США) и PBT в разведении 1:20. Инкубировали 2 ч при комнатной температуре в закрытом увлажнённом контейнере. На срезы наносили раствор первичных антител в PBT (разведение 1:100) с добавлением блокировочной сыворотки из QuickKit (разведение 1:40); контролем служили препараты без добавления первичных антител. Препараты инкубировали при 4 °C в течение ночи, далее выдерживали 1 ч при комнатной температуре, отмывали от раствора первичных антител в PBT и наносили раствор универсальных биотинилированных вторичных антител в разведении 1:100 в PBT с добавлением блокировочной сыворотки (разведение 1:20). В растворе вторичных антител препараты инкубировали 1 ч при 37 °C. Затем срезы промывали PBS (pH 7,5) и обрабатывали раствором стрептавидин-пероксидазного комплекса из набора QuickKit в PBS в разведении 1:40

(инкубация в течение 1 ч при 37 °С). Визуализировали реакцию с помощью окрашивания диаминобензидином (3,3'-Diaminobenzidine tetrahydrochloride, DAB) (Peroxidase substrate Kit DAB, Vector Laboratories, США). После окрашивания препараты промывали в дистиллированной воде, проводили по спиртам возрастающей концентрации, ксилолу и заключали в среду «Витрогель».

Контрольные препараты дополнительно окрашивали с использованием специфических вторичных антител (biotinylated goat anti-rabbit IgG, Abcam), характер мечения при этом не отличался от такового при использовании основного протокола окрашивания.

Оценивали иммуноположительную реакцию клеток, учитывали интенсивно окрашенные ядра с высокой оптической плотностью, высчитывали процент иммуноположительных ядер от общего их числа в мПК и бЛА.

Препараты анализировали с помощью светового микроскопа Микромед-3 (ув. 40–1000), совмещенного с CCD-камерой и программным обеспечением ВидеоТест-FISH (Санкт-Петербург, Россия) и ImageBase. Математическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statgraphics PLUS 6.0. Для проверки гипотезы о различии независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. У низковозбудимых крыс линии ВП в бЛА обнаружен вдвое более высокий базовый уровень pH3-Ser10 по сравнению с высоковозбудимыми крысами линии НП (рис. 1, б; 3). При этом в мПК межлинейных различий в базовом уровне pH3-Ser10 не обнаружено (см. рис. 1, а; 2).

Выявлено влияние ДЭБС на уровень pH3-Ser10 у крыс обеих линий, которое имеет структурную специфичность у животных

разных линий. Показано повышение pH3-Ser10 в мПК, кратковременное (через 24 ч) у крыс линии НП и устойчивое (до 2 мес после воздействия) у животных линии ВП (см. рис. 1, а; 2). В то же время, увеличение уровня pH3-Ser10 в бЛА обнаружено только у высоковозбудимых крыс линии НП, которое сохранялось до 2 мес (см. рис. 1, б; 3).

Обсуждение полученных данных. Из двух исследованных областей мозга в бЛА выявлена обусловленность базового уровня pH3-Ser10 генетически детерминированным уровнем возбудимости нервной системы крыс: высокий базовый уровень pH3-Ser10 связан с низкой возбудимостью нервной системы (линия крыс ВП) и, напротив, низкий базовый уровень pH3-Ser10 — с высокой возбудимостью (линия крыс НП).

Важно отметить, что ранее нами был выявлен аналогичный характер межлинейных различий в уровне иммуноположительных к pH3-Ser10 клеток в поле СА3 гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга крыс указанных линий ВП и НП [1]. В целом, степень фосфорилирования гистона H3 может быть одной из эпигенетических составляющих, связанных с генетически детерминированной функциональной активностью ЦНС в областях мозга с обусловленными высокой и низкой возбудимостью нейрофизиологическими и морфологическими различиями [1].

Полученные нами данные свидетельствуют также о дифференциальном долгосрочном

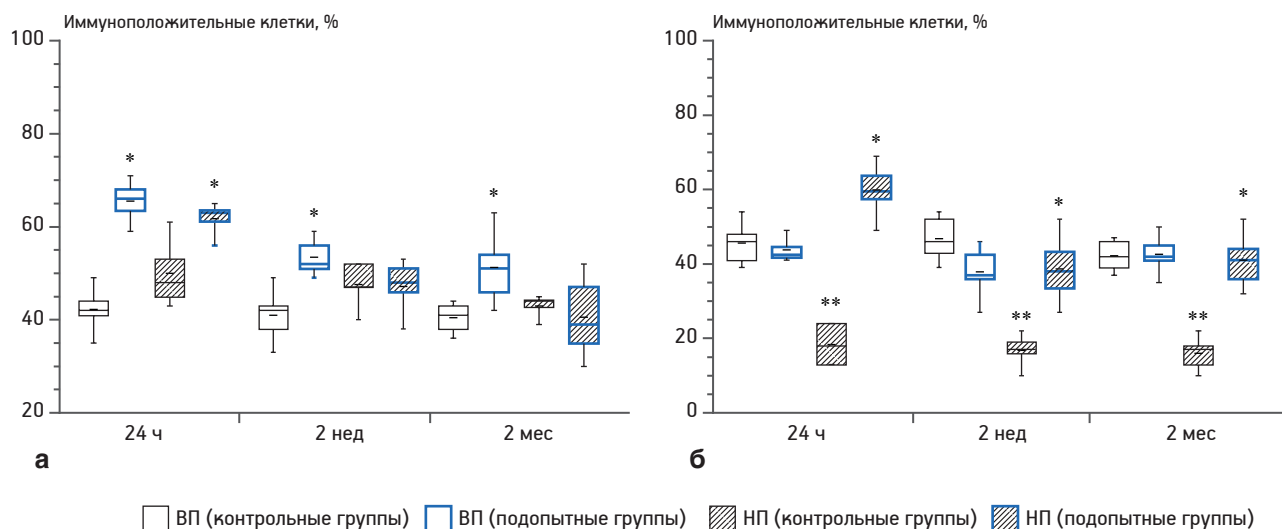


Рис. 1. Иммунореактивность к фосфорилированному по серину 10 гистону H3 клеток медиальной префронтальной коры (а), базолатеральной амигдалы (б) крыс, низковозбудимых (линия НП) и высоковозбудимых (линия ВП), в норме и в разные сроки после действия длительного эмоционально-болевого стрессорного воздействия (ДЭБС).

На графиках показаны среднее, медиана, максимальные и минимальные значения, межквартильные интервалы. * Значимость различий со значениями в контрольной группе той же линии крыс ($p < 0,05$); ** значимость различий со значениями в контрольной группе альтернативной линии крыс ($p < 0,05$)

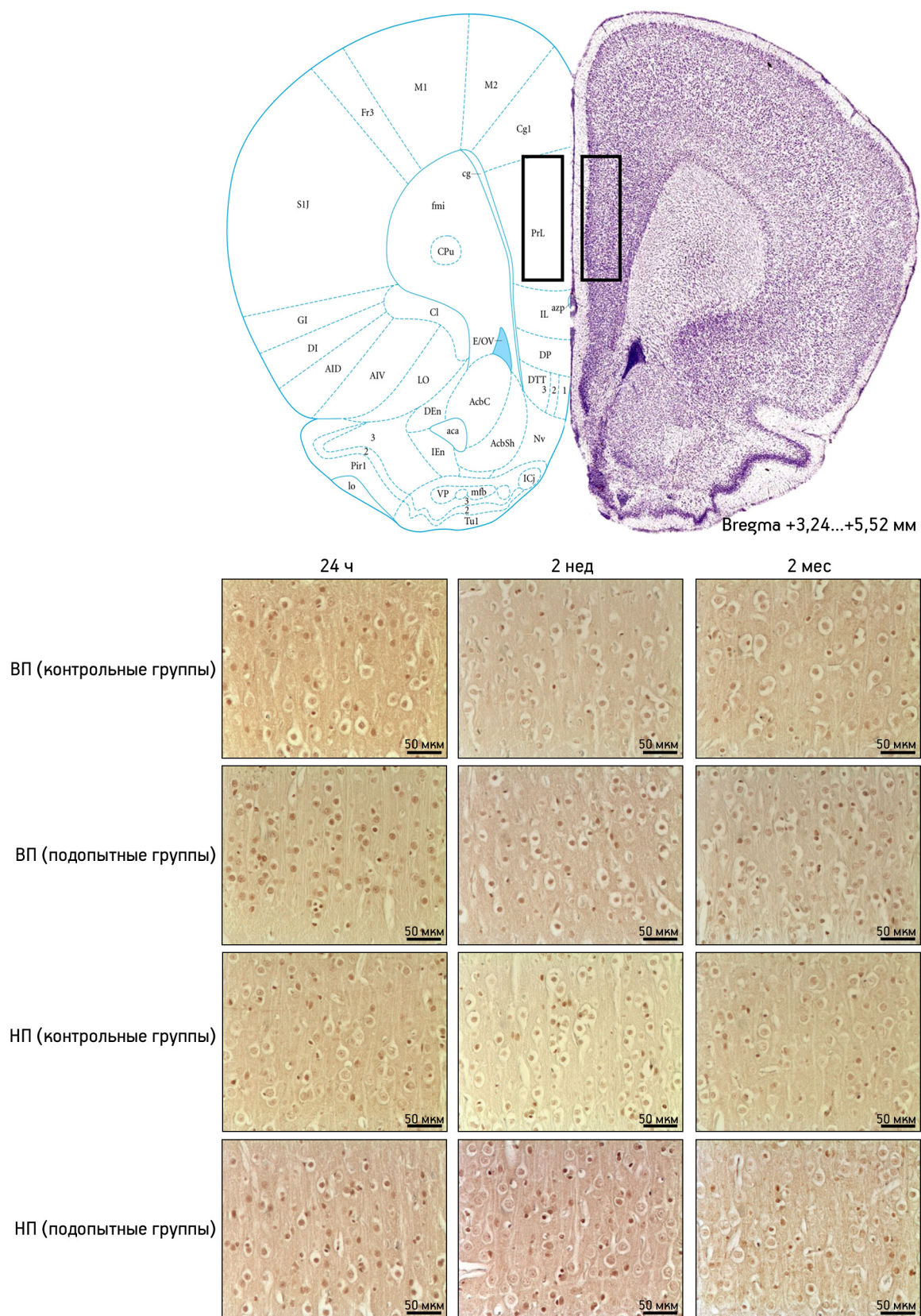


Рис. 2. Изображение среза мозга с обозначением исследуемой области в медиальной префронтальной коре (мПК) (по Paxinos, Watson, 2007) и микрофотографии, демонстрирующие иммуноположительную реакцию клеток мПК к pH3-Ser10 [первичное антитело — p-HistoneH3-Ser10 (rabbit polyclonal antibody, CellSignalingTechnology, Netherlands), вторичное антитело — универсальное биотинилированное из QuickKit (VectorLaboratories, США)].

Здесь и на рис. 3: 24 ч, 2 нед, 2 мес — сроки после окончания ДЭБС

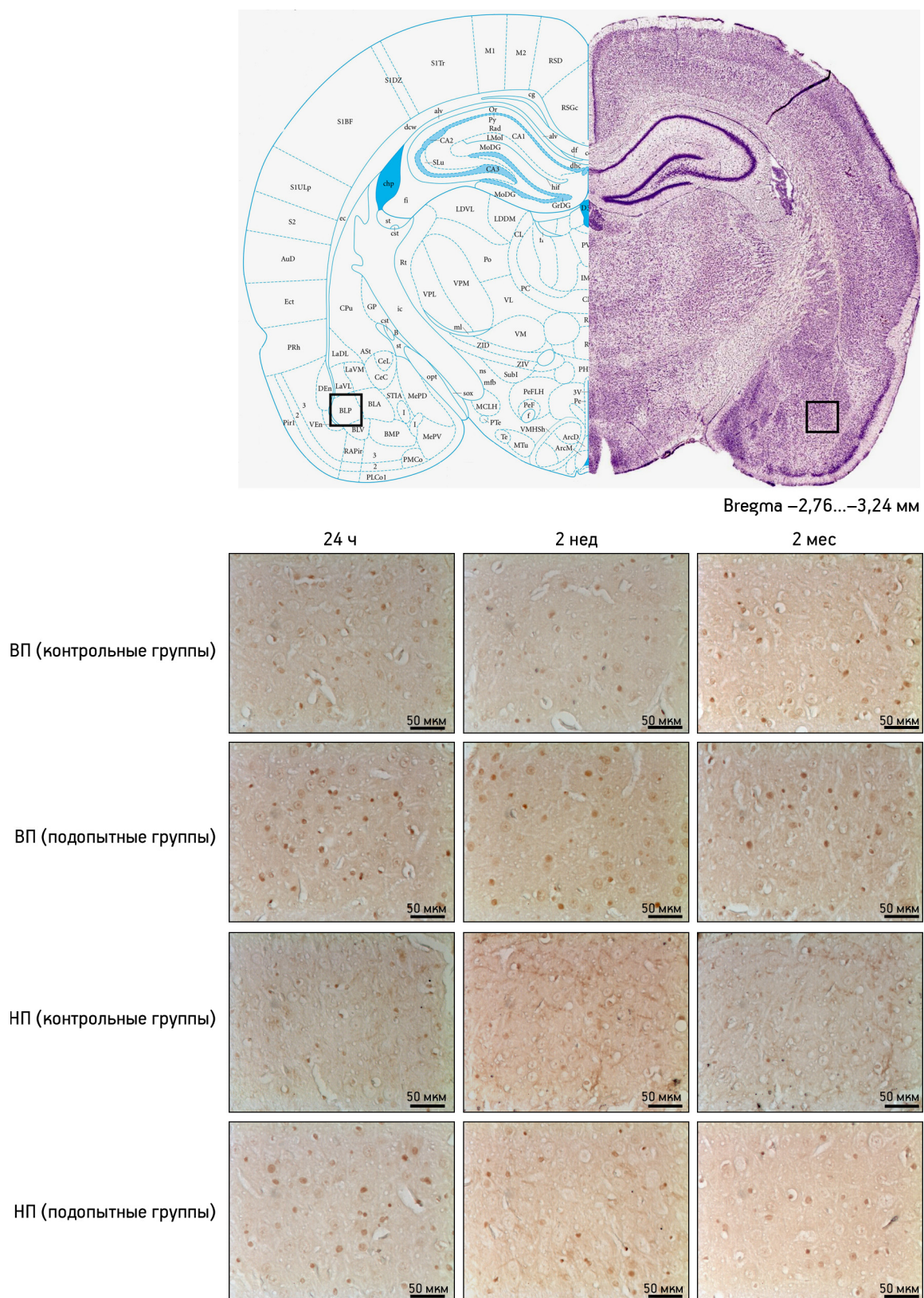


Рис. 3. Изображение среза мозга с обозначением исследуемой области базолатеральной амигдалы (блА) (по Paxinos, Watson, 2007) и микрофотографии, демонстрирующие иммуноположительную реакцию клеток блА к pH3-Ser10 [первичное антитело — p-HistoneH3-Ser10 (rabbit polyclonal antibody, CellSignalingTechnology, Netherlands), вторичное антитело — универсальное биотинилированное из QuickKit (VectorLaboratories, США)]

влиянии ДЭБС на pH3-Ser10 в клетках мПК и блА, зависимом от уровня возбудимости животных исследуемых линий. В мПК у низковозбудимых крыс линии ВП наблюдается долгосрочное (до 2 мес) постстрессорное повышение pH3-Ser10, тогда как у высоковозбудимых крыс линии НП — кратковременное (до 24 ч). При этом у крыс линии НП имеет место долговременное повышение pH3-Ser10 в блА. Эти изменения отражают активируемые стрессом патологические эпигенетические паттерны модификации хроматина, которые могут влиять и на линейную специфику долгосрочных нарушений поведения [1].

Разный характер межлинейных различий в интенсивности базовой иммунореактивности к pH3-Ser10 и особенности ее изменения под влиянием принудительного плавания отмечен в лимбических областях мозга также у чувствительных и устойчивых к стрессу крыс линий RLA и RHA, выведенных на основе отбора по эффективности формирования реакции избегания болевого стимула (электрический ток) в челночной камере [4].

Известно, что именно психологический, но не другие виды стресса (эфирный наркоз, холод) вызывают изменения pH3-Ser10 в зрелых нейронах гиппокампа крыс [9]. Такие стрессорные воздействия, как принудительное плавание (forced swim stress) и стресс новизны (novelty stress), индуцируют ремоделирование хроматина за счет фосфорилирования гистона H3 в клетках зубчатой извилины гиппокампа при участии сигнальных путей, включающих глюкокортикоидные и НМДА-рецепторы, митоген-активируемую протеинкиназу (mitogen-activated protein kinase-MAPK), MAP-киназу, ERK (extracellular signal-regulated kinase), MSK (mitogen and stress-activated kinase) [2, 4]. Поскольку у исследуемых нами линий крыс с контрастной возбудимостью нервной системы ранее были обнаружены особенности в глюкокортикоидной и глутаматной рецепции, можно предположить связь этих систем с выявленными как в данной работе, так и ранее, особенностями паттернов фосфорилирования гистона H3 в клетках разных структур мозга. Для выявления конкретного вклада этих сигнальных путей в патогенез постстрессорных дезадаптивных состояний, зависимых от возбудимости нервной системы, в экспериментальных моделях ПТСР и КР требуются специальные исследования.

Таким образом, фосфорилирование гистона H3 по серину в положении 10 в мПК и блА может являться эпигенетическим звеном патогенеза

постстрессорных расстройств, связанных с возбудимостью нервной системы. При этом известно, что pH3-Ser10 оказывает влияние и на другие эпигенетические модификации и факторы ремоделирования хроматина [8]. Обобщая данные настоящего исследования и сопоставляя их с ранее полученными результатами, можно заключить: спектр, возможно, взаимодействующих долгосрочных постстрессорных эпигенетических изменений включает, наряду с ацетилированием и метилированием гистонов, метилированием ДНК [1], также фосфорилирование гистона H3 (серин 10), изменение которого также имеет структурно-временную специфичность, зависимость от генетически обусловленной возбудимости нервной системы. Следует отметить, что повышение pH3-Ser10 связано с гипервозбудимостью нейронов, например, в моделях эпилепсии, индуцируемой пилокарпином и каинатом [5]. Возможно вследствие экстраординарного повышения возбудимости в условиях ДЭБС происходит преимущественный рост pH3-Ser10 (гиппокамп, амигдала, ретикулярная формация среднего мозга) и у высоковозбудимых крыс с НП и именно в тех областях мозга, где были зафиксированы значения высокой базовой возбудимости. Однако у интактных животных не выявлено положительной корреляции между уровнем возбудимости и степенью фосфорилирования гистона H3.

Заключение. В целом, полученные результаты уточняют понимание генетических и эпигенетических механизмов формирования долговременных стресс-зависимых тревожно-депрессивных патологий (посттравматического и компульсивного расстройств), способствуют выявлению эпигенетических мишеней действия стресса в определенных районах мозга для разработки таргентных терапевтических технологий на основе персонифицированного подхода, учитывающего особенности функционального состояния нервной системы.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий (ГП-14, раздел 65) и частично по гранту РФФИ № 18-34-01024 (приобретение оборудования для содержания и тестирования крыс коллекционных линий и некоторых реактивов для иммуногистохимии).

Вклад авторов:

*Концепция и дизайн исследования: А. И. В.
Сбор и обработка материала: М. Б. П., А. С. Л.,
Д. А.-А. Х.
Статистическая обработка данных: М. Б. П.
Анализ и интерпретация данных: Н. А. Д.
Написание текста: Н. А. Д., М. Б. П., А. И. В.*

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б. и др. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависящих от уровня возбудимости нервной системы // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 3. С. 12–23 [Vaido A. I., Shiryayeva N. V., Pavlova M. B. et al. Selected rat strains HT, LT as a model for the study of dysadaptation states dependent on the level of excitability of the nervous system // *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2018. № 3. P. 12–23. In Russ.]. doi: 10.29296/2618723X-2018-03-02
2. Chakravarty S., Pathak S.S., Maitra S. et al. Epigenetic Regulatory Mechanisms in Stress-Induced Behavior // *Int. Rev. Neurobiol.* 2014. Vol. 115. P. 117–154. doi: 10.1016/B978-0-12-801311-3.00004-4
3. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function // *Cell*. 2007. Vol. 128, Iss. 4. P. 693–705. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.005
4. Morello N., Plicato O., Piludu M.A. et al. Effects of Forced Swimming Stress on ERK and Histone H3 Phosphorylation in Limbic Areas of Roman High- and Low-Avoidance Rats // *PLoS ONE* 2017. Vol. 12, Iss. 1. P. e0170093. doi: 10.1371/journal.pone.0170093
5. Mori T., Wakabayashi T., Ogawa H. et al. Increased histone H3 phosphorylation in neurons in specific brain structures after induction of status epilepticus in mice // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, Iss. 10. P. e77710. doi: 10.1371/journal.pone.0077710
6. Nowak S.J., Corces V.G. Phosphorylation of histone H3 correlates with transcriptionally active loci // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14. P. 3003–3013. doi: 10.1101/gad.848800
7. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates — 6th edition // Academic Press. 2007. P. 456.
8. Prigent C., Dimitrov S. Phosphorylation of serine 10 in histone H3, what for? // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116, Pt 18. P. 3677–3685. doi: 10.1242/jcs.00735
9. Rotllant D., Pastor-Ciurana J., Armario A. Stress-induced brain histone H3 phosphorylation: contribution of the intensity of stressors and length of exposure // *J. Neurochem.* 2013. Vol. 125, Iss. 4. P. 599–609. doi: 10.1111/jnc.12214.

Поступила в редакцию 24.04.2019
Получена после доработки 16.09.2019

EFFECT OF LONG-TERM EMOTIONAL-PAINFUL STRESS ON THE HISTONE H3 PHOSPHORYLATION IN THE MEDIAL PREFRONTAL CORTEX AND BASOLATERAL AMYGDALA OF RATS WITH GENETIC DIFFERENCES IN EXCITABILITY OF THE NERVOUS SYSTEM

N. A. Dyuzhikova, M. B. Pavlova, A. S. Levina,
D. A.-A. Khlebaeva, A. I. Vaido

Objective — to study the effect of the long-term emotional-painful stress on the level of histone H3 phosphorylation at Ser10 (phH3-Ser10) in the medial prefrontal cortex (mPC) and basolateral amygdala (BLA) in the rats of two strains characterized by different excitability of the nervous system in normal conditions and at various intervals (24 hours, 2 weeks, 2 months) after the long-term emotional-painful stress (LEPS).

Material and methods. The immunoreactivity of mPC and BLA cells to phH3-Ser10 was studied using the immunohistochemical method. The objects of investigation were selected rat strains: HT (high threshold, low excitability of the nervous system) and LT (low threshold, high excitability of the nervous system). A long-term (15 days) exposure to emotional-painful stress according to K. Hecht's scheme was used.

Results. Intact rats with low nervous excitability (HT strain — high threshold) demonstrated more high basal level of phH3-Ser10 in BLA cells than rats with high excitability (LT strain — low threshold). No differences in basal level of phH3-Ser10 between two rat strains were found. The exposure to emotional-painful stress caused alterations in the level of phH3-Ser10 in rats from both strains. Increase of phH3-Ser10 level in the mPC was short-term (24h after LEPS) in LT rats and long-term (up to 2 months) in HT rats. The long-term (up to 2 months) increase of phH3-Ser10 level after stress in the BLA was discovered in LT rats only.

Conclusions. Long-term changes in histone H3 phosphorylation, which have structural specificity and depend on genetically determined functional state of rats nervous system, were revealed.

Key words: phosphorylation, H3 histone, stress, excitability, rats

Laboratory of Higher Nervous Activity Genetics, I. P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034