

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.9

Лобанов А.В.¹, Перепеченова Н.А.², Захарова И.А.¹, Лобанова Н.Н.¹, Морозов С.Г.¹

Влияние пренатального и постнатального воздействия антител к белку S100B на формирование поведения мышей в гнездовом и ювенильном периодах развития

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

²Филиал ФГБНУ «Институт биоорганической химии им. академ. М.М. Шемякина и академ. Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, 142290, Московская область, Россия, Пущино, пр. Науки, д. 6

Введение. Моделирование аутоиммунных процессов у самок животных во время беременности используется для воспроизведения различных нарушений развития нервной системы их потомства.

Цель исследования – изучение влияния материнских антител к белку S100B у мышей в пренатальном и постнатальном периодах на формирование поведения потомства в гнездовом и ювенильном периодах развития.

Методика. В исследовании были использованы мыши, которые развивались в условиях воздействия материнских антител к S100B до рождения за счет материнско-фетального переноса или после рождения за счет передачи антител с молоком. Поведение мышей изучали в гнездовом и ювенильном периодах в тестах: Y-образный лабиринт, приподнятая платформа, удерживание за хвост, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт.

Результаты. Характер нарушений поведения животных зависел от сроков воздействия антител к S100B в их онтогенезе. Депрессивный, нетревожный фенотип в гнездовом и ювенильном периодах развития был связан с влиянием антител до рождения. Воздействие антител после рождения вызывало развитие гиперактивности в незнакомой обстановке в под-ростковом возрасте.

Заключение. Наиболее вероятной причиной выявленных поведенческих особенностей является нарушение созревания серотонинергической системы за счет изменения модулирующего действия белка S100B на разных этапах формирования мозга. Полученные результаты имеют значение для понимания особенностей адаптации к условиям окружающей среды в онтогенезе.

Ключевые слова: мыши; антитела к S100B; нарушение развития поведения; депрессивный, нетревожный фенотип; гиперактивность

Для цитирования: Лобанов А.В., Перепеченова Н.А., Захарова И.А., Лобанова Н.Н., Морозов С.Г. Влияние пренатального и постнатального воздействия антител к белку S100B на формирование поведения мышей в гнездовом и ювенильном периодах развития. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 49-60.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.49-60

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Морозов С.Г., Лобанов А.В.; сбор и обработка материала – Лобанов А.В., Перепеченова Н.А., Захарова И.А., Лобанова Н.Н., подготовка иллюстративного материала – Лобанов А.В., Захарова И.А., Лобанова Н.Н., статистическая обработка – Лобанов А.В., Перепеченова Н.А., написания текста – Лобанов А.В., редактирование – Морозов С.Г., Лобанов А.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Лобанов Александр Владимирович, e-mail: lobanov-av@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБНУ «НИИОПП» по теме НИР FGFU-2022-0011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.08.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Lobanov A.V.¹, Perepechenova N.A.², Zakharova I.A.¹, Lobanova N.N.¹, Morozov S.G.¹**Effect of prenatal and postnatal exposure to S100B protein antibodies on the behavior of mice in nesting and juvenile periods of development**¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya St. 8, Moscow, 125315, Russian Federation²Branch of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Prospekt Nauki 6, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russian Federation

Models of autoimmune processes in female animals during pregnancy are used to simulate various neurodevelopmental disorders in their offspring. The aim of this study was to investigate the effect of maternal S100B protein antibodies of mice in the prenatal and postnatal periods on the formation of offspring behavior during the nesting and juvenile periods of development.

Methods. The study used mice that developed under the exposure to maternal S100B antibodies before birth through the maternal-fetal transfer or after birth through the antibody transfer with milk. The behavior of the mice was studied during the nesting and juvenile periods using the tests of Y-shaped maze, elevated platform, tail holding, open field, and elevated cross-maze. Results. The pattern of behavioral disorders depended on the timing of the exposure to S100B antibodies in their ontogenesis. The depressive, non-anxious phenotype in the nesting and juvenile periods of development was associated with prenatal exposure to antibodies. Postnatal exposure to antibodies caused the development of hyperactivity in unfamiliar environments during adolescence.

Conclusion. The most probable cause of the observed behavioral disorders is impaired maturation of the serotonergic system due to changed modulating action of the S100B protein at different stages of brain formation. The results obtained are of great importance for understanding the peculiarities of adaptation to environmental conditions in ontogenesis.

Keywords: mice; antibodies to S100B; disorders of behavioral development; depressive, non-anxiety phenotype; hyperactivity

For citation: Lobanov A.V., Perepechenova N.A., Zakharova I.A., Lobanova N.N., Morozov S.G. Effect of prenatal and postnatal exposure to S100B protein antibodies on the behavior of mice in nesting and juvenile periods of development.

Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2022; 66(4): 49-60. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.49-60

Authors' contributions: the concept and design of the study – Morozov S.G., Lobanov A.V., collection and processing of material – Lobanov A.V., Perepechenova N.A., Zakharova I.A., Lobanova N.N., preparation of illustrative material – Lobanov A.V., Zakharova I.A., Lobanova N.N., statistical processing – Lobanov A.V., Perepechenova N.A., text writing – Lobanov A.V., editing – Morozov S.G., Lobanov A.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: **Aleksandr V. Lobanov**, Senior Researcher, Laboratory of General and Perinatal Neuroimmunopathology, Institute of General Pathology and Pathophysiology, e-mail: lobano-av@yandex.ru

Information about the authors:Lobanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>Perepechenova N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9239-2926>Zakharova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-5648-4214>Lobanova N.N., <https://orcid.org/0000-0001-5860-0453>Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Financing. The work was financially supported by the FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology» on the research topic FGUFU-2022-0011.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Received 03.08.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Введение

S100B относится к семейству кальций-связывающих белков, экспрессируется преимущественно в астроглиальных клетках центральной нервной системы и составляет до 0,5% всех белков мозга [1]. В развивающемся мозге грызунов S100B начинает вырабатываться в клетках предшественниках нейронов и глии

начиная с 7,5 эмбриональных суток (ЭС) [2]. Известно, что белок S100B оказывает нейротрофическое действие в отношении серотонинергических нейронов [3], улучшает формирование отростков нейронов в гиппокампе и коре, защищает нейроны от токсического действия алкоголя в пренатальном периоде [3]. S100B опосредует модулирующее действие серотонина (5-НТ) на формирование и поддержание синаптической пластично-

сти [4]. Изменение активности 5-НТ в чувствительные периоды развития нервной системы влияет на формирование функций мозга [5] и может быть связано с нарушением метаболизма S100B [6].

Снижение уровня внеклеточного S100B за счет использования антител к белку S100B (АТ к S100B) является одним из способов изменений эффектов белка. Возможно как экзогенное введение антител (АТ) животным [7], так и стимулирование выработки собственных аутоантител [8]. До рождения у грызунов активное проникновение АТ в мозг происходит с 12 по 15,5 ЭС [9]. Ограничение переноса связано с формированием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [9]. После рождения перенос АТ от матери детенышам происходит с молоком [10]. АТ к белку S100B в крови потомства иммунизированных мышей находятся на высоком уровне не менее 35 сут. после рождения [11]. Проникновение АТ в мозг после барьерогенеза составляет 0,1-0,2 % от концентрации в циркулирующей в крови [12], зависит от уровня АТ в крови и, как мы предполагаем, увеличивается при моделировании аутоиммунного ответа.

В предыдущем исследовании на мышах нами было показано, что у потомства иммунизированных S100B мышей формировался фенотип сниженного чувства страха и тревожности в гнездовом периоде [12]. Такой фенотип мог формироваться как за счет материнско-фетального переноса АТ к S100B в пренатальном периоде, так и в результате передачи АТ через молоко в постнатальном периоде. Нами было сделано предположение, что эффекты АТ к S100B на формирование поведения у животных зависят от периода воздействия АТ на развивающийся мозг. Вызванные дефицитом S100B нарушения поведенческих фенотипов в детском возрасте, могут также сохраняться в подростковом периоде.

Цель исследования – изучение влияния материнских АТ к S100B у мышей в пренатальном и постнатальном периодах на формирование поведения в гнездовом и ювенильном периодах развития.

Методика

В исследовании были использованы свободные от специфических патогенов половозрелые самки и самцы мышей ICR, полученные из питомника лабораторных животных ФИБХ РАН, Пушкино. Работы на животных проводили в лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН, в соответствии с регламентом декларации ЕС от 22 сентября 2010 г. об использовании лабораторных животных в научных целях. Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом института.

Было сформировано 4 группы мышей: «Контроль»; воздействие АТ к S100B после рождения – группа «Выкармливание S100B»; воздействие АТ к S100B до рождения – группа «Вынашивание S100B» и группа «S100B» – воздействие АТ к S100B до и после рождения). Распределение животных по группам в эксперименте и протоколы иммунизации представлены в **таблице 1**.

Иммунизация. Для получения аутоиммунного ответа к белку S100B самок мышей четырехкратно иммунизировали. 1-ю иммунизацию проводили с использованием полного адьюванта Фрейнда, 2-, 3- и 4-ю – с использованием неполного адьюванта Фрейнда. Возраст мышей при 1-й иммунизации 8 нед. Интервал между первыми тремя иммунизациями составлял 10 сут, между 3-й и 4-й – 1 мес. Ложную иммунизацию проводили по аналогичной схеме. На следующие сутки после 4-й иммунизации животных ссаживали. До ссадки допускались животные с титром АТ не менее 1:3200 после 3-й иммунизации. Суспензия для подкожного введения готовилась (на одно животное) из расчета 10 мкг белка S100B (Sigma, США), 150 мкл физиологического раствора и 150 мкл адьюванта Фрейнда (Sigma, США). Суспензию для ложной иммунизации готовили из физиологического раствора и адьюванта Фрейнда без добавления белка.

Получение и тестирование потомства. Самок группы «Выкармливание S100B» и группы «S100B» иммунизировали белком S100B. Самок группы «Контроль» и «Вынашивание S100B» подвергали ложной иммунизации. Затем животных всех групп ссаживали с самцами для получения потомства. Ссадку проводили на следующие сутки после 4-й иммунизации.

Потомство, полученное от самок контрольной группы и группы «S100B» оставляли в домашней клетке. Потомство группы «Вынашивание S100B» и «Выкармливание S100B» на следующие сутки после рождения меняли местами. Таким образом, в группе «Вынашивание S100B» самка с ложной иммунизацией выкармливала детенышей, рожденных от иммунизированной самки. В группе «Выкармливание S100B» иммунизированная S100B самка выкармливала детенышей, рожденных от ложноиммунизированной самки (**табл. 1**).

Полученное потомство исследовали в гнездовом периоде с 1-х по 21-е постнатальные сутки (ПС). Исследование пометов начинали на следующие сутки после рождения (1 ПС). Определяли пол мышей и наносили цветные метки нетоксичным маркером, которые возобновляли ежедневно. Тест спуска животных с приподнятой платформы в чистую клетку или клетку

с домашними опилками проводили с 10-х по 18-е ПС. Мышей сначала тестировали на спуск в чистую, а затем домашнюю клетку. Животное помещали в центр приподнятой платформы (куб 10x10x10) и наблюдали в течение 120 с. Определяли способность спуска с приподнятой платформы. Тестирование в Y-лабиринте (размер рукава 6x6 см) проводили с 9-х по 14-е ПС (до момента открытия глаз). В одном рукаве находились опилки из домашней клетки, два другие отсека были пустыми. Тест состоял из трех подходов по 30 с, интервал между попытками – 60 с. При 2-м и 3-м проходе расположение отсека с «домашними» опилками меняли на противоположное относительно предыдущего тестирования и оценивали способность животного найти отсек с «домашними» опилками. Если животное не находило домашний отсек, а попадало в чистый, засчитывалась ошибка. Определяли время захода в каждый из рукавов лабиринта.

В возрасте 5-6 нед (ювенильный период у грызунов), поведение животных изучали в открытом поле (ОП), приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ),

тесте «удерживания за хвост». Исследования в каждом тесте проводили в отдельный день. Порядок тестирования был одинаковым для всех животных.

Тест ОП проводили с использованием многофункциональной системы исследования поведения (TSE MultiConditioning, Германия). Размер квадратной арены ОП составлял 40 x 40 см, тестирование проводили при освещении 500 лк, тест длился 10 мин и начинался в центре площадки. В ОП определяли общую дистанцию, дистанцию в центре, время в центре и на периферии, число заходов в центр, среднюю скорость передвижения, число стоек. Тест ПКЛ проводили в приподнятом на 50 см лабиринте из серого пластика с рукавами 30 x 6 см. Продолжительность теста составляла 5 мин при интенсивности освещения 200 лк; в начале тестирования животное помещали в центральную часть мордой в сторону открытого отсека. В тесте оценивали время пребывания в открытых, закрытых рукавах и на центральной площадке, число заходов в открытые и закрытые рукава. В тесте «удерживания за хвост» животных поднимали за хвост над горизон-

Таблица 1/ Table 1

Распределение животных по группам и протоколы иммунизации

Distribution of animals by groups and immunization protocols

Группы Group	Иммунизация/ложная иммунизация Immunization / false immunization	Перемещение потомства после рождения / Moving the offspring after birth	Число самок в эксперименте / Number of females in the experiment
Контроль Control	150 мкл физраствора + 150 мкл адьюванта Фрейнда* 150 µl saline solution + 150 µl Freund's adjuvant*	Свое потомство (нет воздействия АТ-S100B) Your offspring (no AT-S100B exposure)	5 + 3 ^β
Выкармливание S100B Feeding S100B	10 мкг белка S100B + 150 мкл физраствора + 150 мкл адьюванта Фрейнда* 10 µg S100B protein + 150 µl saline + 150 µl Freund's adjuvant*	Потомство от ложно-иммунизированной самки (воздействие АТ к S100B после рождения) Offspring from a falsely immunized female (exposure to AT to S100B after birth)	5
Вынашивание S100B α Carrying S100B α	150 мкл физраствора + 150 мкл адьюванта Фрейнда* 150 µl saline solution + 150 µl Freund's adjuvant*	Потомство от иммунизированной самки (воздействие АТ к S100B до рождения) Offspring from an immunized female (exposure to AT to S100B before birth)	4
S100B	10 мкг белка S100B + 150 мкл физраствора + 150 мкл адьюванта Фрейнда* 10 µg S100B protein + 150 µl saline + 150 µl Freund's adjuvant*	Свое потомство (воздействие АТ к S100B до и после рождения) Their offspring (exposure to AT to S100B before and after birth)	4 + 3 ^β

Примечание. * – было проведено 4 иммунизации, 1-я иммунизация проводилась с использованием полного адьюванта Фрейнда, 2-я, 3-я и 4-я – с использованием неполного адьюванта Фрейнда, α – ложная иммунизация; β – животные для исследования содержания белка S100B в крови и молоке.

Note. * – four immunizations were carried out, the first immunization was carried out using complete Freund's adjuvant, the second, third and fourth using incomplete Freund's adjuvant, α – sham immunization; β – additional animals for the study of the S100B protein content in blood and milk.

тальной поверхностью на высоту 30 см и удерживали в течение 60 с. Оценивали число и продолжительность смыкания конечностей за время теста.

ИФА исследования. Антитела к белку S100B определяли в крови животных всех групп через 10 сут после 3-й иммунизации (или ложной иммунизации). Образцы крови забирали из орбитального синуса для получения сыворотки. Антитела в сыворотке крови определяли стандартным твердофазным методом ИФА [13].

Дополнительно в контрольной группе и группе «S100B» у 3 животных каждой из этих групп на 9-е сут после родов собирали молоко и брали образцы крови. Образцы сыворотки крови и молока анализировали на количество белка S100B методом ИФА с использованием коммерческого набора «Mouse soluble Protein-100B (S-100B) ELISA Kit» 11 птCSB-EL020643MO (Cusabio Biotech Co., Ltd, США). Анализ проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка данных. Для результатов, которые оценивались бинарно, вычисляли средние значения для группы в процентах и определяли модифицированный доверительный интервал. Для численных данных рассчитывали средние значения и стандартные ошибки среднего. Бинарные данные сравнивали по Фишеру с определением критерия χ^2 , численные – методом ANOVA, ANOVA2 тест Дункана или Kruskal-Wallis ANOVA тест (программа Statistica 7.1 (StatSoft, США)).

Исследование было проведено с использованием оборудования ЦКП «Прикладная Генетика» МФТИ. (Соглашение № 075-15-2021-684).

Результаты

Влияние иммунизации мышшей на формирование поведения их потомства в гнездовом периоде. При тестировании спуска мышшей с приподнятой платформы в клетку с домашними опилками или чистую клетку изучалась способность животных избегать ограниченное обрывами пространство и спускаться вниз, преодолевая страх высоты. В контрольной группе в первые дни тестирования (10-е – 12-е ПС) большинство животных спускалось с платформы в домашнюю клетку, затем, на 13-е ПС наблюдалось снижение числа животных, способных спуститься, восстановление этой способности отмечалось на 15-е – 16-е ПС. Для контрольной группы различия в изучаемой способности были определены между 11-ми и 13-ми ПС ($\chi^2=12,54$; $p=0,0004$), 13-ми и 16-ми ПС ($\chi^2=10,73$; $p=0,0011$) (рис. 1, А). У мышшей экспериментальных групп наблюдалось постепенное увеличение числа спускающихся

животных с 10-х по 15-е ПС без периода снижения способности. Сравнительный анализ выявил значительно меньшее число спусков в «домашние опилки» относительно контрольной группы в группе «S100B» на 10-е, 11-е, 13-е, 14-е ПС и группе «Вынашивание S100B» – на 11-е, 13-е, 14-е ПС. У животных группы «Выкармливание S100B» значимых отличий от контрольной группы не выявлено. На 14-е ПС животные группы «Выкармливание S100B» реже спускались с платформы, чем животные групп «S100B» и «Вынашивание S100B» (рис. 1, А).

Динамика формирования спуска с приподнятой платформы в чистую клетку у животных контрольной группы и группы «Выкармливание S100B» характеризовалась этапом снижения способности спускаться с последующим этапом восстановления. На 14-е ПС животные контрольной группы значительно меньше спускались в чистую клетку, чем на 10-е ПС ($\chi^2=10,58$; $p=0,001$) и на 16-е ПС ($\chi^2=12,01$; $p=0,0005$) (рис. 1, Б). Мыши группы «Выкармливание S100B» на 13-е ПС реже спускались с платформы чем на 10-е ПС ($\chi^2=9,82$; $p=0,0017$), на 14-е ПС число спусков значительно увеличилось в сравнении с 13-ми ПС ($\chi^2=5,35$; $p=0,02$). У животных групп «Вынашивание S100B» и «S100B» значимого снижения способности к спуску в течение периода тестирования не обнаружено. Межгрупповое сравнение показало, что животные группы «S100B» значительно чаще спускались в чистую клетку в сравнении с контролем на 13-е – 17-е ПС и группой «Выкармливание S100B» на 13-е ПС (рис. 1, Б). Мыши группы «Вынашивание S100B» чаще спускались в чистую клетку в сравнении с животными контрольной группы на 13–15-е ПС и группой «Выкармливание S100B» на 13–14 ПС (рис. 1, Б). У мышшей группы «Выкармливание S100B» значимых различий в тестах спуска в домашнюю и чистую клетки в сравнении с контрольной группой не было.

Результаты этого теста показали, что пренатальное воздействие АТ нарушало формирование «поведения страха» в детском возрасте. У мышшей контрольной группы усиление «страха перед обрывом» на приподнятой платформе возникало на 13-е – 15-е ПС, что соответствовало норме [14]. У мышшей, которые подвергались воздействию АТ к S100B до рождения, «страх перед обрывом» не формировался, и животные продолжали преодолевать его и спускаться с платформы в «домашнюю» или «чистую» клетки. Снижение страха не исключало повышенной исследовательской активности, связанной со стремлением изучать неизвестную область внизу под обрывом.

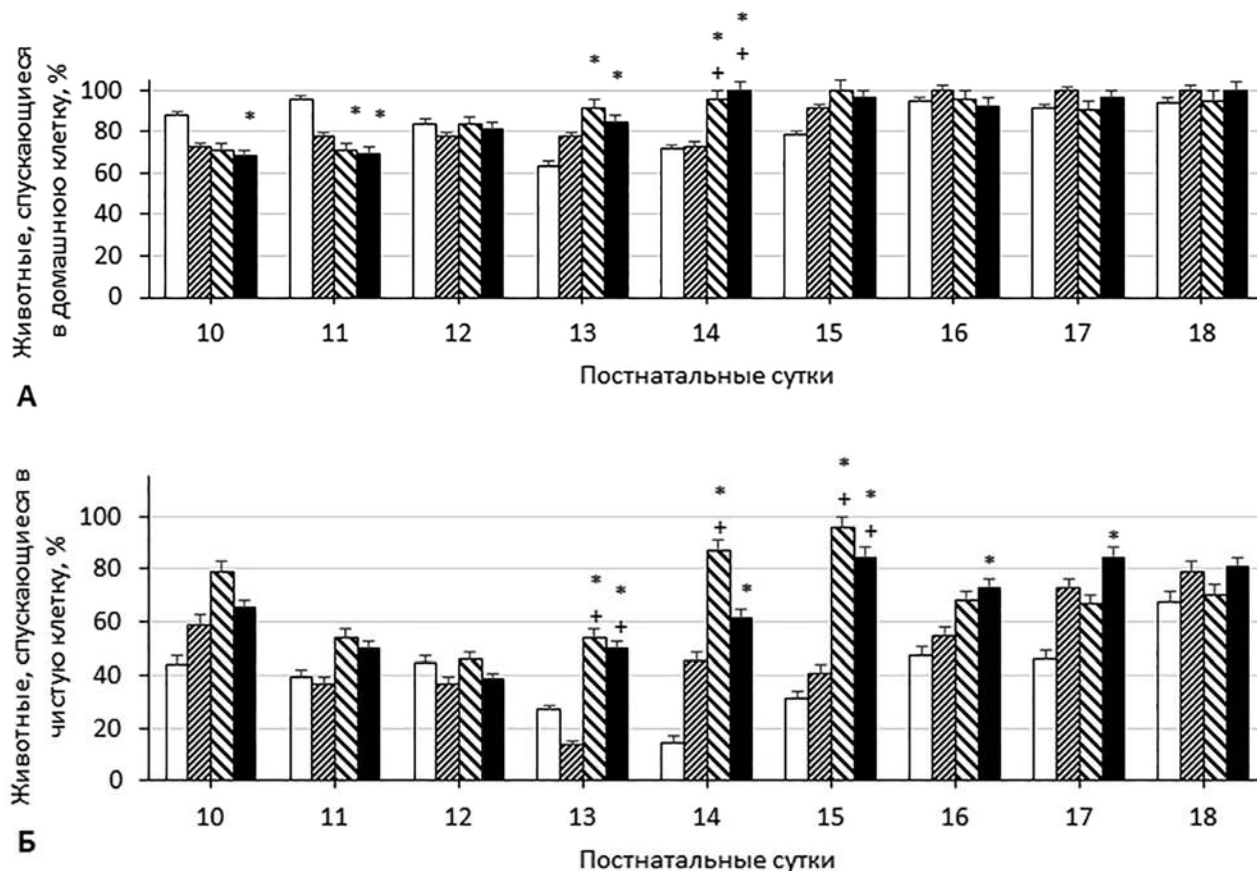


Рис. 1. Спуск мышей с приподнятой платформы в домашнюю (А) и чистую (Б) клетки.

Число спускающихся животных (в % ± доверительный интервал); n – количество животных в группе; * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы; + – $p < 0,05$ относительно группы «Выкармливание S100B» (по Фишеру, критерий χ^2).

Fig. 1. Descending mice from an elevated platform into a home cage (A) and a clean cage (B).

Data are presented as percentage of descending animals ± confidence interval; n is the number of animals in the group; * – $p < 0.05$ relative to the control group; + – $p < 0.05$ relative to the group “S100B Feeding” (according to Fisher, χ^2 criterion).

В Y-образном лабиринте изучалась пространственная ориентация мышей, функционирование у них рабочей памяти, исследовательская активность на 13-е -14-е ПС. При первом помещении в лабиринт животные ориентировались и выбирали направление движения преимущественно в отсек с «домашним запахом». Ошибочный выбор чистого отсека перед заходом в домашний рукав указывал на сложности в пространственной ориентации или стремлении исследовать незнакомые (без домашнего запаха) области в лабиринте. У большинства животных во всех группах способность ориентироваться в лабиринте была сформирована на 13-е ПС. На 14-е ПС при первом помещении в лабиринт животные группы «S100B» значимо хуже находили домашний отсек в сравнении с контролем. Количество животных, со-

вершающих ошибки в лабиринте на 14-е ПС, было значимо больше у мышей группы «Вынашивание S100B» и «S100B» в сравнении с контролем (табл. 2).

При 2-м и 3-м помещении мышей в Y-образный лабиринт после смены стороны размещения «домашних опилок» на противоположную, изучалась способность мышей ориентироваться в пространстве с участием рабочей памяти, а также исследовательская активность. Оценивали безошибочный выбор домашнего отсека или ошибку выбора. Ошибка выбора указывала на ориентацию по памяти в направлении расположения «домашних опилок» при предыдущем тестировании (чистого отсека в момент исследования). Исследовательскую активность оценивали по посещению животными чистого отсека после захода в до-

машин. Представлены результаты тестирования мышей при 3-м помещении в лабиринт. Анализировалось поведение только тех животных, которые были обучены находить домашний отсек при предыдущем посещении лабиринта. Статистически значимых различий в выборе домашнего отсека и выборе чистого отсека (ориентация по памяти) между животными всех групп на 13-е–14-е ПС не выявлено. Животные группы «S100B» за период тестирования после посещения домашнего отсека чаще заходили в чистый отсек в сравнении с контрольными (табл. 2).

Исследованием незнакомой области при 1-м помещении в Y-образный лабиринт, а также посещение чистого рукава после захода в домашний рукав при 3-м помещении в лабиринт являлись показателями повышенной исследовательской активности. Наибольшую исследовательскую активность при 1-м и 3-м посещениях лабиринта проявляли мыши с сочетанным воздействием АТ к S100B до и после рождения. У мышей

только с пренатальным влиянием АТ повышенная исследовательская активность возникала при 1-м посещении лабиринта (табл. 2).

Влияние иммунизации мышей на формирование поведения в ювенильном периоде. Результаты тестирования мышей в возрасте 5–6 нед (ювенильный период) представлены только для самцов из-за формирования полового диморфизма в поведении в этом возрасте.

Поведение мышей в ОП оценивали двумя методами: поминутно (в работе приведены результаты для 1-, 5- и 10-й минутами) и целиком за весь период тестирования в течение 10 мин. Исследование поведения животных сразу после помещения в ОП позволяло оценить реакцию животных на новую анксиогенную обстановку. В 1-ю мин исследования мыши группы «Выкармливание S100B» реагировали на новую обстановку повышенной двигательной активностью (рис. 2, А-В). За 1-ю мин эти животные проходили большую общую дистанцию и большую дистанцию в центре поля при бо-

Таблица 2/Table 2

Поведение мышей в Y-образном лабиринте в гнездовом периоде
Behavior of mice in a Y-maze in the nesting period

Группа Group	1-й проход в Y-лабиринте Pass 1 in the Y-maze		3-й проход в Y-лабиринте, только обученные животные Pass 3 in the Y-maze, only trained animals		
	Выбор домашнего отсека, % Choice of home compartment, %	Ошибка выбора домашнего отсека, % Error in selecting the home compartment, %	Выбор домашнего отсека, % Choice of home compartment, %	Ошибка выбора домашнего отсека, % Error in selecting the home compartment, %	Выбор чистого отсека после домашнего, % Choice of clean compartment after home, %
13-е ПС (13 postnatal day)					
Контроль	75±16	18±14	59±21	32±19	4±4
Выкармливание S100B / Feeding S100B	81±17	19±17	62±21	19±17	5±5
Вынашивание S100B / Carrying S100B α	71±18	17±15	70±19	26±18	9±9
S100B	73±17	23±16	75±17	21±16	19±17
14-е ПС (14 postnatal day)					
Контроль Control	91±9	7±7	61±15	37±15	2±2
Выкармливание S100B / Feeding S100B	87±27	10±10	75±25	25±25	0±0
Вынашивание S100B / Carrying S100B α	71±24	29±24 *	79±21	20±20	14±14
S100B	53±24 *	41±23 *	81±19	19±19	25±21 *

Примечание. Данные представлены в процентах ± доверительный интервал; * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий Chi2).

Note. The data are presented as a percentage ± confidence interval; * – $p < 0.05$ relative to the control group (according to Fischer, Chi2 criterion).

лее высокой средней скорости в сравнении с животными контрольной группы, группами «Вынашивание S100B» и «S100B», а также собственными показателями на 5-й и 10-й мин. Вертикальная активность у мышей всех групп в 1-ю мин в ОП была ниже, чем в последующие периоды. Межгрупповых различий в вертикальной активности мышей не выявлено (рис. 2, Г).

Результаты тестирования мышей в ОП в течение 10 мин представлены в таблице 3. У самцов мышей, рожденных от иммунизированных самок (группа «Вынашивание S100B» и группа «S100B»), отмечено увеличение общей дистанции передвижения на площадке и более активное поведение в центральном квадрате в сравнении с контролем. Выявленное уве-

личение продолжительности пребывания, частоты посещения и большей дистанции в центре ОП являлись признаками снижения тревожности и усиления поведения, связанного с риском [15]. Увеличение общей дистанции было связано с повышенной исследовательской активностью [16]. Различий в количестве стоек на периферии между экспериментальными и контрольной группами не было. При этом мыши групп «Вынашивание S100B» и «S100B» проявляли большую исследовательскую активность, которая характеризовалась увеличением числа стоек, в сравнении с поведением животные группы «Выкармливание S100B». У мышей группы «Выкармливание S100B» по всем исследуемым параметрам поведения значимых различий с животны-

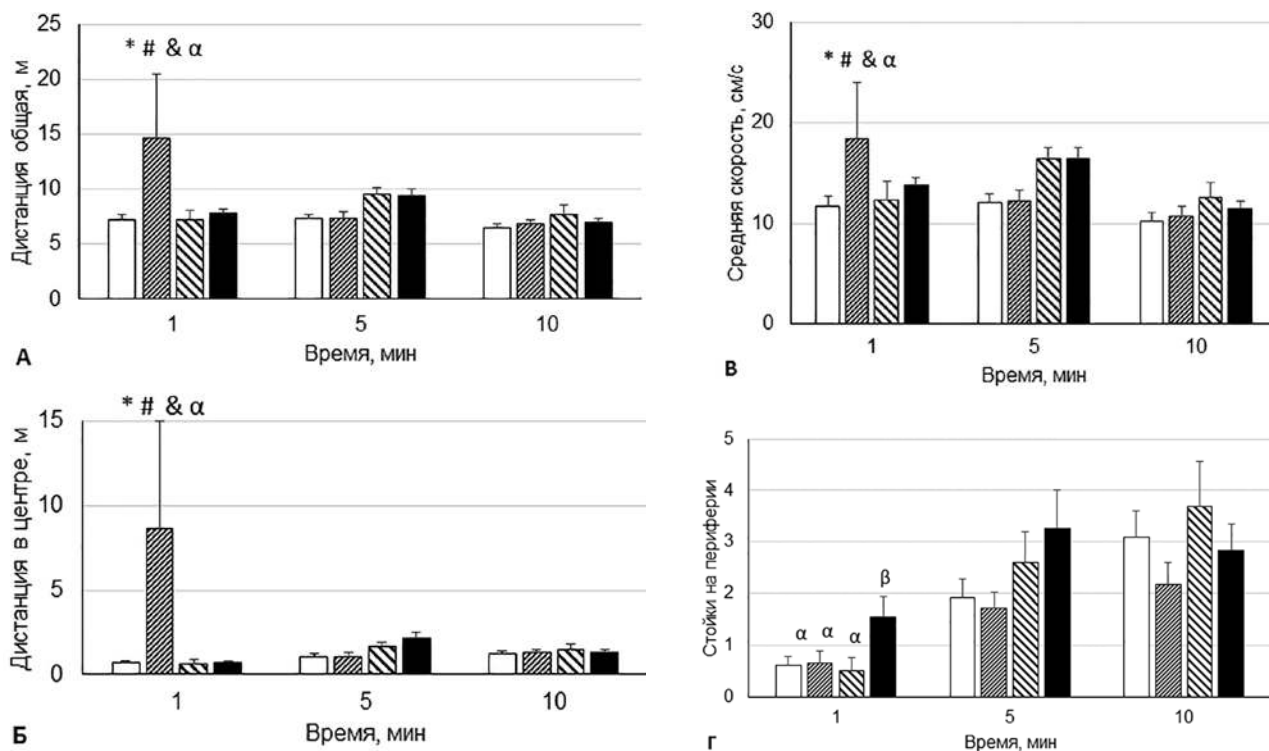


Рис. 2. Поведение самцов мышей в возрасте 5 нед в ОП за 1-, 5- и 10-ю минуты.

А – Общая дистанция в ОП, Б – дистанция в центре, В – средняя скорость передвижения в ОП, Г – стойки на периферии. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего; n – количество животных в группе; * – $p < 0,05$ относительно значений в контрольной группе за 1-ю мин, # – $p < 0,05$ относительно значений группы «Вынашивание S100B» за 1-ю мин, & – $p < 0,05$ относительно значений группы «S100B» за 1-ю мин, α – $p < 0,05$ относительно собственных значений за 5-ю и 10-ю мин, β – $p < 0,05$ относительно собственных значений за 5-ю мин (ANOVA-2, Duncan’s test).

Fig. 2. Behavior of male mice at the age of 5 weeks in OF for the 1-st, 5-th, 10-th minutes.

(A) is the total distance in the OF, (B) is the distance in the center, (B) is the average speed of movement in the OF, (Г) is the rears on the periphery. The data is presented as an arithmetic mean ± standard error of the mean; n is the number of animals in the group; * – $p < 0.05$ relative to the values in the control group for the first minute, # – $p < 0.05$ relative to the values of the group “Bearing S100B” for the first minute, & – $P < 0.05$ relative to the values of the group “S100B” for the first minute, α – $p < 0.05$ relative to the eigenvalues for the fifth and tenth minutes, β – $p < 0.05$ relative to the eigenvalues for the fifth minute (ANOVA-2, Duncan’s test).

ми контрольной группы не было. В сравнении с животными групп «Вынашивание S100B» и «S100B» мыши группы «Выкармливание S100B» реже посещали и меньше времени находились в центральном квадрате.

Исследование поведения животных в тесте подвешивания за хвост в подростковом возрасте показало, что мыши групп «Вынашивание S100B» и «S100B» меньше времени боролись, пытаясь избежать опасного положения. Время смыкания задних конечностей у животных этих групп было продолжительнее, чем у животных контрольной группы и группы «Выкармливание S100B» (табл. 4). Такое увеличение периода иммобилизации считается показателем отчаяния [17].

В тесте ПКЛ животные групп «Вынашивание S100B» и «S100B» больше времени проводили в открытых рукавах и в центральной части лабиринта в сравнении с контролем и группой «Выкармливание S100B» (табл. 5). Увеличение времени в открытых рукавах является показателем меньшей тревожности, а нахождение в центральной части лабиринта указывает на сложности в принятии решения по выбору направления исследования лабиринта [18].

Влияние иммунизации мышей на содержание белка S100B в крови и молоке. Концентрация белка S100B в молоке иммунизированных животных была значительно ниже, чем в молоке самок контрольной группы. Межгрупповых различий по содержанию белка S100B в крови не обнаружено. У одной из трех самок контрольной группы содержание белка в сыворотке крови составляло 1,5 пг/мл. В крови иммунизированных самок белок S100B выявлен не был (табл. 6).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования позволили выявить различия пренатального и постнатального воздействия материнских антител к белку S100B на развитие и поведение потомства в гнездовом и подростковом периодах.

Иммунизация самок мышей белком S100B вызвала значительное увеличение уровня АТ к этому белку в крови животных через 10 сут после введения антигена. Садка животных проводилась на следующий день после последней иммунизации, поэтому наиболее выраженный иммунный ответ совпадал с периодом

Таблица 3/Table 3

Поведение в открытом поле у самцов мышей в возрасте 5 недель за 10 мин теста

Behavior in the open field for 10 minutes of the test in male mice at the age of 5 weeks

Параметры тестирования поведения Behavior testing parameters	Группы / Group			
	Контроль / Control	Выкармливание S100B / Feeding S100B	Вынашивание S100B / Carrying S100B ^α	S100B
	n=24	n=15	n=11	n=10
Общая дистанция, м Total distance, m	72,7±2,7	76,4±3,9	85,0±2,7 *	84,0±3,1 *
Дистанция в центре, м Distance in center, m	10,6±1,0	11,4±1,1	14,6±0,7 *	14,1±0,7 *
Заходы в центр Entries in the center	45,7±3,6	49,7±6,4	70,2±4,9 * +	61,2±3,0 * +
Время в центре, с Time in the center, s	30,4±2,8	30,4±10,1	44,9±5,4 * +	51,2±4,4 * +
Средняя скорость на всей площадке, см/с Average speed over the whole site, cm/s	0,11±0,01	0,11±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01
Число стоек на периферии Number of racks in the periphery	20,3±2,9	17,4±2,3	29,4±3,8 +	30,7,0±7,5 +

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка; пол тестируемых животных – самцы, n – количество животных в группе; * – p<0,05 относительно контрольной группы; + – p<0,05 относительно группы «Выкармливание S100B», & – p<0,05 относительно группы «S100B» (ANOVA-2, Duncan's test).

Note. The data are presented as arithmetic mean ± standard error of the mean; the sex of the tested animals is male, n is the number of animals in the group; * – p<0.05 relative to the control group; + – p<0.05 relative to the "Feeding S100B" group, & – p<0.05 relative to the "S100B" group (ANOVA-2, Duncan's test).

активного материнско-фетального переноса АТ на 12-15,5 ЭС и периодом формирования нервной системы детенышей [10]. Дефицит S100B в молоке являлся показателем действия АТ к S100B у иммунизированных самок после родов. Передача АТ к S100B потомству с молоком рассматривается как основной фактор, который приводил к дефициту S100B у детенышей после рождения. Снижение белка S100B в молоке мышей могло оказывать дополнительное действие на созревание мозга их потомства. Предполагается, что у людей белок S100B в материнском молоке может оказывать нейротрофическое действие и важен для созревания мозга ребенка [19].

Основная гипотеза эффектов иммунизации АТ к S100B на формирование поведения мышей связана с нарушениями в развитии 5-НТ системы мозга, вызванной изменением модулирующего действия S100B [4].

Причинами нарушения формирования страха у мышей при спуске с приподнятой платформы могли быть отставание в созревании адренокортикального ответа, развитие которого связано с функционированием 5-НТ системы [20] и недоразвитие лимбо-кортикальные связей (цепей тревожности) [21], обеспечивающих 5-НТ передачу между префронтальной корой, гиппокампом, миндалиной, энториальной корой и, как следствие, нарушением обработки анксиогенных стимулов. Известно, что в норме у грызунов эти связи, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система начинают функционировать в возрасте 2 нед [14]. Нарушение взаимодействия между миндалиной, латеральной энториальной корой и вентральным гиппокампом у гетерозиготных нокаутов Ah1 вызывало снижение тревожности и страха в ОП, ПКЛ [22]. Напротив, гиперсвязность в лобно-лимби-

Таблица 5/Table 5

Поведение самцов мышей в возрасте 5 недель в приподнятом крестообразном лабиринте

Behavior of male mice at the age of 5 weeks in the elevated plus maze

Параметры поведения	Группы Group			
	Контроль, Control	Выкармливание S100B Feeding S100B	Вынашивание S100B Carrying S100B ^α	S100B, самцы
	n=36	n=15	n=17	n=25
Время в центре, с, Time in center, c	85,4±8,0	98,9±11,4	128±8 *+	115±7 *+
Время в открытом рукаве, с Time in an open sleeve, c	61,2±4,1	64,0±8,1	94,2±6,8 *+	93,8±8,1 *+

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка ; пол тестируемых животных – самцы, n – количество животных в группе; * – p<0,05 относительно контрольной группы; + – p<0,05 относительно группы «Выкармливание S100B» (ANOVA, Duncan’s test).

Note. The data are presented as arithmetic mean ± standard error of the mean; the sex of the tested animals is male, n is the number of animals in the group; * – p<0.05 relative to the control group; + – p<0.05 relative to the “Feeding S100B” group (ANOVA, Duncan’s test).

Таблица 6/Table 6

Концентрация белка S100B в крови и молоке самок на 9-е сутки после рождения потомства

The concentration of S100B protein in the blood and milk of females on the 9th day offspring birth

Группа Group	Концентрация S100B пг/мл S100B concentration pg/ml	
	Кровь / Blood	Молоко / Milk
Контрольная, n=3 Control, n=3	0,5±0,5	235±43,3
S100B, n=3	0±0	13,3±13,3 *

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего; n – количество животных в группе; * – p<0,05 относительно контрольной группы (Kruskal-Wallis ANOVA тест).

Note. The data are presented as arithmetic mean ± standard error of the mean; n is the number of animals in the group; * – p<0.05 relative to the control group (Kruskal-Wallis ANOVA test).

ческих цепях являлась причиной повышенной тревожности у мышей [23].

Исследование животных в тесте удерживания за хвост в подростковом возрасте выявило депрессивное поведение у мышей, связанное с воздействием АТ к S100B до рождения. Одной из причин такого депрессивного поведения могло быть снижение активности серотонинергической системы [24]. Известно, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые препятствуют выведению 5-НТ из синаптической щели, используются как препараты первой линии при лечении депрессии. Эффективность такой терапии зависит от уровня экспрессии ауторецептора 5-НТ1А [25] и связана с влиянием S100B [26]. Предполагается, что увеличение экспрессии S100B при использовании СИОЗС стимулирует восстановление нейропластической функции серотонинергической системы и улучшает поведение при депрессии [26].

В подростковом возрасте мыши с пренатальным воздействием АТ к S100B, которые ранее показывали сниженный страх и большую исследовательскую активность, сохраняли анксиолитический фенотип при тестировании в ОП и ПКЛ. Взаимосвязь уровня тревожности, исследовательского поведения, избытка белка S100B и нарушения формирования 5-НТ иннервации была показана в исследованиях на трансгенных животных [27]. Повышение экспрессии 5-НТ у грызунов вызывало поведение, связанное с тревогой в ПКЛ в различные периоды онтогенеза. И наоборот, гипофункция 5-НТ системы в вентральном гиппокампе в раннем периоде развития приводило к снижению поведения, связанного с тревогой [28].

Обобщающий анализ влияния активности 5-НТ системы, включая рецепторы 5-НТ1А на тревожность и депрессию в различных экспериментальных моделях (нокауты, супрессия, сверхэкспрессия, мутация генов 5-НТ системы) был проведен Альбертом с коллегами [29]. Авторами была создана модель, которая постулирует, что поведенческий фенотип изменяется по мере увеличения активности 5-НТ от нулевого (депрессивный/агрессивный, нетревожный) до низкого (тревожный/депрессивный) и высокого (тревожный, недепрессивный). В нашем исследовании пренатальное воздействие АТ к S100B вызывало формирование депрессивного, нетревожного фенотипа, что согласуется с поведением нокаутных по 5-НТ животных в представленной модели.

Исследование поведения животных сразу после помещения в ОП позволило оценить реакцию животных на новую анксиогенную обстановку. У животных с постнатальным воздействием АТ наблюдалось гипе-

рактивное поведение в первую минуту в ОП. Нормальное исследовательское поведение и поведение оценки риска у этих животных было нарушено и заменялось высокоскоростным перемещением по всей площадке, включая центральный квадрат. Взаимосвязь между возникновением гиперактивного расстройства и снижением уровня S100B у детей была установлена в клинических исследованиях [30]. Изучение причин возникновения гиперактивного расстройства показали, что наряду с норадреналином и дофамином в механизм нарушения вовлечен также 5-НТ [31]. Недостаток 5-НТ в период развития нервной системы вызывает структурные и функциональные реорганизации таламокортикальных афферентов и внутрикорковых связей и связан с гиперактивными нарушениями поведения [32].

Результаты проведенного исследования дополнили данные о роли белка S100B в развитии функций нервной системы в онтогенезе животных. Экспериментальное моделирование дефицита S100B у мышей за счет воздействия материнских АТ вызывало нарушения в формировании поведения животных, характер которых зависел от сроков воздействия АТ. Депрессивный, нетревожный фенотип в гнездовом и ювенильном периодах развития был связан с дефицитом S100B до рождения. Воздействие АТ к S100B после рождения вызывало развитие гиперактивности в незнакомой обстановке в подростковом возрасте. Полученные результаты важны для понимания развития адаптации к условиям окружающей среды в онтогенезе. Будущие исследования, которые позволят оценить влияние АТ к S100B на созревание 5-НТ системы и формирование поведения в раннем онтогенезе, помогут охарактеризовать взаимодействия белка S100B и системы 5-НТ в период развития мозга.

Литература

(п.п. 1–12; 14–32 см. References)

13. Морозов С. Г., Сидякин А. А., Аникина О. М., Грибова И. Е., Клошник Т. П. Влияние антител к фактору роста нервов и основному белку миелина у самок мышей на постнатальное развитие потомства. *Патогенез*. 2011; 9(1): 27-9.

References

1. Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Tubaro C., Bianchi R., Giambanco I., et al. S100B protein in tissue development, repair and regeneration. *World J Biol Chem*. 2013; 4(1): 1-12.
2. Patro N., Naik A., Patro I.K. Differential temporal expression of S100B in developing rat brain. *Front Cell Neurosci*. 2015; 18(9): 87.
3. Eriksen J.L., Gillespie R., Druse M.J. Effects of ethanol and 5-HT1A agonists on astroglial S100B. *Brain Res Dev Brain Res*. 2002; 139(2): 97-105.
4. Whitaker-Azmitia P.M. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull*. 2001; 56(5): 479-85.

5. Shapiro L.A., Bialowas-McGoey L.A., Whitaker-Azmitia P.M. Effects of S100B on Serotonergic Plasticity and Neuroinflammation in the Hippocampus in Down Syndrome and Alzheimer's Disease: Studies in an S100B Overexpressing Mouse Model. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010; 2010: 153657.
6. Brummelte S., Mc Glanaghy E., Bonnin A., Oberlander T.F. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience.* 2017; 342: 212-31.
7. Rocha M., Vieira A., Michels M., Borges H., Goulart A., Fernandes F., et al. Effects of S100B neutralization on the long-term cognitive impairment and neuroinflammatory response in an animal model of sepsis. *Neurochem Int.* 2021; 142: 104906.
8. Jones K.L., Pride M.C., Edmiston E., Yang M., Silverman J.L., Crawley J.N., et al. Autism-specific maternal autoantibodies produce behavioral abnormalities in an endogenous antigen-driven mouse model of autism. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(11): 2994-3009.
9. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E., Andreone B.J., Mayshar Y., Yan H., et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature.* 2014; 509(7501): 507-11.
10. Pentsuk N., van der Laan J.W. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009; 86(4): 328-44.
11. Davydov D.M., Lobanov A.V., Morozov S.G., Gribova I.E., Murashev A.N. Neurodevelopment and phenotype-modulating functions of S100B protein: a pilot study. *Physiol Behav.* 2015; 140: 188-96.
12. Yu Y.J., Watts R.J. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics.* 2013; 10(3): 459-72.
13. Morozov S.G., Sidiyakin A.A., Anikina O.M., Gribova I.E., Klyushnik T.P. Effect of antibodies to nerve growth factor and myelin basic protein in female mice on the postnatal development of offspring. *Patogenez.* 2011; 9(1): 27-9. (in Russian)
14. Bajic D., Craig M.M., Borsook D., Becerra L. Probing Intrinsic Resting-State Networks in the Infant Rat Brain. *Front Behav Neurosci.* 2016; 10: 192.
15. Luckhart C., Philippe T.J., Le François B., Vahid-Ansari F., Geddes S.D. Sex-dependent adaptive changes in serotonin-1A autoreceptor function and anxiety in Deaf1-deficient mice. *Mol Brain.* 2016; 9(1): 77.
16. Ennaceur A. Tests of unconditioned anxiety – pitfalls and disappointments. *Physiol Behav.* 2014; 135: 55-71.
17. Krishnan V., Nestler E.J. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011; 7: 121-47.
18. Pati S., Saba K., Salvi S.S., Tiwari P., Chaudhari P.R., Verma V., et al. Chronic postnatal chemogenetic activation of forebrain excitatory neurons evokes persistent changes in mood behavior. *Elife.* 2020; 9: 56171.
19. Kim S.Y., Yi D.Y. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin Exp Pediatr.* 2020; 63(8): 301-9.
20. Pawluski J.L., Brain U.M., Underhill C.M., Hammond G.L., Oberlander T.F. Prenatal SSRI exposure alters neonatal corticosteroid binding globulin, infant cortisol levels, and emerging HPA function. *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37(7): 1019-28.
21. Klune C.B., Jin B., DeNardo L.A. Linking mPFC circuit maturation to the developmental regulation of emotional memory and cognitive flexibility. *Elife.* 2021; 10: 64567.
22. Lotan A., Lifschytz T., Slonimsky A., Broner E.C., Greenbaum L., Abedat S., et al. Neural mechanisms underlying stress resilience in Ah1l knockout mice: relevance to neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2014; 19(2): 243-52.
23. Johnson F.K., Delpech J.C., Thompson G.J., Wei L., Hao J., Herman P., et al. Amygdala hyper-connectivity in a mouse model of unpredictable early life stress. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1): 49.
24. Mosienko V., Bert B., Beis D., Matthes S., Fink H., Bader M., et al. Exaggerated aggression and decreased anxiety in mice deficient in brain serotonin. *Transl Psychiatry.* 2012; 2(5): 122.
25. Vahid-Ansari F., Zhang M., Zahrai A., Albert P.R. Overcoming Resistance to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Targeting Serotonin, Serotonin-1A Receptors and Adult Neuroplasticity. *Front Neurosci.* 2019; 13: 404.
26. Ambrée O., Bergink V., Grosse L., Alferink J., Drexhage H.A., Rothermundt M., et al. S100B Serum Levels Predict Treatment Response in Patients with Melancholic Depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 19(3): 103.
27. Buschert J., Hohoff C., Touma C., Palme R., Rothermundt M., Arolt V., et al. S100B overexpression increases behavioral and neural plasticity in response to the social environment during adolescence. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(11): 1791-9.
28. Altieri S.C., Yang H., O'Brien H.J., Redwine H.M., Senturk D., Hensler J.G., et al. Perinatal vs genetic programming of serotonin states associated with anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40(6): 1456-70.
29. Albert P.R., Vahid-Ansari F., Luckhart C. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8: 199.
30. Al-Ayadhi L.Y., Mostafa G.A. A lack of association between elevated serum levels of S100B protein and autoimmunity in autistic children. *J Neuroinflammation.* 2012; 9:54.
31. Dinu L.M., Phattharakulnij N., Dommert E.J. Tryptophan modulation in individuals with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *J Neural Transm (Vienna).* 2022; 129(4):361-377.
32. Hanswijk S.I., Spoelder M., Shan L., Verheij M.M., Muilwijk O.G., Li W., et al. Gestational Factors throughout Fetal Neurodevelopment: The Serotonin Link. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5850.

Сведения об авторах:

Лобанов Александр Владимирович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП;

Перепеченова Наталья Александровна, мл. науч. сотр. лаб. биологических испытаний ФИБХ РАН;

Захарова Ирина Александровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП;

Лобанова Наталья Николаевна, мл. науч. сотр. научно-аналитического отдела ФГБНУ НИИОПП;

Морозов Сергей Георгиевич, доктор мед. наук, член-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИОПП