

А.Н. Родионов^{1,2}, А.В. Лобанов², С.Г. Морозов^{3,4}, А.А. Сидякин^{3,4}, О.М. Аникина³,
И.Е. Грибова⁴, А.С. Рыбаков³, А.Н. Проценко⁴, А.Н. Мурашев^{1,2}, Т.П. Ключник⁵

Влияние высокого уровня антител к ФРН в раннем эмбриогенезе на формирование поведения мышей в постнатальном периоде развития

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пушкинский государственный естественнонаучный институт», 142290, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Филиал Института биоорганической химии

им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, 142290, Московская обл., Пушкино, просп. Науки, 6

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

⁴ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана, 111020, Москва, Госпитальная пл., 2

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук, 115522, Москва, Каширское ш., 34

В проведенном исследовании моделировался аутоиммунный ответ к фактору роста нервов у мышей с пиком концентрации антител на 1 и 3 сут. беременности, и исследовались нарушения в развитии их потомства после рождения. Была выявлена специфика нарушения постнатального развития у мышей, в зависимости от динамики уровня АТ к ФРН на разных сроках раннего эмбриогенеза. Полученные результаты иллюстрируют важную регуляторную роль ФРН в начале закладки нервной системы у животных, что дополняет существующие данные литературы. Установлено, что максимум концентрации АТ к ФРН на 1 сут. эмбрионального развития в сравнении с пиком на 3 сут., вызывает больше нарушений в формировании ранних поведенческих актов и более выраженные аномалии в соматическом созревании. Инфантильность в развитии контактов потомства с их матерями, которая выявлена у мышей с иммунными реакциями, может являться признаком серьезного психического дизонтогенеза. Полученные результаты иллюстрируют важную регуляторную роль ФРН в начале закладки нервной системы у животных.

Ключевые слова: ФРН, беременность, нарушение развития, мыши

A.N. Rodionov^{1,2}, A.V. Lobanov², S.G. Morosov^{3,4}, A.A. Sidyakin^{3,4}, O.M. Anikina³,
I.E. Gribova⁴, A.S. Rybakov³, A.N. Protsenko⁴, A.N. Murashev^{1,2}, T.P. Klyushnik⁵

Influence of high concentration of antibodies to NGF at early embryogenesis on formation of mice behavior in postnatal period

¹ Pushchino State Institute of Natural Sciences, 3, Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

² Branch of Shemyakin & Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, 6, Prospekt Nauki, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

³ Institute of general pathology and pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

⁴ City Clinical Hospital №29, 2, Gospitalnaya sq., Moscow, 111020, Russia

⁵ Mental Health Research Center RAMS, 34, Kashirskoye hwy., Moscow, 115522, Russia

In this work the influence of high concentration of antibodies to NGF on mouse's progeny has been investigated. During immunization with NGF the highest concentrations of antibodies were created in the first and third days of pregnancy (in different groups of animals). The dependence of abnormalities of mice postnatal development on level of antibodies to NGF at different stages of early embryogenesis has been established. Increasing of abnormalities in the formation of early behavioral acts and more clinically apparent anomalies in the somatic maturation in case of maximum of antibodies on day 1 of pregnancy has been showed. Immune responses to NGF during early embryogenesis of mice cause lag in the formation of behavioral acts. The latter are characterized by difficulties in sensor-motor coordination of the limbs and more clinically apparent in mice with a maximum of antibodies on day 1 of embryonic development. Infantilism in developing of contacts between progeny and mothers detected in mice with immune reactions may be a sign of serious mental dysontogenesis. The accelerated development of working memory established in mice with immune response to NGF requires further study of the development of cognitive abilities in these animals. The obtained results illustrate the important regulatory role of NGF at the early stages of development of the nervous system.

Key words: NGF, pregnancy, postnatal development, antibodies

Для корреспонденции: Лобанов Александр Владимирович, канд. биол. наук., мл. науч. сотр., лаб. биологических испытаний, Филиал ФГБУН «ИБХ» РАН. E-mail: lobanov-av@yandex.ru

Фактор роста нервов (ФРН) — белок семейства нейтрофинов, который играет ключевую роль в развитии нервной системы [18]. Известно, что ФРН участвует в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, выживания нервных клеток. Эффекты ФРН обнаруживаются, начиная с момента деления нейроэпителиальных стволовых клеток в раннем эмбриогенезе [17], однако основные регуляторные функции этого нейтрофина связаны с определенными критическими периодами развития центральной и периферической нервной системы на более поздних стадиях развития [15]. В конце пренатального периода и начале постнатального онтогенеза у грызунов показана роль ФРН в закладке спинномозговых ганглиев [21], созревании периферических симпатических и чувствительных нейронов [11], в формировании соматосенсорной вибрисной системы [14], в регуляции развития холинэргической системы мозга [15]. Аутоиммунные реакции у беременных животных, приводящие к связыванию ФРН и нарушению его регуляторных функций, вызывают структурно-функциональные аномалии развития нервной системы потомства [16, 21]. Повышение уровня антител (АТ) к ФРН часто наблюдается при раннем детском аутизме, шизофрении, болезни Ретта [2, 10]. Однако влияние высокого уровня АТ к ФРН на формирование самых ранних форм поведения у животных остается малоизученным. Неизвестно также, какой эффект оказывает изменение концентрации АТ к ФРН в период нейрогенеза на последующее становление поведения у животных. Создание экспериментальной модели, которая позволяла бы изучать взаимосвязь между изменением уровня АТ у матерей и последующими нарушениями развития потомства, имеет важное практическое значение для клинической медицины.

Цель исследования — изучение влияния высокого уровня АТ к ФРН в эмбриональном периоде развития на формирование поведения у мышей в постнатальном онтогенезе.

Методика

В работе использовались половозрелые самки мышей CD1 SPF-статуса, полученные из питомника лабораторных животных ФИБХ РАН, Пущино. Для получения аутоиммунного ответа к ФРН мышей иммунизировали трехкратно с интервалом 10 суток. Для иммунизации использовали препарат ФРН, выделенный из спермы быка [12]. На каждую иммунизацию брали 10 мкг антигена на животное в 300 мкл физиологического раствора в полном адьюванте Фрейнда в соотношении 1:1.

Была создана иммуоферментная тест-система для определения АТ к ФРН, которая была охарактеризована как точная, надежная и специфичная. Коэффици-

ент вариации составил не более 5,7%. Раствором ФРН с концентрацией 1 мкг/мл, отдиализованным против стандартного покрывающего буфера, активировали полистирольные планшеты фирмы Nunc (Дания), нанося по 100 мкл в лунку. Инкубацию проводили при +4°C в течение 16 ч. После отмывания от несвязавшейся части АГ планшет обрабатывали 0,05% раствором желатинины в течение 1 ч при 36°C. Далее наносили образцы сыворотки, разведенные в 100 раз. Для построения калибровочной кривой были использованы различные разведения сывороток, интенсивно реагирующих с адсорбированным на планшете АГ. После инкубации с образцами сывороток производили отмывание буфером, после чего наносили вторичные АТ — антивидовые IgG, конъюгированные с пероксидазой хрена (Sigma, США). Реакцию проявляли ТМБ. Определение оптической активности проводили при длине волны 492 нм. Содержание а-АТ оценивали в процентах относительно реакции эталонной сыворотки. В качестве контроля брали пулированную сыворотку неиммунных животных.

Самок, в крови которых уровень АТ к ФРН составлял не менее 420% относительно контроля, реиммунизировали однократным введением антигена через 1—1,5 мес. после предыдущей иммунизации. Через 7 и 10 сут. после иммунизации животных подсаживали к самцам. С учетом того, что максимум концентрации АТ достигается через 10 дней после реиммунизации [4], выбранный протокол позволял достигать пика уровня аАТ к ФРН в организме самок к 1-м и 3-м сут. эмбрионального развития потомства. Началом беременности считался день выявления вагинальной пробки. После рождения у мышей изучали соматическое созревание и формирование поведения с 1 по 21 сут. постнатального развития. Для тестирования потомства использовалась батарея тестов по оценке развивающегося поведенческого фенотипа мышей [1]. Определение порога болевой чувствительности проводили в тесте «Горячая Пластина» [9] в конце гнездового периода на 21-е сутки постнатального развития.

Распределение животных по группам в эксперименте показано в табл. 1. Сравнение животных экспериментальных групп (ФРН1, ФРН3) производили относительно потомства животных, не подвергавшихся иммунизации (интактная группа).

Для результатов, которые оценивались бинарно, вычислялись средние значения для группы в процентах и средние ошибки выборки. Для численных данных рассчитывались средние значения и стандартные ошибки среднего. Бинарные данные сравнивали по Фишеру с определением критерия χ^2 , численные — методом дисперсионного анализа (программа Statistica 7.0, StatSoft, USA).

Распределение животных по группам в эксперименте

Название группы	Эмбриональные сроки достижения максимума уровня АТ к ФРН, сутки	Количество тестируемых животных в группах
Интактная	—	30
ФРН 1	1	24
ФРН 3	3	20

Таблица 2

Развитие соматических признаков в постнатальном периоде у мышей с иммунными реакциями к ФРН в раннем эмбриогенезе

Оцениваемые показатели соматического развития	Группа	Значения показателей развития соматических признаков в среднем по группам		
		3 сутки	4 сутки	5 сутки
Число животных с первичной шерстью, % ¹	Интактная	100	100	100
	ФРН1	72±6	100	100
	ФРН3	100	100	100
Число животных с отошедшими ушными раковинами, % ¹	Интактная	0	21±6	75±7
	ФРН1	0	0 *	77±6
	ФРН3	16±10 ⁺	50±14	100
Число разошедшихся пальцев передних конечностей ²	Интактная	0,00	0,97±0,29	3,41±0,33
	ФРН1	0,00	3,33±0,12 *	3,89±0,31
	ФРН3	0,67±0,47 ⁺	4,33±0,25 ⁺	5,00±0
Число разошедшихся пальцев задних конечностей ²	Интактная	0,00	0,97±0,20	3,40±0,21
	ФРН1	0,00	1,46±0,12	3,31±0,31
	ФРН3	0,33±0,22	2,42±0,25 ⁺	4,43±0,25 ⁺
Число животных с появившимися резцами, % ¹	Интактная	100	100	100
	ФРН1	72±6	100	100
	ФРН3	100	100	100
Число открывшихся глаз ²	Интактная	0,00	0,73±0,16	1,52±0,15
	ФРН1	0,00	0,42±0,23	2,0±0,31
	ФРН3	0,07±0,07	0,84±0,17	1,79±0,17

Примечание. ¹ — численные параметрические показатели (межгрупповые различия определялись тестом Дункана); ² — бинарные данные (межгрупповые различия определялись с получением критерия χ^2); * — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1; ⁺ — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН3

Результаты и обсуждение

Соматическое развитие оценивалось по параметрам набора массы тела, расхождения пальцев на конечностях, появления шерсти, появления резцов, открытия глаз. Наиболее значимым изменением соматического развития мышей, с иммунным ответом к ФРН, было отставание в увеличении массы тела (рис. 1). Задержка была значительнее у животных с пиком иммунного ответа на 1 сут. эмбрионального развития. У мышей группы ФРН1 масса тела была значимо меньше чем у животных группы ФРН3 в конце гнездового периода 19—21 сут. Нарушения в динамике созревания других соматических признаков у животных экспериментальных групп представлены в табл. 2.

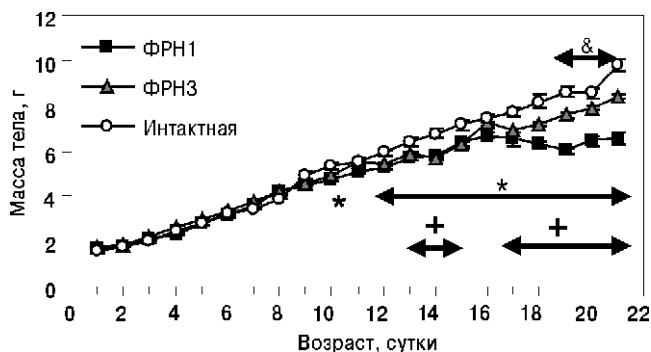


Рис. 1. Влияние иммунных реакций к ФРН в эмбриогенезе на набор массы тела в постнатальном периоде у мышей:

* — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1; ⁺ — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН3; & — $p < 0,05$ различия между группами ФРН1 и ФРН3, тест Дункана

У мышей группы ФРН1 были показаны отставания в отхождении ушных раковин на 4 сутки постнатального развития, ускорение в расхождении пальцев передних конечностей относительно интактной группы. У мышей группы ФРН3 были выявлены только ускорения в развитии признаков в сравнении с контролем: отхождении ушных раковин на 3 сутки, расхождении пальцев на передних конечностях на 3—4 сутки, и задних конечностей на 4—5 сутки. Изменений в появлении первичного шерстного покрова, резцов, открытии глаз у мышей экспериментальных групп в сравнении с контролем не выявлено. Ускорение в созревании отдельных соматических признаков, на фоне отставания в наборе массы тела происходит в результате действия различных нейротератогенов [5]. Выявленные нами эффекты дополняют ранее установленные нарушения в физическом созревании у мышей с иммунной реакцией к ФРН в пренатальном и постнатальном онтогенезе [3]

Формирование ранних поведенческих актов

У мышей экспериментальных групп были выявлены отставания в формировании поведения, обеспечивающего обретение опоры передними конечностями на основе тактильной чувствительности. У животных с пиком концентрации АТ на 1-е сутки нарушения были выявлены на 10 и 11 сут. постнатального развития, а у мышей с пиком АТ на третьи сутки — на 10 сут. (рис. 2). В группе ФРН1 координация движений передних конечностей была хуже, чем в группе ФРН3 на 11-е сутки. Формирование сложных координаций движений изучалось по развитию способности мышей спускаться по вертикальному канату. Было показано, что в группе ФРН1 меньшее число животных могло спуститься по канату на 14-е, 15-е и 16-е сутки, в группе ФРН3 — на 15-е и 16-е сутки (рис. 3).

Способность спускаться по канату требовало развития координации конечностей на основе тактильной и

зрительной афферентации. Исследование координации конечностей в ответ на тактильные стимулы вибрисс у экспериментальных животных на 14-е и 15-е сутки отличий от контроля не выявило (животные с сформировавшимся поведением на 14-е сутки составляли в интактной группе $94 \pm 5\%$, ФРН1 — $100 \pm 0\%$, ФРН3 — $100 \pm 0\%$, на 15-е сутки способность была сформирована у 100% мышей всех групп). Тестирование развития координации движений на основе зрительной чувствительности показало задержку в формировании этой способности у мышей только группы ФРН1 на 15-е и 16-е сутки (животные, демонстрирующие поведение на 15-е сутки, составляли в интактной группе $84 \pm 7\%$, ФРН1 — $24 \pm 8\%$, ФРН3 — $71 \pm 12\%$ на 16-е сутки — 85 ± 6 , 31 ± 9 и $50 \pm 18\%$ соответственно). Это дает основание полагать, что у мышей группы ФРН1 одной из основных причин задержки развития способности спускаться по канату было отставание в формировании координации движений на основе зрения. В группе ФРН3, при отсутствии нарушений в формировании простых координаций, изменения могли быть связаны с нарушением консолидирующей функции ЦНС, в первую очередь коры мозга. Известно, что полная или частичная потеря способности передвигаться по вертикальному канату возникает у грызунов с микроцефалией мозга, вызванной воздействием ионизирующего излучения в эмбриогенезе [13]. В нашем исследовании наиболее выраженные осложнения были выявлены при пике АТ к ФРН на 1-е сутки эмбрионального развития.

Формирование поведения тактильного контакта у мышей с их матерями в раннем постнатальном периоде

В первые дни жизни тактильный контакт потомства и матерей обеспечивает выживание пойкилотермных мышат, препятствуя переохлаждению, и является необходимым условием для реализации сосательного рефлекса. Наблюдаемое поведение является прови-

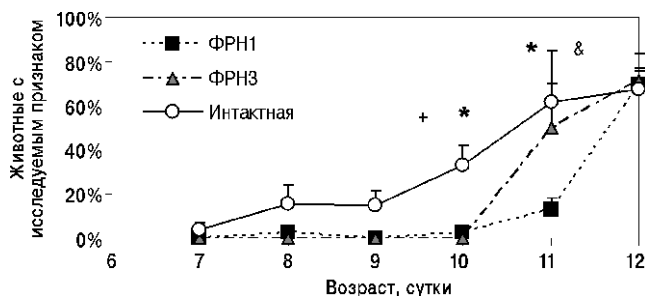


Рис. 2. Отставания в формировании способности координировать движения передних конечностей на основе тактильной чувствительности в постнатальном периоде у мышей с пиком АТ к ФРН на 1 и 3 сут. эмбриогенеза: * — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1; + — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН3; & — $p < 0,05$ различия между группами ФРН1 и ФРН3, критерий χ^2

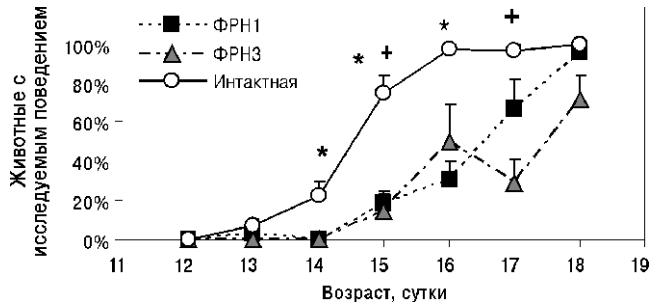


Рис. 3. Отставания в формировании способности спускаться по вертикальному канату в постнатальном периоде у мышей с пиком АТ к ФРН на 1-е и третьи сутки эмбриогенеза: * — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1; + — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН3, критерий χ^2

зорным, и угасает в процессе появления шерстного покрова и усложнения пищевого поведения у животных [20]. У контрольных мышей наблюдалось классическое проявление этого поведения с 1-х по 5-е сутки и последующим снижением с 6-х по 10-е сутки. У мышей экспериментальных групп происходила задержка в возникновении второй фазы поведения на 6-е и 7-е сутки постнатального развития в сравнении с контролем (рис. 4). Время появления шерстного покрова и роста резцов (табл. 2) у мышей этих групп относительно контроля не изменялось. Поэтому выявленный инфантилизм являлся следствием специфических нарушений в созревании мозга. Нарушение формирования поведения тактильного контакта потомства и матерей в онтогенезе может являться одним из признаков дальнейшего нейropsychического дизонтогенеза, которое было показано при изучении экспериментальной модели шизофрении на крысах [8].

Формирование пространственной ориентации и пространственной рабочей памяти у мышей

Изучение формирования пространственной ориентации и рабочей памяти у незрячих мышей проводилось в Y-образном лабиринте со сменой положения домашних опилок при каждом последующем помещении животного в лабиринт. Ориентирование животных в незнакомой обстановке оценивалось по способности найти отсек с домашним запахом при первом помещении в лабиринт. Было показано, что мыши всех групп находили отсек с домашним запахом (рис. 5А). Однако животные группы ФРН1 на 11-е и 14-е сутки постнатального развития существенно чаще посещали чистый отсек лабиринта, чем контрольные (рис. 5Б). Показано, что в чистый рукав лабиринта животные попадали уже после того, как находили отсек с домашними опилками (время посещения домашнего отсека на 11 сут. — $20,6 \pm 1,9$ с, на 14 сут. — $14,5 \pm 2,4$ с; время посещения чистого отсека на 11 сут. — $26,5 \pm 1,4$ с, на 14 сут. — $16,8 \pm 3,2$ с). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у мышей экспериментальных групп не возникало слож-

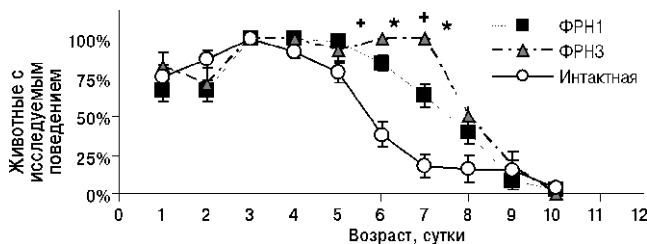


Рис. 4. Задержка в угасании детского поведения тактильного контакта мышей групп ФРН1 и ФРН3 их с матерями в постнатальном периоде: * — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1; + — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН3, критерий χ^2

ностей в формировании ориентации в пространстве. Выявленные изменения у группы ФРН1, вероятно, связаны с повышенной двигательной активностью мышей, которая может развиваться у животных с аутоиммунным ответом к ФРН [3].

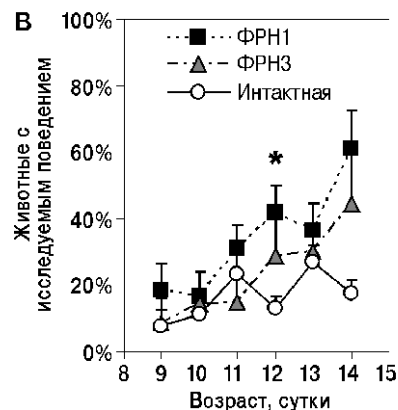
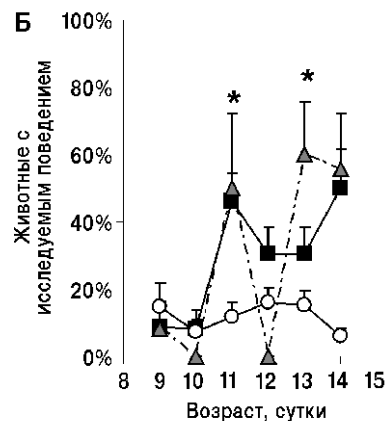
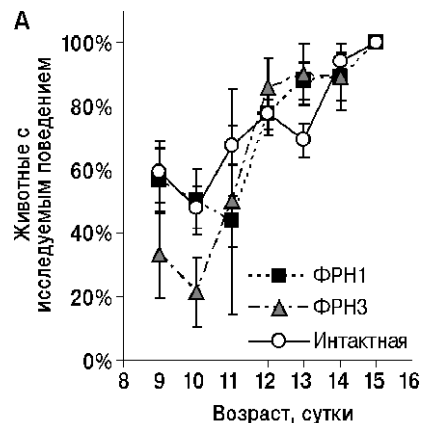


Рис. 5. Развитие способности выбирать домашний отсек (А), чистый отсек (Б) при 1-м помещении в лабиринт, а также выбирать чистый отсек (В) при 3-м помещении в лабиринт в постнатальном периоде у мышей * — $p < 0,05$ различия между интактной группой и группой ФРН1, критерий χ^2

Оценка формирования пространственной рабочей памяти осуществлялась при 2-м и 3-м помещении мышей в лабиринт после смены стороны размещения домашних опилок на противоположную. Оценивался заход мышей в чистый отсек, попадание в который являлось ошибкой при выборе домашнего отсека и свидетельствовало об использовании животными для ориентации рабочей памяти. У животных группы ФРН1 формирование памяти шло ускоренными темпами, что проявлялось в увеличении числа особей заходивших в чистый отсек при 3-м помещении в лабиринт в сравнении с контролем на 12 сут. (рис. 5В).

У мышей группы ФРН3 была показана только тенденция к ускоренному развитию этой способности. Известно, что дефицит развития мозга может проявляться не только в отставании, но и во временном ускорении развития поведенческих актов [6]. При исследовании когнитивных способностей у молодых мышей с АТ к ФРН в период эмбриогенеза, было выявлено отставание в формировании памяти на более позднем этапе развития, в возрасте 1 мес. [3]. Одной из возможных причин нарушения динамики развития памяти в нашем исследовании могут быть аномалии созревания холинэргической системы конечного мозга.

Болевая чувствительность у мышей в конце гнездового периода

Изменений порога болевой чувствительности в тесте «Горячая пластина» у мышей с высоким уровнем АТ к ФРН в раннем эмбриогенезе в сравнении с контролем выявлено не было. Показатель латентного периода облизывания передних лап у животных интактной группы составлял $9,9 \pm 0,5$ с, у мышей ФРН1 — $11,1 \pm 1,2$ с, у мышей ФРН3 — $10,2 \pm 1,4$ с. Латентный период облизывания задних лап у мышей интактной группы составлял $20,5 \pm 1,1$ с, у мышей ФРН1 — $22,1 \pm 2,2$ с, у мышей ФРН3 — $23,3 \pm 3,0$ с. Животные интактной группы в среднем подпрыгивали на горячей пластине через $58,5 \pm 0,7$ с, группы ФРН1 — $58,5 \pm 0,7$ с, группы ФРН3 — $60,0 \pm 0$ с. Латентный период подпрыгивания у мышей группы ФРН1 был достоверно короче, чем у мышей группы ФРН3. Известно, что ФРН играет важную роль в созревании чувствительных волокон спинного мозга, участвующих в передаче болевой чувствительности, а также необходим для выживания ноцицепторов в пренатальном периоде развития животных [19]. Снижение болевой чувствительности выявлено у трансгенных мышей с дефицитом ФРН, у животных с аутоиммунным ответом к ФРН в пренатальном онтогенезе [3, 19] и во взрослом состоянии [7]. Известно, что порог болевой чувствительности выше у животных с более интенсивной аутоиммунной реакцией к ФРН [7].

Поэтому различия, выявленные в нашем исследовании на уровне тенденции, вероятно, являются следствием действия АТ к ФРН в момент созревания нервных волокон и формирования ноцицепторов в онтогенезе у мышей, но в недостаточно высокой концентрации для того, что бы вызвать достоверные изменения.

Таким образом, в нашем исследовании была выявлена специфика нарушения постнатального развития у мышей, в зависимости от динамики уровня АТ к ФРН на разных сроках раннего эмбриогенеза. Полученные результаты иллюстрируют важную регуляторную роль ФРН в начале закладки нервной системы у животных, что дополняет существующие данные литературы [17]. Установлено, что максимум концентрации АТ к ФРН на 1 сут. эмбрионального развития в сравнении с пиком на 3 сут., вызывает больше нарушений в формировании ранних поведенческих актов и более выраженные аномалии в соматическом созревании. Инфантильность в развитии контактов потомства с их матерями, которая выявлена у мышей с иммунными реакциями, может являться признаком серьезного психического дизонтогенеза. Факт ускоренного развития рабочей памяти, выявленный у мышей с иммунной реакцией к ФРН, требует дальнейшего изучения развития когнитивных способностей у этих животных. Полученные результаты также определили необходимость дальнейшего исследования влияния высокого уровня АТ к ФРН на разных этапах пренатального развития у мышей.

Работа осуществлена при поддержке РГНФ, проект номер №09-06-01056а.

Список литературы

1. *Зарайская И.Ю., Александрова Е.А.* Сравнительный подход к изучению системогенеза ранних поведенческих актов // XVIII Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: Тез. докл. — Казань, 2001. — С. 93.
2. *Козловская Г.В., Ключник Т.П., Горюнова А.В.* и др. Аутоантитела к фактору роста нервов у детей с различными формами психического дизонтогенеза и из группы высокого риска по шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — Т. 100, №3. — С. 50—52.
3. *Краснолобова С.А.* Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушении развития нервной системы: В эксперименте и клинике: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.биол.н. — М., 2005. — 18 с.
4. Практикум по иммунологии: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Под ред. И.А. Кондратьевой и А.А. Ярилина. — 2-е изд-е, испр. и доп. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 272 с.
5. *Benesova O., Tejkalova H., Kristofikova Z.* et al. Neuro-immuno-teratogenicity of drugs used in neonatal pharmacotherapy in relation to the ontogenic stage at the time of their administration // Gen. Physiol. Biophys. — 1999. — Vol. 18. — P. 21—27.

6. *Chiavegatto S., Oliveira C.A., Bernard M.M.* Prenatal exposure of rats to diphenhydramine: effects on physical development, open field, and gonadal hormone levels in adults // *Neurotoxicol. Teratol.* — 1997. — Vol. 19, №6. — P. 511—516.
7. *Chudler E.H., Anderson L.C., Byers M.R.* Nerve growth factor depletion by autoimmunization produces thermal hypoalgesia in adult rats // *Brain Res.* — 1997. — Vol. 765, №2. — P. 327—330.
8. *Degen S.B., Ellenbroek B.A., Wiegant V.M.* et al. The development of various somatic markers is retarded in an animal model for schizophrenia, namely apomorphine-susceptible rats // *Behav. Brain Res.* — 2005. — Vol. 57, №2. — P. 369—377.
9. *Eddy N.B., Leimbach D.* Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- dithienylbutylamines // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1953. — Vol. 107, №3. — P. 385—393.
10. *Gioiosa L., Iannitelli A., Aloe L.* Stress, anxiety schizophrenia and neurotrophic factors: the pioneer studies with nerve growth factor // *Riv. Psichiatr.* — 2009. — Vol. 44, №2. — P. 88—94. Review.
11. *Gorin P.D., Johnson E.M.* Experimental autoimmune model of nerve growth factor deprivation: effects on developing peripheral sympathetic and sensory neurons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1979. — Vol. 76, №10. — P. 5382—5386.
12. *Harper G., Glanville R., Thoenen H.* The purification of nerve growth factor from bovine seminal plasma // *J. Biol. Chem.* — 1982. — Vol. 257, №14. — P. 8541—8548.
13. *Jensh R.P., Brent R.L.* Effects of prenatal X-irradiation on the 14th-18th days of gestation on postnatal growth and development in the rat // *Teratology.* — 1988. — Vol. 38, №5. — P. 431—441.
14. *Jhaveri S., Erzurumlu R.S., Laywell E.D.* et al. Excess nerve growth factor in the periphery does not obscure development of whisker-related patterns in the rodent brain // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 374, №1. — P. 41—51.
15. *Koliatsos V.E., Price D.L., Gouras G.K.* et al. Highly selective effects of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 on intact and injured basal forebrain magnocellular neurons // *J. Comp. Neurol.* — 1994. — Vol. 343, №2. — P. 247—262.
16. *Levi-Montalcini R., Booker B.* Destruction of the sympathetic ganglia in mammals by antiserum to a nerve-growth protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1960. — Vol. 46. — P. 384—391.
17. *Maisonpierre P.C., Belluscio L., Friedman B.* et al. NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: parallel as well as reciprocal patterns of expression // *Neuron.* — 1990. — Vol. 5, №4. — P. 501—509.
18. *Maness L.M., Kastin A.J., Weber J.* et al. The neurotrophins and their receptors: Structure, function, and neuropathology // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1994. — Vol. 18. — P. 143—159.
19. *Mendell L.M., Albers K.M., Davis B.M.* Neurotrophins, nociceptors, and pain // *Microsc. Res. Tech.* — 1999. — Vol. 45, №4—5. — P. 252—261. Review.
20. *Roubertoux P.L., Bauman L., Raguenaud S.* et al. Early development in mice. IV. Age at dissipation of the rooting response: genetic analysis in newborn mice // *Behavior Genetics.* — 1987. — Vol. 17, №5. — P. 453—464.
21. *Ruit K.G., Elliot J.L., Osborne P.A.* et al. Selective dependence of mammalian dorsal root ganglion neurons on nerve growth factor during embryonic development // *Neuron.* — 1992. — Vol. 8. — P. 1—20.

Поступила 27.04.12

Сведения об авторах:

Родионов А.Н., инженер лаб. биологических испытаний, Филиал ФГБУН «ИБХ» РАН
Морозов Сергей Георгиевич, канд. мед. наук, чл.-кор. РАМН, зав. лабораторией функциональной иммунохимии, зам. дир. по научной работе, ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Сидякин Александр Александрович, науч. сотр., ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Аникина Оксана Михайловна, науч. сотр., ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Грибова Иветта Евгеньевна, канд. мед. наук, ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана
Рыбаков Антон Станиславович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., ФГБУ «НИИОПП» РАМН
Проценко Алексей Николаевич, канд. мед. наук, врач, ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана
Мурашев Аркадий Николаевич, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. биологических испытаний, Филиал ФГБУН «ИБХ» РАН