

© Коллектив авторов, 2024
УДК 616-092.9

Лобанов А.В., Захарова И.А., Морозов С.Г.

Влияние гиперпродукции антител к белку фактора роста нервов у самок мышей во время беременности на развитие их потомства в гнездовом и раннем постгнездовом периодах развития

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Введение. Высокий уровень антител (АТ) к такому белку как фактор роста нервов (ФРН) в организме беременных женщин коррелирует с состоянием здоровья новорожденных. В экспериментальных работах снижение уровня ФРН за счет использования специфических АТ является одним из способов изменений эффектов этого белка и изучения влияния его дефицита на развитие мозга и формирование поведения.

Целью работы являлось изучение влияния гиперпродукции антител к белку ФРН у мышей на развитие их потомства в гнездовом и раннем постгнездовом периодах развития.

Методы. Самок мышей ICR четырехкратно иммунизировали белком ФРН с адъювантами Фрейнда. От самок получали потомство, у которого изучали соматическое, сенсомоторное, когнитивное развитие в гнездовом периоде, а также тревожность, поведение оценки риска, двигательную активность в раннем постгнездовом периоде.

Результаты. Гиперпродукция АТ к ФРН у мышей во время беременности оказывала влияние на развитие их потомства после рождения. Были выявлены отставания в соматическом развитии, нарушения в формировании сенсомоторных координаций конечностей, задержки в формировании когнитивных способностей, повышенная тревожность и увеличенная двигательная активность.

Заключение. Вероятными причинами нарушений поведения, вызванных влиянием АТ к ФРН в периоды пренатального и постнатального развития мозга, являются изменения созревания холинергической системы базальных отделов переднего мозга. Полученные результаты дополняют данные о регуляторной функции ФРН в период развития нервной системы и могут быть использованы для поиска методов компенсации возникающих нарушений.

Ключевые слова: мыши; иммунизация; фактор роста нервов; антитела; соматическое; сенсомоторное; когнитивное развитие; тревожность; двигательная активность

Для цитирования: Лобанов А.В., Захарова И.А., Морозов С.Г. Влияние гиперпродукции антител к белку фактора роста нервов у самок мышей во время беременности на развитие их потомства в гнездовом и раннем постгнездовом периодах развития. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(2): 34-48.
DOI: 10.25557/0031-2991.2024.2.34-48

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Морозов С.Г., Лобанов А.В.; сбор и обработка материала – Лобанов А.В., Захарова И.А.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка, написание текста – Лобанов А.В.; редактирование – Захарова И.А., 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. Исследование финансировалось по государственному заданию. Тема: FGFU-2022-0011.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.03.2024

Принята к печати 25.04.2024

Опубликована 14.06.2024

Lobanov A.V., Zakharova I.A., Morozov S.G.

Effect of nerve growth factor antibody overproduction in pregnant female mice on the development of their offspring in the nesting and early post-nesting periods of development

Institute of General Pathology and Pathophysiology,
8 Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russian Federation

Introduction. A high level of antibodies to a protein such as nerve growth factor (NGF) in pregnant women correlates with the health of newborns. In experimental studies, reducing the NGF level by specific AT is a way to change the effects of this protein and to study the effect of its shortage on the development of brain and the formation of behavior. **The aim** of the work was to study

the effect of NGF antibodies overproduction in mice on the development of their offspring in the nesting and early post-nesting periods of development.

Methods. Female ICR mice were immunized four times with NGF protein with Freund's adjuvants. Females produced offspring that were studied for somatic, sensorimotor, and cognitive development during the nesting period, as well as anxiety, risk assessment behavior, and locomotor activity in the early postnesting period.

Results. NGF antibodies overproduction in pregnant mice affected the offspring development after birth. Retarded somatic development, disturbances in the formation of sensorimotor coordination of the limbs, delayed formation of cognitive abilities, increased anxiety, and increased motor activity were observed.

Conclusion. The likely cause of behavioral disorders induced by the NGF antibodies during the prenatal and postnatal brain development is abnormal maturation of the cholinergic system in the basal forebrain. The results of the study complement the knowledge about the NGF regulatory function during the development of the nervous system and can be used for finding methods of compensation for the emerging disorders.

Keywords: mice; immunization; nerve growth factor; antibodies; somatic; sensorimotor; cognitive development; anxiety; motor activity

For citation: Lobanov A.V., Zakharova I.A., Morozov S.G. Effect of nerve growth factor antibody overproduction in pregnant female mice on the development of their offspring in the nesting and early post-nesting periods of development. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 34-48. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.2.34-48

Author's contribution: the concept and design of the study – Morozov S.G., Lobanov A.V.; collection and processing of material – Lobanov A.V., Zakharova I.A.; preparation of illustrative material, statistical processing, writing the text – Lobanov A.V.; editing the text – Zakharova I.A., 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: lobanov-av@yandex.ru

Information about the authors:

Lobanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>

Zakharova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-5648-4214>

Morozov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-5822-5729>

Financing. The study was funded by a government contract. Subject: FGFU-2022-0011.

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

Received 11.03.2024

Accepted 25.04.2024

Published 14.06.2024

Введение

Иммуноопосредованный патогенез нервно-психических расстройств и нарушений развития нервной системы у детей может быть связан с действием материнских мозг-реактивных АТ [1]. Высокий уровень АТ к такому белку как ФРН в организме беременных женщин коррелирует с состоянием здоровья новорожденных [2].

Функции ФРН в процессе развития нервной системы связаны с регуляцией нейрогенеза, созревания, выживания нервных клеток. ФРН необходим для развития и фенотипического поддержания симпатических и чувствительных нейронов периферической нервной системы, а также для формирования и сохранения функциональной целостности холинергических нейронов центральной нервной системы [3]. Эффекты ФРН обнаруживаются, начиная с момента деления нейроэпителиальных стволовых клеток в эмбриогенезе [4]. Проекции холинергических волокон ба-

зальных отделов переднего мозга распространяются на всю новую кору и гиппокамп [5]. Установлено, что ФРН оказывает более сильное влияние на рост нейронов в гиппокампе чем в нижних отделах мозга [5]. ФРН регулирует не только выживание и дифференцировку нейронов, но также глиальные и микроглиальные функции и нейровоспаление [5]. Эффекты ФРН опосредуются его взаимодействием со специфическим рецептором тропомиозинкиназой А (TrkA) или низкоаффинным неселективным рецептором p75 (p75NTR) [3]. Экспрессия TrkA в пирамидных нейронах разных слоев неокортекса выявлена в постнатальном периоде у крыс и увеличивается в течение первых двух недель онтогенеза [6].

В экспериментальных работах роль ФРН изучалась на моделях с дефицитом как самого белка, так и его рецептора TrkA [5, 7-9], а также на моделях с усилением функции ФРН [8]. Например, отсутствие TrkA при-

водило к дефициту холинергических проекций из базального отдела переднего мозга у животных [5], направленная мутация гена, кодирующего ФРН, вызывала дефицит периферической сенсорной иннервации [7], снижение экспрессии ФРН у мутантных мышей вызывала нарушение приобретения и сохранения памяти [5]. Инфузия ФРН ослабляет поведенческие нарушения, связанные с холинергической атрофией [5].

Общепринятый метод создания эндогенной аутоиммунной модели у мышей – это иммунизация животных определенными белковыми эпитопами с использованием полного и неполного адъювантов Фрейнда [1]. Преимуществом такого метода является естественная имитация повышения уровня материнских аутоантител в период формирования мозга у потомства мышей. Создание экспериментальной модели выработки аутоантител к ФРН у самок мышей позволит изучить взаимосвязь между изменением уровня антител к ФРН у матерей и последующими нарушениями развития их потомства после рождения.

Цель работы – изучить влияния гиперпродукции АТ к белку ФРН у мышей на развитие их потомства в гнездовом и раннем постгнездовом периодах развития.

Методика

В исследовании были использованы половозрелые самки и самцы мышей ICR, полученные из питомника лабораторных животных ФИБХ РАН, Пущино. Работы на животных проводили в лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИ-ОПП и были одобрены этическим комитетом ФГБНУ НИИОПП (протоколы заседаний №2 от 04.04.23 и №5 от 10.10.23).

Распределение животных по группам. В исследовании было сформировано две группы самок мышей:

«Контроль» и «ФРН». Животных контрольной группы подвергали ложной иммунизации адъювантами Фрейнда, мышей экспериментальной группы подвергали иммунизации белком ФРН совместно с адъювантами Фрейнда.

Интактная группа мышей была изучена ранее в сравнительном исследовании развития потомства животных с ложной иммунизацией адъювантами Фрейнда и потомства мышей без воздействия [10]. В результате исследования были выявлены значительные отставания в соматическом и сенсомоторном развитии потомства мышей, получавших адъюванты, в сравнении с потомством интактной группы. Поэтому для избегания повторной оценки результатов иммунизации адъювантами Фрейнда и для фокусирования на специфических эффектах гиперпродукции АТ к ФРН в данной работе приведены данные только для контрольной группы с введением адъювантов и экспериментальной группы с введением ФРН с адъювантами.

Распределение животных по группам в эксперименте и протоколы иммунизации приведены в **таблице 1**.

Иммунизация самок и получение потомства. Для получения аутоиммунного ответа к белкам ФРН самок мышей экспериментальной группы четырехкратно иммунизировали. Первую иммунизацию проводили с использованием полного адъюванта Фрейнда, вторую, третью и четвертую иммунизации осуществляли с использованием неполного адъюванта Фрейнда. Возраст мышей при первой иммунизации был 8 недель. Интервал между первыми тремя иммунизациями составлял 10 дней, временной период между третьей и четвертой иммунизациями был 1 месяц. Ложную иммунизацию проводили по аналогичной схеме. Суспензия для подкожного введения одному животному группы «ФРН» готовилась из расчета 10 мкг белка ФРН (Cloud-Clone Corp, США) плюс 150 мкл физио-

Таблица 1/ Table 1

Распределение животных по группам и протоколы иммунизации белком ФРН
Distribution of animals into groups and protocols for immunization with NGF protein

| Группы / Groups | Введение веществ / Administration of substances | Число иммунизированных самок / Number of immunized females |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Контроль / Control | 150 мкл физраствора + 150 мкл адъюванта Фрейнда* / 150 µl saline + 150 µl Freund's adjuvant * | 3 |
| ФРН / NGF | 10 мкг белка ФРН + 150 мкл физраствора + 150 мкл адъюванта Фрейнда* / 10 µg NGF protein + 150 µl saline + 150 µl Freund's adjuvant * | 3 |

Примечание. * – было проведено четыре иммунизации, первая иммунизация проводилась с использованием полного адъюванта Фрейнда, вторая, третья и четвертая с использованием неполного адъюванта Фрейнда.

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.

логического раствора (ПанЭко, Россия), плюс 150 мкл полного или не полного адьюванта Фрейнда (Sigma, США). Суспензию для ложной иммунизации готовили из физиологического раствора (ПанЭко, Россия) и адьювантов Фрейнда (Sigma, США) без добавления белков. Введение осуществляли подкожно в зоны лимфатических узлов в 4-5 точках.

Самок контрольной и экспериментальной групп, у которых титр АТ к ФРН не менее 1:3200 после третьей иммунизации, на следующий день после четвертой ложной или четвертой истинной иммунизацией (табл. 1) ссаживали с интактными самцами в возрасте 10-16 недель для получения потомства. Ссадку проводили в 8:00 из расчета одна самка на одного самца. Через 15 дней после первого дня ссадки самцов удаляли из клетки. Примерно за три дня до родов беременным самкам в клетку добавляли стерильную вату для постройки гнезда.

Тестирование животных в гнездовом периоде. После рождения детенышей тестировали с 1 по 20 постнатальные сутки (ПС). Исследование пометов начинали на следующий день после рождения (1 ПС). Методы оценки соматического развития и сенсомоторного созревания у мышей описаны ранее [10].

Формирование поведения спуска с приподнятой платформы в чистую клетку или клетку с домашними опилками проводили с 10 по 18 ПС. Мышей сначала тестировали на спуск в чистую, а затем домашнюю клетку. Животное помещали в центр приподнятой платформы (куб 10×10×10) и наблюдали в течение 120 с. Определяли способность спуска с приподнятой платформы.

Формирование реакции отчаяния при невозможности избежать опасного положения изучали в тесте удерживания животного в приподнятом положении за хвост в течение 120 с. Оценивали число смыканий задних конечностей и всех (передних и задних) конечностей вместе, а также продолжительность таких смыканий.

Формирование ориентации в пространстве и рабочей пространственной памяти изучали с 9 по 14 ПС в Y-лабиринте (6×6 см). Тест состоял из трех подходов по 30 секунд, интервал между попытками составлял 60 с. При третьем проходе расположение отсека с домашними опилками меняли на противоположное относительно двух предыдущих. При первом помещении в лабиринт изучали способность ориентации в пространстве и выбор домашнего отсека, при третьем тестировании оценивали ориентацию в лабиринте с использованием пространственной рабочей памяти по заходу в чистый отсек.

В возрасте 5-6 недель животных тестировали в открытом поле (ОП) и на приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) по методике, описанной с предыдущей работе [11]. Исследования в каждом тесте проводили в отдельный день. Порядок тестирования был одинаковым для всех животных.

Эксперименты на животных проводили с 14:00 до 21:00 ч.

Положительный результат тестов соматического, сенсомоторного развития и реализации поведения оценивали как «1» (например, животное смогло схватить стержень, перевернуться на плоскости, спустится с приподнятой платформы), отрицательный результат тестов оценивали как «0».

ИФА АТ к ФРН. АТ к белку ФРН определяли в крови животных всех групп через 10 дней после третьей иммунизации (или ложной иммунизации). Образцы крови забирали из орбитального синуса для получения сыворотки. АТ в сыворотке крови определяли стандартным твердофазным методом ИФА [12].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.1 (StatSoft, США). Для результатов, которые оценивались бинарно, вычисляли средние значения для группы в процентах. Для численных данных рассчитывали средние значения и стандартное отклонение или стандартные ошибки среднего. Бинарные данные сравнивали по Фишеру с определением критерия Chi2, численные – методом ANOVA, ANOVA2 тест Дункана.

Результаты

Влияние иммунизации самок мышей ФРН на развитие их потомства в гнездовом периоде. В эксперименте в группе «Контроль» и в группе «ФРН» было получено по три помета. Количество детенышей в контрольной группе составляло 27 мышей, в экспериментальной группе – 26 мышей. В экспериментальной группе погибло одно животное (самец) на 13 ПС.

Иммунизация самок мышей белком ФРН вызывала нарушения соматического созревания их потомства. Изучение динамики массы тела выявило отставание в наборе массы тела мышей группы «ФРН» в сравнении с контролем в период с 18 по 20 ПС (рис. 1).

Животные экспериментальной группы также отставали в соматическом развитии от животных контрольной группы по таким параметрам развития, как появление первичной шерсти (5 ПС), отхождение ушных раковин (4 ПС), смыкание шерсти на животе (11 ПС) (табл. 2), расхождение пальцев передних (5 ПС) и задних конечностей (4-5 ПС) (табл. 3). Динамика проре-

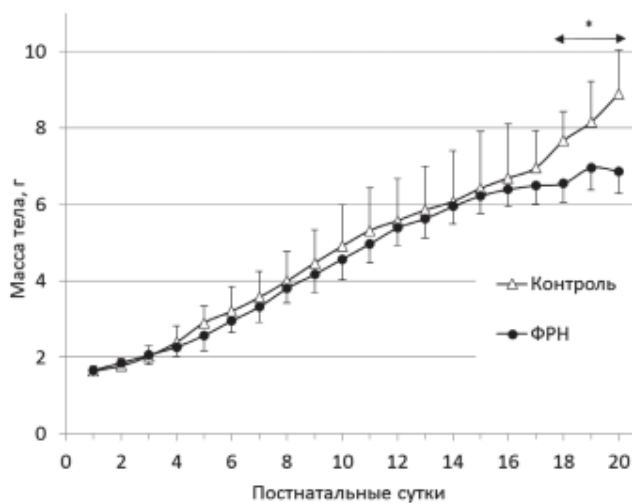


Рис. 1. Динамика массы тела у потомства мышей, иммунизированных ФРН. Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение; * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA 2, тест Дункана).

Fig. 1. Dynamics of body weight in offspring mice immunized with NGF. Data are presented as arithmetic mean \pm standard deviation; * – $p < 0.05$ relative to the control group (ANOVA 2, Duncan test).

звания резцов и открытия глаз у животных исследуемых групп не различалась (табл. 2).

Формирование сенсомоторных координаций изучалось в различных задачах по мере усложнения двигательных способностей в постнатальном периоде. В тесте схватывания палочки пальцами передней конечности у мышей экспериментальной группы было выявлено отставание от контроля в координации движений на 3 ПС (рис. 2, А). Координация движений передних и задних конечностей в ответ на тактильное раздражение живота у мышей экспериментальной группы формировалось с отставанием от контрольной группы на 10-11 ПС и 11-12 ПС, соответственно (рис. 2, Б, В). Координация движений передних конечностей при раздражении вибрисс у мышей группы «ФРН» также развивалась с задержкой относительно группы «Контроль» на 10-13 ПС (рис. 2, Г).

Более медленное развитие координации передних конечностей у мышей экспериментальной группы в сравнении с контролем на 14 ПС было выявлено в задаче избегания опасного положения с потерей опоры конечностей с использованием зрения (рис. 3, А). Отставание в формировании координаций у мышей

Таблица 2/ Table 2

Соматическое развитие у потомства мышей, иммунизированных ФРН
Somatic development in the offspring of mice immunized with NGF

| Показатели соматического развития / Indicators of somatic development | Группа / Group | Животные с проявлением соматического признака, % Animals with manifestation of somatic signs, % | | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | 3-е сутки / 3 rd day | 4-е сутки / 4 th day | 5-е сутки / 5 th day |
| Появление первичной шерсти / Fur appearance | Контроль / Control | 0 | 3 | 96 |
| | ФРН / NGF | 0 | 4 | 70 * |
| Отхождение ушных раковин / Ear separation | Контроль / Control | 5 | 86 | 100 |
| | ФРН / NGF | 0 | 52 * | 95 |
| | | 9-е сутки / 9 th day | 10-е сутки / 10 th day | 11-е сутки / 11 th day |
| Появление нижних Резцов / Incisors down appearance | Контроль / Control | 0 | 71 | 100 |
| | ФРН / NGF | 4 | 75 | 100 |
| | | 11-е сутки / 11 th day | 12-е сутки / 12 th day | 13-е сутки / 13 th day |
| Смыкание шерсти на животе / Fur closure in the ventral midline | Контроль / Control | 65 | 95 | 100 |
| | ФРН / NGF | 25 * | 85 | 100 |
| | | 14-е сутки / 14 th day | 15-е сутки / 15 th day | 16-е сутки / 16 th day |
| Открытие глаз / Eyes opening | Контроль / Control | 10 | 91 | 100 |
| | ФРН / NGF | 10 | 70 | 100 |

Примечание. * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2).
Note. * – $p < 0.05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test).

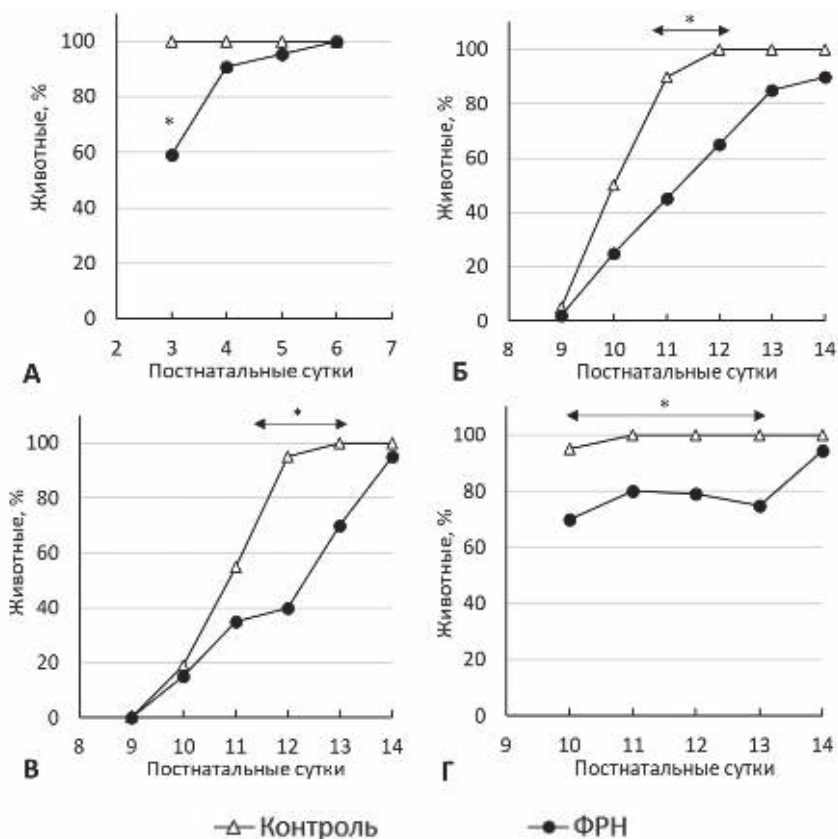


Рис. 2. Изменение формирования координации конечностей у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН.

Схватывание палочки пальцами передней конечности (А); координация движений передних (Б) и задних конечностей (Б) в ответ на тактильное раздражение живота; координация движение передних конечностей при раздражении вибрисс (Г). * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2).

Fig. 2. Changes in the formation of limb coordination in the offspring of female mice immunized with the NGF protein.

Grasping a stick with the fingers of the forelimb (A); coordination of movements of the forelimbs (B) and hind limbs (B) in response to tactile stimulation of the abdomen; coordination of the movement of the forelimbs during irritation of the whiskers (Г). * – $p < 0.05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test).

Таблица 3/ Table 3

Расхождение пальцев на передних и задних конечностях у потомства мышей, иммунизированных ФРН

Divergence of the digits on the fore and hind limbs in the offspring of mice immunized with NGF

| Показатели соматического развития / Indicators of somatic development | Группа / Group | Число разошедшихся пальцев на конечностях / Number of separated digits on limbs | | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | 4-е сутки / 4 th day | 5-е сутки / 5 th day | 6-е сутки / 6 th day |
| Передние конечности / Forelimbs | Контроль / Control | 0,54±1,70 | 5,00±0,00 | 5,00±0,00 |
| | ФРН / NGF | 0,33±1,59 | 4,42±0,28 * | 5,00±0,00 |
| Задние конечности / Hind limbs | Контроль / Control | 0,86±0,18 | 4,76±0,17 | 5,00±0,00 |
| | ФРН / NGF | 0,33±0,16 * | 3,52±0,34 * | 5,00±0,00 |

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего; * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA-2, Duncan’s тест).

Note. Data are presented as arithmetic mean ± standard error of the mean; * – $p < 0.05$ relative to the control group (ANOVA-2, Duncan’s test).

экспериментальной группы относительно контроля было выявлено в тестах: удерживания передними конечностями на горизонтальном канате на 6-9 ПС (рис. 3, Б), удерживания на сетке в положении головой вниз на 12-14 ПС (рис. 3, В), спуске по верительному канату на 16 и 18 ПС (рис. 3, Г), прохождения по приподнятой планке на 16-19 ПС (рис. 4, А).

Отставание в формировании способности согласованно координировать движения и проходить по планке совпадало с большим числом падений с приподнятой планке у этих животных на 18-19 ПС (рис. 4, Б).

Стремление мышей избегать ограниченную приподнятую платформу изучалось в варианте спуска с этой платформы в чистую и домашнюю клетки. При спуске

с платформы животные должны были преодолеть страх высоты. Во втором варианте мышам было легче преодолеть такой страх, т.к. они попадали в безопасное место с домашним запахом. При спуске в чистую клетку животные спускались в неизвестное место, что являлось дополнительным фактором стресса. Животные группы «ФРН» значительно реже спускались в чистую клетку чем мыши контрольной группы на 15-16 ПС (рис. 5, А) и на уровне тенденции на 11-18 ПС. Значимых различий в показателе латентного времени спуска в чистую клетку у мышей обеих групп не было (рис. 5, Б). Животные группы «ФРН» также значительно реже и медленнее спускались с приподнятой платформы в клетку с домашним запахом на 12-15 ПС (рис. 5, В, Г) в сравнении с показателя-

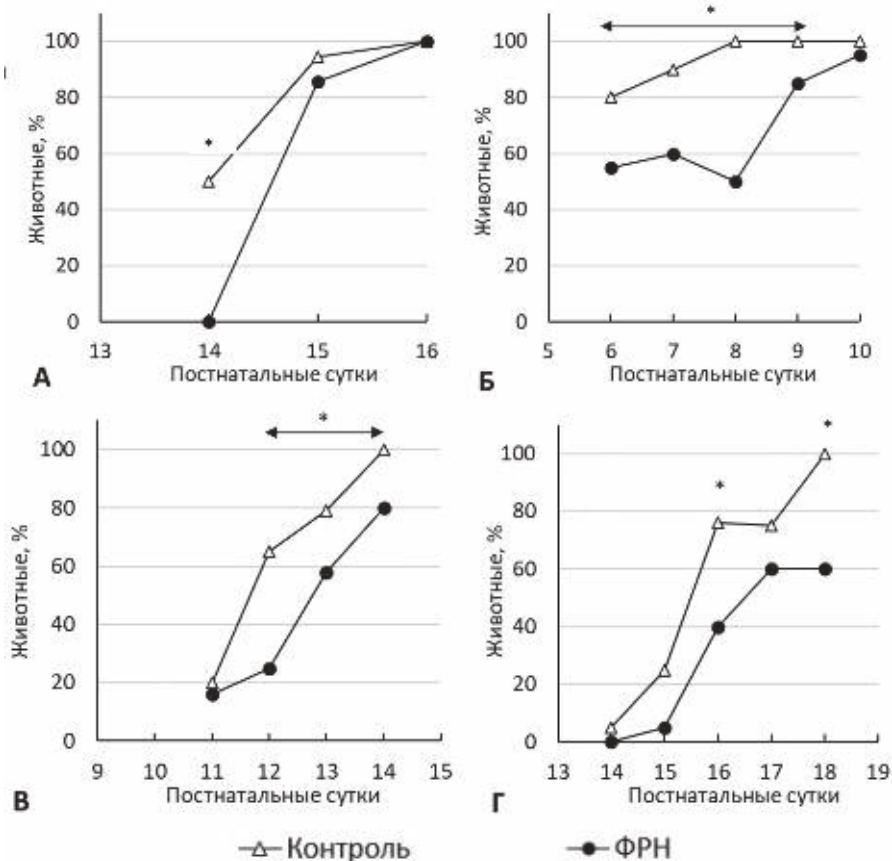


Рис. 3. Изменение формирования сенсомоторных координаций у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН.

Координация движений передних конечностей при использовании зрения (А); удерживание передними конечностями на горизонтальном канате (Б); удерживание на сетке в положении головой вниз (В); спуск по верительному канату (Г). * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2).

Fig. 3. Changes in the formation of sensorimotor coordination in the offspring of female mice immunized with the NGF protein.

Coordination of movements of the forelimbs when using vision (A); holding the forelimbs on a horizontal rope (B); holding on the net in a head down position (V); descent along the credence rope (G). * – $p < 0,05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test).

ми спуска у мышей группы «Контроль». Перед спуском с платформы животные в большинстве случаев сначала обследовали край платформы, для этого они находились на краю платформы, выглядывали за нее и совершали попытки спуска. Такое поведение на краю платформы являлось поведением оценки риска. Мыши экспериментальной группы в тесте с домашней клеткой, значимо

дольше находились на краю платформы, чем контрольные животные в тесте с чистой клеткой на 17 ПС и 12 ПС. В остальные дни исследования выявленные эффекты были на уровне тенденции. Число попыток спуска в чистую клетку у мышей группы «ФРН» было больше на 12 ПС и в домашнюю клетку на 17 ПС, чем у животных группы «Контроль», соответственно.

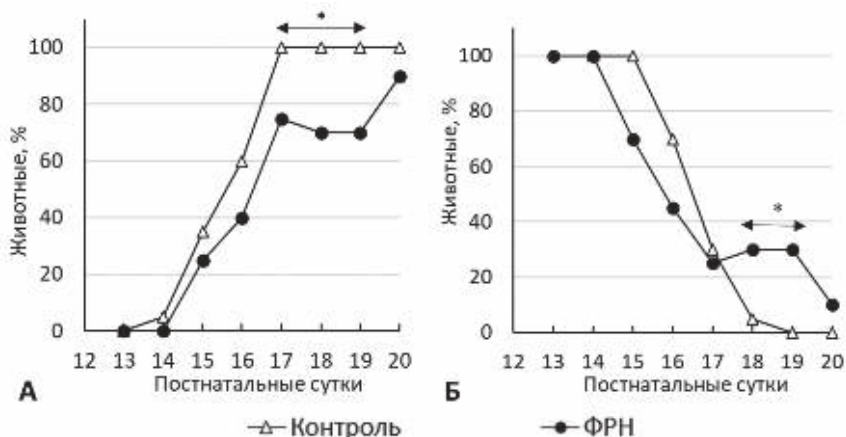


Рис. 4. Изменения в формировании способности проходить по приподнятой планке (дорожке) у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН.

Прохождение по планке (А); падение с планки (Б). * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2).

Fig. 4. Changes in the formation of the ability to walk along a raised bar (path) in the offspring of female mice immunized with the NGF protein.

Walking along the bar (A); falling from the bar (B). * – $p < 0,05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test).

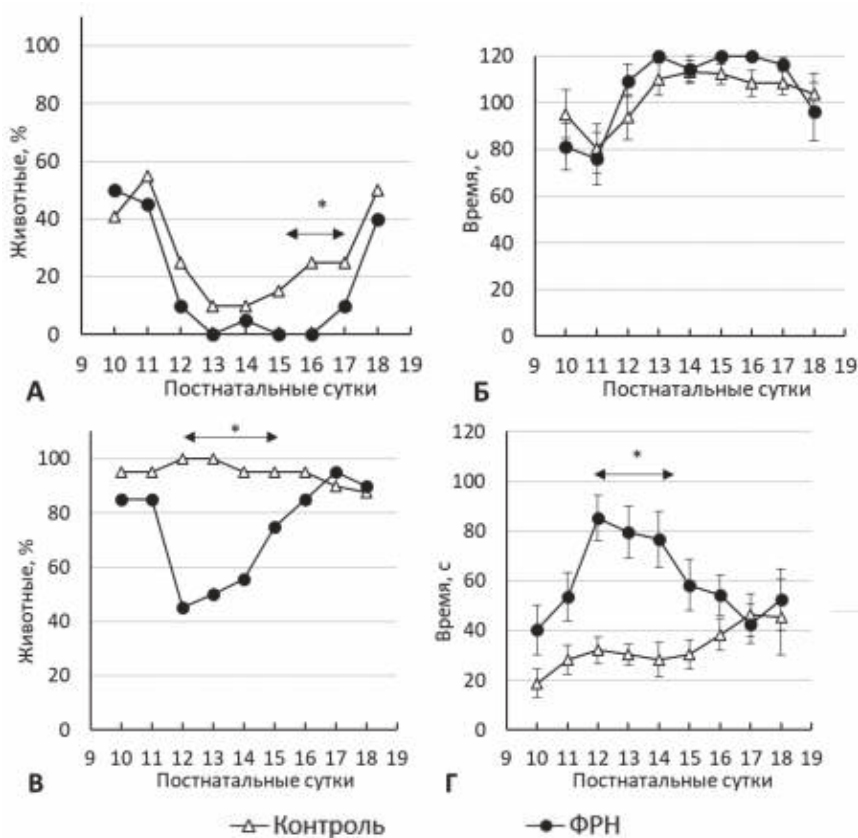


Рис. 5. Изменения в формировании способности спускаться с приподнятой платформы у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН.

Спуск в чистую клетку (А); спуск в домашнюю клетку (Б). * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2). Время, требуемое для спуска в чистую клетку (В); время, требуемое для спуска в домашнюю клетку (Г). Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA-2, Duncan's test).

Fig. 5. Changes in the formation of the ability to descend from an elevated platform in the offspring of female mice immunized with the NGF protein.

Descent into a clean cage (A); descent to the home cage (B). * – $p < 0,05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test). Time required to descend into a clean cage (B); time required to descend to the home cage (Г). Data are presented as arithmetic mean \pm standard error of the mean * – $p < 0,05$ relative to the control group (ANOVA-2, Duncan's test).

Несмотря на более выраженный страх, выявленный при спуске с приподнятой платформы, животные экспериментальной группы менее подвергались отчаянию при невозможности избежать опасного положения в течение 120 с теста удерживания за хвост. Отчаяние характеризовалось частотой и продолжительностью смыкания задних конечностей или всех конечностей (передние и задние) вместе. Животные экспериментальной группы значимо меньше смыкали задние конечности на 15-16 ПС (рис. 6, А), а также менее продолжительно удерживали соединенные задние конечности на 15, 16 и 18 ПС (рис. 6, Б) в сравнении с контролем. Смыкание вместе всех четырех конечностей у животных экспериментальной группы было бо-

лее редким на 16, 18 ПС (рис. 6, В) и менее продолжительным на 18 ПС относительно контроля (рис. 6, Г).

Формирование когнитивных способностей у мышей изучалось в Y-образном лабиринте по показателю ориентации в пространстве при первом обследовании лабиринта и ориентации по памяти при третьем помещении в лабиринт. У мышей экспериментальной группы развитие способности ориентироваться в пространстве и находить отсек с домашними опилками происходило с задержкой на 9 ПС (рис. 7, А) в сравнении с контролем. Время, которое требовалось для захода в домашний отсек, было более продолжительным у животных экспериментальной группы на 10-11 ПС (рис. 7, Б).

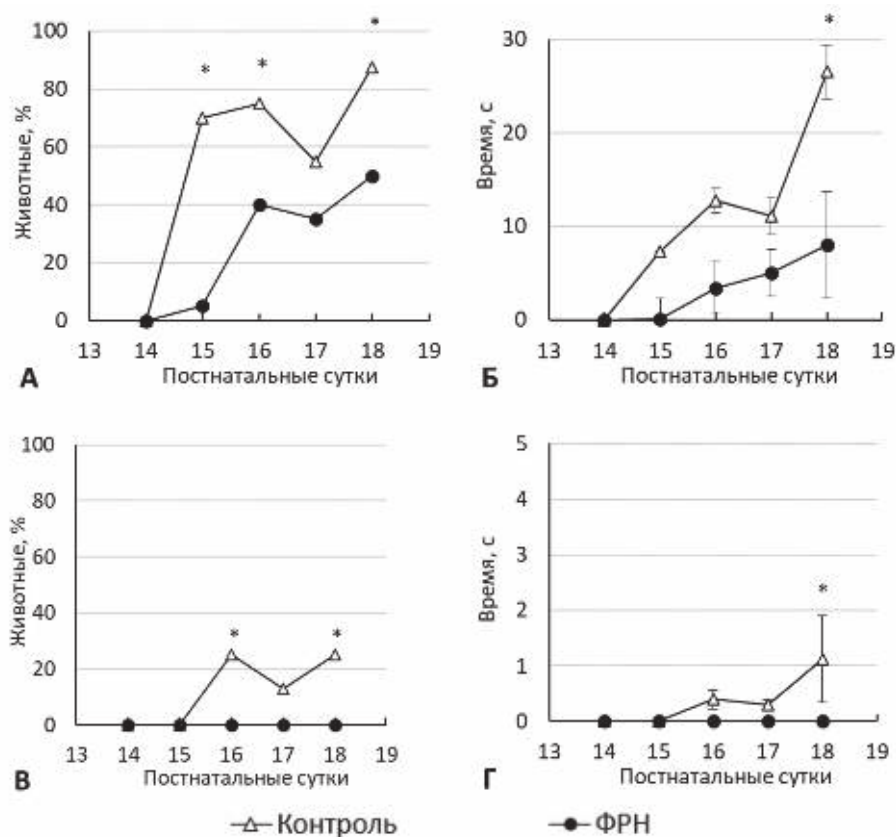


Рис. 6. Изменения в формировании отчаяния у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН.

Смыкание лап задних конечностей (А); смыкание лап всех конечностей (передних и задних) (В). * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2). Время смыкания лап задних конечностей (Б); время смыкания лап всех конечностей (Г). Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA-2, Duncan's тест).

Fig. 6. Changes in the formation of despair in the offspring of female mice immunized with the NGF protein.

Closing the paws of the hind limbs (A); closing of the paws of all limbs (front and rear) (B). * – $p < 0.05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test). Time of closing the paws of the hind limbs (B); time of closing of the paws of all limbs (G). Data are presented as arithmetic mean \pm standard error of the mean * – $p < 0.05$ relative to the control group (ANOVA-2, Duncan's test).

У группы «ФРН» было выявлено отставание в формировании пространственной рабочей памяти относительно группы «Контроль» на 13-14 ПС (рис. 7, В, Г).

Влияние иммунизации самок мышей ФРН на поведение их потомства в раннем постгнездовом периоде. Исследование животных в тесте ОП и ПКЛ проводили в возрасте 5-6 недель, отдельно для самцов и самок.

Различия в поведении в ОП были выявлены только у самок экспериментальной и контрольной групп. Самки мышей группы «ФРН» проявляли большую двигательную активность, что характеризовалось увели-

чением времени активности, увеличением пройденной дистанции и уменьшением продолжительности отдыха (табл. 4).

Параметры поведения в центральном квадрате, которые характеризуют тревожность, у мышей всех групп не отличались. Однако в тесте ПКЛ животные экспериментальной группы обоего пола проявляли большую тревожность и меньше оценивали риск. Увеличение тревожности у самцов группы «ФРН» характеризовалось более редкими заходами в открытый рукав и увеличением числа болюсов, у самок эксперимен-

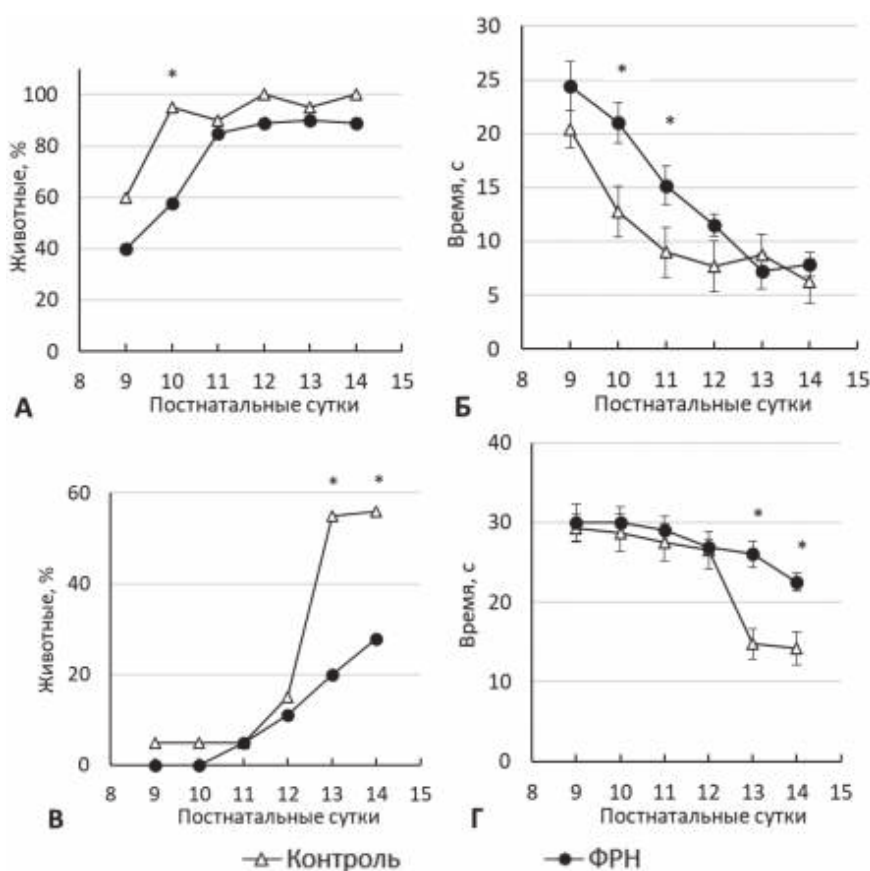


Рис. 7. Изменения в формировании когнитивных способностей в Y-образном лабиринте у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН. Способность найти отсек с домашними опилками при первом посещении лабиринта (А); способность выбрать чистый отсек при третьем посещении лабиринта (В). * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (по Фишеру, критерий χ^2).

Время захода в домашний отсек при первом посещении лабиринта (Б); время выбора чистого отсека при третьем посещении лабиринта (Г). Данные представлены как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA-2, Duncan's test).

Fig. 7. Changes in the formation of cognitive abilities in the Y-maze in the offspring of female mice immunized with the NGF protein.

Ability to find a compartment with household sawdust on the first visit to the maze (A); ability to choose a clean compartment on the third visit to the maze (B). * – $p < 0.05$ relative to the control group (Fisher, χ^2 test). Time of entering the home compartment when visiting the maze for the first time (B); time of choosing a clean compartment on the third visit to the maze (F). Data are presented as arithmetic mean \pm standard error of the mean * – $p < 0.05$ relative to the control group (ANOVA-2, Duncan's test).

тальной группы – более редкими заходами в открытые рукава, увеличением числа болюсов, более коротким периодом пребывания в открытом рукаве и более продолжительным нахождением в закрытом рукаве в сравнении с поведением самцов и самок контрольной группы, соответственно. Уменьшение числа выглядываний из закрытого лабиринта в область центрального квадрата было выявлено у мышей обоего пола экспериментальной группы в сравнении с контролем (снижения поведения оценки риска у животных группы «ФРН») (табл. 5).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании было выявлено, что повышение уровня АТ к ФРН у самок мышей во время беременности вызывало нарушение соматического, сенсомоторного и когнитивного созревания их потомства, а также оказывало влияние на тревожное и депрессивное поведение этих животных.

Влияние ФРН на динамику массы тела выявлена в различных экспериментальных исследованиях. Инфузия ФРН гибридным самцам крыс F344/BN в течение 2 недель вызывала увеличение массы тела, как предполагается, за счет холинергической стимуля-

цией прилежащего ядра [13]. Известно, что дефицит ФРН во время развития снижает плотность иннервации периферической симпатической нервной системы (легкие, сердце, сосуды, печень, поджелудочная железа, толстая кишка, селезенка, тимус, почки и мочевой пузырь) [14, 15]. Возможно, что нарушение формирования симпатической стимуляции внутренних органов оказывало влияние на динамику массы тела и вызывало задержку формирования других соматических признаков у мышей в нашем исследовании. Положительная корреляция между сниженной массой тела и нарушением симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы показана у плодов овец [16]. Изменение ФРН-зависимого роста аксонов симпатических нейронов выявлено у дистрофических мышей [17]. Роль ФРН, как метаболического фактора, действующего на глюкозный и энергетический обмен, бета-клетки поджелудочной железы и сердечно-сосудистый гомеостаз обсуждается в обзорной статье В. Карито с коллегами [18].

В проведенном исследовании были показаны значительные отставания в формировании сенсомоторных координаций конечностей на протяжении всего гнездового периода от простых движений пальцев

Таблица 4/ Table 4

Поведение в открытом поле у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН, в возрасте 5 недель
Behavior in the open field in the offspring of female mice immunized with NGF protein at the age of 5 weeks

| Параметры поведения / Behavior Parameters | Группы / Groups | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| | Контроль самцы / Control males | ФРН самцы / NGF males | Контроль самки / Control females | ФРН самки / Control females |
| Общая дистанция, см / Total distance, cm | 2848±196 | 2928±145 | 2378±218 | 3046±163* |
| Время двигательной активности, с / Motor activity time, s | 80,0±2,92 | 87,7±2,09 | 77,3±3,56 | 86,7±2,0* |
| Время отдыха, с / Rest time, s | 40,0±2,92 | 32,1±3,78 | 44,7±3,78 | 33,3±2,10 * |
| Дистанция в центре, см / Distance in center, cm | 135±36,3 | 96,1±16,1 | 79,1±18,9 | 142±29,2 |
| Время в центре, с / Time at center, s | 4,40±0,92 | 4,06±0,74 | 6,88±2,69 | 5,47±1,12 |
| Средняя скорость на всей площадке, см/с / Average speed over the open field, cm/s | 32,3±1,63 | 32,1±1,11 | 0,3±2,48 | 33,9±1,38 |
| Продолжительность гиперактивности, с / Duration of hyperactivity, s | 36,9±2,42 | 38,2±1,80 | 33,78±3,28 | 39,74±13,4 |
| Число стоек на периферии / Number of rear on the periphery | 2,12±0,44 | 2,42±0,39 | 2,14±0,35 | 2,68±0,49 |

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего. * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA-2, Duncan's test).

Note. Data are presented as arithmetic mean ± standard error of the mean. * – $p < 0.05$ relative to the control group (ANOVA-2, Duncan's test).

в первые дни после рождения и заканчивая сложными координациями при перемещении по приподнятой планке в возрасте трех недель. Исследованные двигательные реакции формировались в ответ на тактильные раздражения кожи и вибрисс, а также при обработке зрительной информации. Причинами выявленных нарушений могут являться изменения в формировании таламокортикальных, внутрикортикальных и кортикофугальных связей участвующих в обработке сенсорной информации разной модальности в областях соматосенсорной и зрительной коры и регуляции движений в моторной коре, связанные с дефицитом ФРН [19].

Известно, что холинергические нейроны базального отдела переднего мозга, в развитии и функционировании которых важную роль играет ФРН (пути ФРН/trkA), модулируют когнитивные функции [20]. Нарушение холинергической иннервации базальных нейронов, связанное с потерей синапсов между базальным отделом переднего мозга и тканями-мишенями гиппокампа и коры коррелирует с потерей памяти при нейродегенеративных расстройствах. ФРН широко исследуется как кандидат на терапию при неврологических заболеваниях с холинергической дисфункцией, например, болезни Альцгеймера и деменции с тельцами Леви [21]. В мышинной модели болез-

ни Альцгеймера Ts65Dn метаболический дефицит ФРН вызывал недоразвитие холинергических нейронов переднего мозга и когнитивные нарушения [22]. В проведенном нами исследовании воздействие материнских антител к ФРН влияло на формирование когнитивных способностей, таких как ориентация в пространстве и формирование пространственной рабочей памяти в раннем онтогенезе и, вероятно, также было связано с нарушением нейротрофической функции ФРН в отношении холинергических нейронов переднего мозга. Дальнейшее изучение когнитивных способностей у потомства иммунизированных мышей во взрослом и старом возрасте позволит оценить последствия раннего воздействия антител к ФРН на обучаемость и память в течение последующего онтогенеза.

Участие ФРН в тревожном поведении у мышей выявлено при тестировании в ПКЛ [23]. Степень тревожноподобного поведения в ПКЛ связана с уровнем ФРН в дорсальном гиппокампе и миндалевидном теле. Снижение тревожного поведения происходит при субхроническом лечении животных литием и связано с изменением уровня ФРН в префронтальной коре, гиппокампе, миндалевидном теле и лимбической системе переднего мозга [24]. Степень тревожного поведения в приподнятом крестообразном

Таблица 5/Table 5

Поведение в приподнятом крестообразном лабиринте у потомства самок мышей, иммунизированных белком ФРН, в возрасте 5 недель
Behavior in the elevated plus maze in the offspring of female mice immunized with NGF protein at the age of 5 weeks

| Параметры поведения / Behavior Parameters | Группы / Groups | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| | Контроль самцы / Control males | ФРН самцы / NGF males | Контроль самки / Control females | ФРН самки / Control females |
| Число заходов в открытый рукав / Number of entries into open arm | 3,00±2,00 | 0,40±0,24 | 3,83±1,77 | 1,00±0,31 |
| Число заходов в закрытый рукав / Number of entries into a closed arm | 13,0±1,95 | 2,20±0,48 * | 12,8±1,32 | 2,20±1,20 * |
| Время в открытых рукавах, с / Time in open arms, s | 33,7±16,5 | 6,80±4,27 | 33,5±8,96 | 6,20±4,47 * |
| Время в закрытых рукавах, с / Time in closed arms, s | 246±20,5 | 268±9,65 | 200±37,6 | 292±4,13 * |
| Число выглядываний из закрытого рукава в центральную часть / Number of peeks from a closed arms into the central part | 15,2±2,28 | 6,40±0,24 * | 14,2±1,89 | 4,80±0,87 * |
| Болюсы / Boluses | 0,56±0,23 | 6,40±0,93 * | 0,33,3±0,21 | 5,80±0,53 * |

Примечание. Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего. * – $p < 0,05$ относительно контрольной группы (ANOVA-2, Duncan's test).

Note. Data are presented as arithmetic mean ± standard error of the mean. * – $p < 0.05$ relative to the control group (ANOVA-2, Duncan's test).

лабиринте положительно связана с уровнями нейротрофического фактора мозга в дорсальном гиппокампе, но отрицательно связана с уровнями ФРН в дорсальном гиппокампе и миндалевидном теле [25]. В нашем исследовании нарушения, связанные со страхом и тревогой, впервые проявлялись в двухнедельном возрасте и могли происходить из-за нарушений в созревании лимбо-кортикальных связей (цепей тревожности) [26], которые формируются у мышей на 14 ПС [26]. В постгнездовом периоде развития тревожность у тестируемых животных была выявлена в тесте ПКЛ. Наблюдался половой диморфизм с более выраженной тревожностью у самок. Такая же гипертревожность у самок по сравнению с самцами выявлена в исследовании других авторов и связана с генетической вариацией выработки ФРН [27]. Половые различия объясняются различиями в уровнях ФРН миндалевидном теле и гиппокампе у самцов и самок, зависимостью активности ФРН от концентрации эстрогена и прогестерона [28]. В нашем исследовании более высокая тревожность у самок мышей в постгнездовом периоде сочеталась с элементами гиперактивного поведения у этих животных в ОП. Полученные результаты согласуются с ранее установленной взаимосвязью тревоги и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, которые связаны с действием ФРН и зависят от пола [28]. У старых самок мышей конъюнктивное введение специфических антител к ФРН в отличие от результатов нашего исследования снижало тревожные поведенческие реакции [29].

Изучение поведения мышей в тесте удерживания за хвост показало, что воздействие материнских антител к ФРН замедляло формирование поведения отчаяния у мышей в раннем онтогенезе. Такой эффект был выявлен впервые. В доклинических исследованиях различных фармакологических препаратов для лечения депрессии показана взаимосвязь между снижением ФРН в гиппокампе и усилением поведения отчаяния у животных [30]. У людей снижение экспрессии ФРН и/или TrkA в гиппокампе коррелирует с депрессией [31]. Можно предположить, что дефицит ФРН, вызванный действием материнских АТ, в дальнейшем онтогенезе приведет формированию депрессивного поведенческого фенотипа.

ФРН действует не только на нервные клетки, но также влияет на глиальные клетки и микроглию. Известно, что ФРН регулирует олигодендрогенез, уменьшая миелинизацию в центральной нервной системе [32], а его дефицит может приводить к преждевременной миелинизации в мозге мышей и влиять на

поведение животных [33]. Взаимодействуя с микроглией ФРН направляет её к нейропротекторному и противовоспалительному фенотипу. Известно, что активация нейровоспаления нарушает формирование мозга и модулирует изменение поведения животных [34]. Дополнительным механизмом нарушения поведения в постнатальном периоде в нашем исследовании могла быть активация микроглии, вызванная недостатком ФРН.

Таким образом, моделирование эндогенной выработки АТ к ФРН у самок мышей вызвало нарушения постнатального развития их потомства. Вероятными причинами нарушений поведения, вызванных влиянием АТ к ФРН в периоды пренатального и постнатального нейрогенеза, являются аномалии созревания холинергической системы базальных отделов переднего мозга. Полученные результаты дополняют данные о регуляторной функции ФРН в период развития нервной системы и могут быть использованы для поиска методов компенсации возникающих нарушений. Особое практическое значение, в связи с этим, будет иметь изучение взаимосвязи между воздействием АТ к ФРН в раннем онтогенезе и ускоренной нейродегенерацией с потерей когнитивных способностей у взрослых животных в последующем.

Литература

(п.п. 1-9; 12-34 см. References)

10. Лобанов А.В., Захарова И.А., Лобанова Н.Н., Морозов С.Г. Раннее соматическое и сенсомоторное развитие потомства от мышей с введением полного адьюванта Фрейнда до беременности. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(3): 29-38. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.29-38>
11. 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 детском и подростковом возрасте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(4): 49-60. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.49-60>

References

1. 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. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0126-1>
2. Poletaev A.B., Morozov S.G. Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. *Human Antibody*. 2000; 9: 215-21. PMID: 11341175
3. Gioiosa L., Iannitelli A., Aloe L. Stress, anxiety and schizophrenia and neurotrophic factors: the pioneer studies with nerve

- growth factor. *Riv Psichiatr.* 2009; 44(2): 88-94. <https://doi.org/10.1708/420.4978>
4. Aloe L., Rocco M.L., Bianchi P., Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med.* 2012; 29(10): 239. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-239>
 5. 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; 5(4): 501-9. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90089-X](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90089-X)
 6. Sakamoto H., Kuzuya H., Tamaru M., Sugimoto S., Shimizu J., Fukushima M., et al. Developmental changes in the NGF content in the brain of young, growing, low-birth-weight rats. *Neurochem Res.* 1998; 23(1): 115-20. <https://doi.org/10.1023/a:1022465807253>
 7. Kwon H.J., Lee K.Y., Park I.K., Park M.S., Lee M.Y., Kim M.K. Expression of tyrosine kinase A in the cerebral cortex of postnatal developing rat. *J Vet Sci.* 2005; 6(3): 185-9.
 8. Yang W., Sung K., Zhou F., Xu W., Rissman R.A., Ding J., et al. Targeted Mutation (R100W) of the Gene Encoding NGF Leads to Deficits in the Peripheral Sensory Nervous System. *Front Aging Neurosci.* 2018; 13: 10: 373. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00373>
 9. Calvo-Enrique L., Lisa S., Vicente-García C., Deogracias R., Arévalo J.C. Enhanced TrkA signaling impairs basal forebrain-dependent behavior. *Front Mol Neurosci.* 2023; 16: 1266983. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1266983>
 10. Lobanov A.V., Zakharova I.A., Lobanova N.N., Morozov S.G. Early somatic and sensorimotor development of mice offspring with the introduction of a complete Freund's adjuvant before pregnancy. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2023; 67(3): 29-38. (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.03.29-38>
 11. Lobanov A.V., Perepechenova N.A., Zakharova I.A., Lobanova N.N., Morozov S.G. The effect of prenatal and postnatal exposure to antibodies to the S100B protein on the behavior of mice in nesting and juvenile periods of development. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2022; 66(4): 49-60. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.49-60> (in Russian)
 12. 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. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.037>
 13. Williams L.R., Oostveen J.A. Sensitivity of Fischer 344 x brown Norway hybrid rats to exogenous NGF: weight loss correlates with stimulation of striatal choline acetyltransferase. *Neurosci Lett.* 1992; 147(2): 136-8.
 14. Lommatzsch M., Quarcoo D., Schulte-Herbrüggen O., Weber H., Virchow J.C., Renz H., et al. Neurotrophins in murine viscera: a dynamic pattern from birth to adulthood. *Int J Dev Neurosci.* 2005; 23(6): 495-500. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.05.009>
 15. Pius-Sadowska E., Machaliński B. Pleiotropic activity of nerve growth factor in regulating cardiac functions and counteracting pathogenesis. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2): 974-87. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13138>
 16. Frasch M.G., Müller T., Wicher C., Weiss C., Löhle M., Schwab K., et al. Fetal body weight and the development of the control of the cardiovascular system in fetal sheep. *J Physiol.* 2007; 579(Pt 3): 893-907. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.124800>
 17. Lombardi L., Persiconi I., Gallo A., Hoogenraad C.C., De Stefano M.E. NGF-dependent axon growth and regeneration are altered in sympathetic neurons of dystrophic mdx mice. *Mol Cell Neurosci.* 2017; 80: 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.01.006>
 18. Carito V., Ceccanti M., Tarani L., Ferraguti G., Chaldakov G.N., Fiore M. Neurotrophins' Modulation by Olive Polyphenols. *Curr Med Chem.* 2016; 23(28): 3189-97. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160627104022>
 19. Caleo M., Maffei L. Neurotrophins and plasticity in the visual cortex. *Neuroscientist.* 2002; 8(1): 52-61. <https://doi.org/10.1177/107385840200800110>
 20. Calvo-Enrique L., Lisa S., Vicente-García C., Deogracias R., Arévalo J.C. Enhanced TrkA signaling impairs basal forebrain-dependent behavior. *Front Mol Neurosci.* 2023; 16: 1266983. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1266983>
 21. Madokoro Y., Kato D., Tsuda Y., Arakawa I., Suzuki K., Sato T. Direct enhancement effect of hippocampal cholinergic neurostimulating peptide on cholinergic activity in the hippocampus. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(10): 8916. <https://doi.org/10.3390/ijms24108916>
 22. Velazquez R., Ash J.A., Powers B.E., Kelley C.M., Strawderman M., Luscher Z.I., et al. Maternal choline supplementation improves spatial learning and adult hippocampal neurogenesis in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis.* 2013; 58: 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.04.016>
 23. Jockers-Scherübl M.C., Zubraegel D., Baer T., Linden M., Danker-Hopfe H., Schulte-Herbrüggen O., et al. Nerve growth factor serum concentrations rise after successful cognitive-behavioural therapy of generalized anxiety disorder. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31(1): 200-4. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.09.006>
 24. Hellweg R., Lang U.E., Nagel M., Baumgartner A. Subchronic treatment with lithium increases nerve growth factor content in distinct brain regions of adult rats. *Mol Psychiatry.* 2002; 7(6): 604-8. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001042>
 25. Yee B.K., Zhu S.W., Mohammed A.H., Feldon J. Levels of neurotrophic factors in the hippocampus and amygdala correlate with anxiety- and fear-related behaviour in C57BL6 mice. *J Neural Transm (Vienna).* 2007; 114(4): 431-44. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0548-9>
 26. 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. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00192>
 27. Lang U.E., Hellweg R., Bajbouj M., Gaus V., Sander T., Gallinat J. Gender-dependent association of a functional NGF polymorphism with anxiety-related personality traits. *Pharmacopsychiatry.* 2008; 41(5): 196-9. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082070>
 28. Bjorling D.E., Beckman M., Clayton M.K., Wang Z.Y. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience.* 2002; 110(1): 155-67. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00568-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00568-1)
 29. Berry A., Aloe L., Rossi S., Bonsignore L.T., Capone F., Alleve E., et al. Conjecturally administered NGF antibody reduces pain sensitivity and anxiety-like behavioral responses in aged female mice. *Behav Brain Res.* 2010; 210(2): 284-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.02.037>
 30. Hashikawa-Hobara N., Otsuka A., Ishikawa R., Hashikawa N. Roman chamomile inhalation combined with clomipramine treatment improves treatment-resistant depression-like behavior in mice. *Biomed Pharmacother.* 2019; 118: 109263. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109263>
 31. Erbay L.G., Karlıdağ R., Oruç M., Çiğremiş Y., Celbiş O. Association of BDNF / TrkB and NGF / TrkA levels in postmortem brain

- with major depression and suicide. *Psychiatr Danub.* 2021; 33(4): 491-8. <https://doi.org/10.24869/psyd.2021.491>
32. Brandi R., Fabiano M., Giorgi C., Arisi I., La Regina F., Malerba F., et al. Nerve Growth Factor Neutralization Promotes Oligodendrogenesis by Increasing miR-219a-5p Levels. *Cells.* 2021; 10(2): 405. <https://doi.org/10.3390/cells10020405>
33. Kikusui T., Mori Y. Behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. *J Neuroendocrinol.* 2009; 21(4): 427-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01837.x>
34. Solek C.M., Farooqi N., Verly M., Lim T.K., Ruthazer E.S. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Dev Dyn.* 2018; 247(4): 588-619. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24612>

Сведения об авторах:

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

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

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