

УДК: 616-092

## **Антитела к глутамату как регуляторы мнестических функций ЦНС при нейродегенеративных повреждениях и старении головного мозга**

**Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А.**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*Антитела играют важнейшую роль в иммунной системе. Они участвуют в регуляции многоступенчатых биохимических процессов и могут выступать с одной стороны, как защитные факторы, а с другой, ведут к разнообразным патологическим процессам, возникающим при взаимодействии антиген-антитело. Особый интерес в настоящее время представляет механизм иммунной регуляции центральной нервной системы (ЦНС) в виде продукции аутоантител к нейромедиаторам, которые являются важным молекулярным звеном во взаимодействии этих систем. Как показано в настоящее время, антитела к нейромедиаторам могут выступать в качестве эндогенных протективных веществ, участвующих в регуляции ЦНС при различных ее нарушениях. Показана роль антител к глутамату в регуляции мнестических функций ЦНС при старении и нейродегенеративной патологии головного мозга. На различных экспериментальных моделях нейродегенеративной патологии головного мозга и при старении у животных показаны антиамнестические свойства поликлональных моноспецифических антител к глутамату.*

**Ключевые слова:** антитела к глутамату; память; белок S100A9; старение; нейромедиаторы гиппокамп; префронтальная кора

**Для цитирования:** Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А. Антитела к глутамату как регуляторы мнестических функций ЦНС при нейродегенеративных повреждениях и старении головного мозга. *Патогенез*. 2022; 20(3): 13-17.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.03.13-17

**Для корреспонденции:** Давыдова Татьяна Викторовна, e-mail: dav-ta@yandex.ru

**Финансирование:** Исследование не имеет спонсорской поддержки

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Поступила:** 07.09.2022

## **Glutamate antibodies as regulators of mnemonic functions of the CNS in neurodegenerative damages and aging of the brain**

**Davydova T.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A.**

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

*Antibodies play an important role in the immune system. They are involved in the regulation of multistage biochemical processes and can act, on the one hand, as protective factors, and on the other hand, lead to a variety of pathological processes that occur during the antigen-antibody interaction. Of particular interest at present is the mechanism of immune regulation of the central nervous system (CNS) in the form of production of neurotransmitter autoantibodies that are an important molecular link in the interaction of these systems. As shown at present, neurotransmitter antibodies can act as endogenous protective substances involved in the regulation of the CNS in various disorders. The article focused on the role of glutamate antibodies in the regulation of mnemonic functions of the CNS during aging and neurodegenerative pathology of the brain. Anti-amnesic properties of polyclonal monospecific glutamate antibodies have been shown on various experimental models of brain neurodegenerative pathology and during aging of animals.*

**Key words:** glutamate antibodies; memory; S100A9 protein; aging; neurotransmitters; hippocampus; prefrontal cortex

**For citation:** Davydova T.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A. [Glutamate antibodies as regulators of mnemonic functions of the CNS in neurodegenerative damages and aging of the brain]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(3): 13-17. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.03.13-17

**For correspondence:** Davydova Tania Victorovna, e-mail: dav-ta@yandex.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

**Received:** 07.09.2022

Нервная, иммунная и эндокринная системы тесно взаимосвязаны между собой и составляют общую интегрирующую нейроиммуноэндокринную систему, осуществляющую работу на основе взаимной регуляции. В ней участвуют нейромедиаторы, нейропептиды, трофические факторы, гормоны, лимфокины, антитела, которые взаимодействуют через соответствующий рецепторный аппарат, обеспечивая поддержания гомеостаза в организме [1, 2].

Антитела играют важнейшую роль в иммунной системе. Они участвуют в регуляции многоступенчатых биохимических процессов и могут выступать с одной стороны, как защитные факторы, а с другой, ведут к разнообразным патологическим процессам, возникающим при взаимодействии антиген-антитело. Особый интерес в настоящее время представляет механизм иммунной регуляции центральной нервной системы (ЦНС) в виде продукции аутоантител к нейромедиаторам, которые являются важным молекулярным звеном во взаимодействии этих систем. Показано, что антитела к нейромедиаторам могут выступать в качестве эндогенных протективных веществ, участвующих в регуляции ЦНС при различных ее нарушениях [3]. Установлен протективный эффект антител к серотонину на моделях алкоголизма и наркомании [3], экспериментального паркинсонического синдрома [4, 5], антител к глутамату при экспериментальной эпилепсии [6], нейропатическом болевом синдроме [7]. Антитела к нейромедиаторам становятся объектом исследований взаиморегуляции и взаимодействий между нервной и иммунной системами [1–3], составляющих основу различных нейропсихических нарушений при нейродегенеративных повреждениях и старении головного мозга. Особое внимание привлекает в этих процессах роль глутамата, исследуемая с помощью антител к нему.

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС, участвующим во многих процессах в мозге, включая и когнитивные функции [8]. С одной стороны, известно, что при болезни Альцгеймера наблюдается вовлечение глутаматергической системы с нарушением гомеостаза глутамата, а также изменениями в работе глутаматных NMDA-рецепторов [9–12]. С другой стороны, старение организма, характеризующееся изменениями, приводящими к нарушению гомеостаза и нарастанию дестабилизации жизненных функций, сопровождается когнитивным дефицитом, в частности нарушениями обучения и памяти [13].

На экспериментальных моделях нейродегенеративной патологии головного мозга и при старении у животных были установлены антиамнестические свойства поликлональных моноспецифических антител к глутамату. На модели болезни Альцгеймера с введением в ядра Мейнерта нейротоксического фрагмента  $A\beta_{25-35}$ , вызывающего нарушение выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у половозрелых крыс, однократное интраназальное введение антител к глутамату

в дозе 300 мкг/кг, снижало выраженность мнестических нарушений памяти более чем в четыре раза [14].

Антиамнестическое действие антител к глутамату было также показано в экспериментах на другой модели нейродегенеративного повреждения мозга, связанного с амилоидогенными структурами провоспалительного белка S100A9, вовлеченного в амилоидный каскад при болезни Альцгеймера.

В последнее время интерес вызывает исследование процессов воспаления при развитии болезни Альцгеймера, как инициаторной фазы нарушения сворачивания белков и последующей нейродегенерации [15]. Среди молекулярных факторов, участвующих в воспалительных реакциях, пристальное внимание уделяется провоспалительному белку S100A9, который колокализуется с  $A\beta_{1-42}$  пептидом в мозге, и рассматривается в качестве дифференциального биомаркера раннего когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера [16]. Обнаружено повышение экспрессии гена белка S100A9 в клетках микроглии височной коры головного мозга – как при генетических, так и спорадических случаях болезни Альцгеймера. Показано, что в определенных условиях *in vivo* и *in vitro* S100A9 может образовывать токсические амилоидогенные олигомерные и фибриллярные структуры, вызывающие гибель клеток в мозге [16].

Интраназальное введение раствора S100A9 олигомеров в течение 14 суток 12-месячным мышам приводит к выраженным нарушениям пространственной памяти при выработке у животных УРПИ. Данные нарушения выражались в существенном снижении латентного времени захода животных в темную камеру при воспроизведении навыка через 24 часа после обучения, а также в уменьшении степени запоминания по сравнению с контролем. У животных, получавших S100A9 олигомеры, наблюдали также увеличение латентного времени в первый день обучения в тесте УРПИ по сравнению с контролем и группой мышей, получавших S100A9 олигомеры совместно с антителами к глутамату. В группе мышей после интраназального совместного введения S100A9 олигомеров и антител к глутамату было выявлено, что через 14 суток после введения веществ степень запоминания у животных не отличалась от таковой у контрольных мышей.

Показано, что хроническое интраназальное введение антител к глутамату совместно с S100A9 олигомерами уменьшало мнестический дефицит, индуцированный введением S100A9 олигомеров, более чем в девять раз [13]. При нейрохимическом анализе обнаружено значительное повышение концентрации глутамата в обеих церебральных структурах стареющих животных при действии S100A9 олигомеров и снижение содержания аминокислоты при совместном введении с антителами к глутамату до нормы. Показано достоверное понижение содержания дофамина в гиппокампе и префронтальной коре в условиях влияния S100A9 олигомеров, а также повышение уровня его метаболитов в гиппокампе с нормализацией обмена дофамина в присутствии антител к глутамату [13].

Сходные результаты были получены при изучении влияния антител к глутамату на обучение в водном лабиринте Морриса. Одновременное интраназальное введение антител к глутамату с фибриллами S100A9, обладающими амнестическими свойствами, приводило у стареющих мышей к облегчению пространственного обучения и формирования памяти в водном лабиринте Морриса [17].

Антиамнестические свойства антител к глутамату также были выявлены у стареющих мышей. Интраназальное введение антител к глутамату в дозе 250 мкг/кг в течение двух недель стареющим мышам C57Bl/6 приводило к улучшению пространственного обучения и формирования памяти в водном лабиринте Морриса по сравнению с контрольными животными, получавшими физиологический раствор [18]. Эффект улучшения выработки УРПИ наблюдался у стареющих мышей C57Bl/6 после 14-дневного интраназального введения антител к глутамату и сохранялся у них в течение 7 дней после отмены антител [19, 20]. При нейрохимическом анализе в гиппокампе мозга мышей, получавших антитела к глутамату, было отмечено снижение содержания дофамина и повышение концентрации его метаболитов, но не обнаружено их влияния на обмен нейромедиаторных аминокислот. В префронтальной коре антитела к глутамату не влияли на обмен нейромедиаторов, вызывая повышение уровня как возбуждающих, так и тормозных аминокислот, не изменяя их соотношения. Через 7 дней после отмены антител к глутамату в гиппокампе мозга животных было выявлено повышение содержания дофамина и его метаболитов, а также повышение уровня аспарагиновой кислоты и таурина. В префронтальной коре антитела к глутамату не влияли на обмен нейромедиаторов, вызывая при этом повышение уровня глутамата [19, 20].

В механизмах обеспечения обучения и памяти особое внимание уделяется изучению процессов апоптоза. На модели болезни Альцгеймера с введением в базальные ядра Мейнерта нейротоксического фрагмента A $\beta$ <sub>25-35</sub> у крыс линии Wistar ранее было показано повышение экспрессии генов, вовлеченных в реализацию программ гибели клеток: в префронтальной коре — генов *Aifm1*, *Casp3*, *Parp1*, в гиппокампе — генов *Aifm1*, *Casp3* [21, 22]. Однократное интраназальное введение антител к глутамату после операции приводит к репрессии транскрипции генов *Casp3*, *Aifm1*, *Dffb*, *Parp1* в префронтальной коре и гиппокампе [21, 22]. На этой же модели было установлено повышение активности каспазы-3 в префронтальной коре и гиппокампе. Антитела к глутамату в условиях их однократного интраназального введения нормализуют повышенную активность каспазы-3 в этих структурах после введения нейротоксического фрагмента A $\beta$ <sub>25-35</sub> в базальные ядра Мейнерта [23].

На стареющих мышках после курсового 14-дневного интраназального введения антител к глутамату было проведено исследование активности проапоптотной эффекторной каспазы-3 в префронтальной коре и гиппо-

кампе головного мозга. Показано увеличение активности каспазы-3 в префронтальной коре головного мозга. Через 7 суток после отмены антител наблюдали снижение активности каспазы-3 до уровня контрольных животных, получавших интраназально физиологический раствор. В гиппокампе, напротив, активность каспазы-3 не отличалась от контроля после 14-дневного введения антител к глутамату, в то время как через 7 дней после отмены антител она существенно возросла [24]. Взаимосвязь улучшения мнестических функций у стареющих мышей, получавших интраназально антитела к глутамату, с увеличением активности каспазы-3 через 14 суток после их введения в префронтальной коре и через 7 суток после их отмены в гиппокампе, по всей вероятности, связано с проявлением нейропластических процессов.

Таким образом, показано, что антитела к глутамату участвуют в процессах нейроиммунорегуляции мнестических функций ЦНС при старении и нейродегенеративной патологии головного мозга. Антитела к глутамату можно рассматривать как важный компонент иммунных механизмов, участвующих в саморегуляторных процессах, направленных на поддержание в организме оптимальных для жизнедеятельности физиологических показателей гомеостаза и поведения [25].

Подводя итоги, следует отметить, что антитела к глутамату являются эндогенными регуляторами нейроиммунных процессов, обладающими протективными свойствами на разных уровнях организации от молекулярно-генетического до организменного. Полученные результаты позволяют надеяться, что антитела к глутамату найдут свое место при разработке профилактики старения и терапии нейродегенеративных повреждений головного мозга, в частности его мнестических нарушений.

## Список литературы

1. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. Москва; Издательство НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 2003. 437 с.
2. Евсеев В.А., Давыдова Т.В., Миковская О.И. *Нейроиммунопатология как следствие нарушения взаиморегуляции функции ЦНС и иммунной системы*. В кн.: Дизрегуляторная патология. Под редакцией Г.Н. Крыжановского. Москва: Медицина, 2002: 420–428.
3. Евсеев В.А. *Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии*. Москва, Издательство РАМН, 2007. 148 с.
4. Давыдова Т.В., Фомина В.Г., Горбатов В.Ю., Ветрилэ Л.А., Кучеряну В.Г. Антитела к глутамату в развитии паркинсонического синдрома, вызванного введением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП), у мышей C57Bl/6. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2008; 48(4): 13–14.
5. Kucheryanu V.G., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Voronina N.A. Effect of Anti-Glutamate Antibodies in Modeled Parkinsonian Syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 169: 431–434. DOI: 10.1007/s10517-020-04902-w
6. Карпова М.Н., Ветрилэ Л.А., Клишина Н.Ю., Трекова Н.А., Кузнецова Л.В., Евсеев В.А. Повышение порогов судорожной реакции к конвульсанту коразолу после активной иммунизации конъюгатом глутамат–БСА мышей разных генетических линий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003; 136(9): 286–289.

7. Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Кукушкин М.Л. Роль антител к нейромедиаторам антиноцицептивной системы в механизмах нейропатической боли. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 53(30): 32–36.
8. Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.J., Stoffler A., Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox. Res.* 2000; 2(2–3): 85–97. DOI: 10.1007/BF03033787
9. Harkany T., Abrahám I., Timmerman W., Laskay G. Tóth B., Sasvári M., Kónya C., Sebens J.B., Korf J., Nyakas C., Zarándi M., Soós K., Penke B., Luiten P.G. Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(8): 2735–2745. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00164.x
10. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. Differential expression of N-methyl-D-aspartate receptor NR2 isoforms in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2004; 90(4): 913–919. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02548.x
11. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2004; 45(5): 583–595. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.007
12. Parson C.G., Stöffler A., Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even more. *Neuropharmacol.* 2007; 53(6): 699–723. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.013
13. Грудень М.А., Давыдова Т.В., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Ветрилэ Л.А., Морозова-Роше Л.М.А., Sewell R.D.E. Нейропротекторные эффекты антител к глутамату при нарушениях памяти, индуцированных олигомерами провоспалительного белка S100A9, у стареющих животных. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(4): 13–20.
14. Gorbatov V.Y., Trekova N.A., Fomina V.G., Davydova T.V. Antiamnesic effects of antibodies to glutamate in experimental Alzheimer's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 150: 23–25. DOI:10.1007/s10517-010-1058-1
15. Calsolaro V., Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(6): 719–732. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.010
16. Wang C., Klechikov A.G., Gharibyan A.L., Wärmländer S.K., Jarvet J., Zhao L., Jia X., Narayana V.K., Shankar S.K., Olofsson A., Brännström T., Mu Y., Gräslund A., Morozova-Roche L.A. The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade. *Acta Neuropathol.* 2014; 127: 507–522. DOI: 10.1007/s00401-013-1208-4
17. Gruden M.A., Davydova T.V., Kudrin V.S., Wang C., Narkeвич V.B., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D.E. S100A9 protein aggregates boost hippocampal glutamate modifying monoaminergic neurochemistry: a glutamate antibody sensitive outcome on Alzheimer-like memory decline. *ACS Chem. Neurosci.* 2018; 9(3): 568–577. DOI: 10.1021/acchemneuro.7b00379
18. Davydova T. V., Gruden M. A., Kudrin V. S., Narkeвич V. B., Vetrile L. A., Zakharova I. A., Sewell R. D. E. Antibodies to glutamate facilitate spatial memory formation in the Morris water maze in aging C57BL/6 mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 169(1): 5–8 DOI: 10.1007/s10517-020-04812-x
19. Davydova T.V., Gruden M.A., Kudrin V.S., Narkeвич V.B., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Sewell R.D.E. Effect of antibodies to glutamate on age-Related memory changes in C57Bl/6 mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 166(3): 326–329. DOI: 10.1007/s10517-019-04343-0
20. Davydova T.V., Gruden M.A., Kudrin V.S., Narkeвич V.B., Vetrile L. A., Zakharova I. A., Sewell R.D.E. Delayed Behavioral and Neurochemical Effects of Anti-Glutamate Antibodies in Aging C57BL/6 Mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021; 171(1): 27–31. DOI: 10.1007/s10517-021-05163-x
21. Kolobov V.V., Fomina V.G., Davydova T.V. Antibodies to glutamate reduce the neurotoxic effects of Aβ25-35 in prefrontal cortex cell transcriptome. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2012; 447 (1): 131–133.
22. Kolobov V.V., Davydova T.V., Zakharova I.A., Gorbatov V.Yu., Fomina V.G. Glutamate Antibodies Repress Expression of Dffb Gene in Brain of Rats in Experimental Alzheimer's Disease. *Mol. Biol. (Moscow)* 2012; 46(5): 757–765.
23. Kolobov V.V., Fomina V.G., Gorbatov V.Yu., Zakharova I.A., Davydova T.V. Effect of antibodies to glutamate on caspase-3 activity in brain structures of rats with experimental Alzheimer's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154(4): 425–427. DOI: 10.1007/s10517-013-1967-x
24. Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А. Влияние антител к глутамату на активность каспазы-3 в структурах головного мозга мышей с возрастными изменениями памяти. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(2): 4–9. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.4-9
25. Судаков К.В., Иванова Е.А., Коплик Е.В., Котов А.В., Кравцов А.Н., Мещеряков А.Ф., Перцов С.С., Сотников С.В., Толпыго С.М., Умрюхин А.Е., Умрюхин П.Е. Иммунные звенья системной организации поведения. *Успехи физиологических наук*. 2011; 42(3): 81–96.

## References

1. Kryzhanovsky G.N., Magaeva S.V., Makarov S.V., Sepiashvili R.I. *[Neuroimmunopathology. Manual]*. Moscow: Publishing House of the Research Institute of General Pathology and Pathophysiology of the Russian Academy of Medical Sciences, 2003. 437 p. (in Russian)
2. Evseev V.A., Davydova T.V., Mikovskaya O.I. *[Neuroimmunopathology as a consequence of the violation of the mutual regulation of the function of the central nervous system and the immune system]*. In: *[Dysregulatory pathology]* / Ed. G.N.Kryzhanovsky. Moscow, Meditsina, 2002: 420–428 p. (in Russian)
3. Evseev V.A. *[Antibodies to neurotransmitters in the mechanisms of neuroimmunopathology]*. Moscow: RAMS, 2007. 148 p. (in Russian)
4. Davydova T.V., Fomina V.G., Gorbatov V.Yu., Vetrile L.A., Kucheryanu V.G. [Antibodies to glutamate in the development of parkinsonian syndrome caused by the introduction of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in mice C57Bl/6]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2008; 48(4): 13–14. (in Russian)
5. Kucheryanu V.G., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Voronina N.A. Effect of Anti-Glutamate Antibodies in Modeled Parkinsonian Syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 169: 431-434. DOI: 10.1007/s10517-020-04902-w
6. Karpova M.N., Vetrile L.A., Klishina N.Yu., Trekova N.A., Kuznetsova L.V., Evseev V.A. [Increased thresholds of convulsive response to the convulsant carazole after active immunization with glutamate–BSA conjugate in mice of different genetic lines]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2003; 136(9): 286–289. (in Russian)
7. Igon'kina S.I., Vetrile L.A., Kukushkin M.L. [The role of antibodies to neurotransmitters of the antinociceptive system in the mechanisms of neuropathic pain]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2013; 53(30): 32–36. (in Russian)
8. Danysz W., Parsons C.G., Mobius H.J., Stoffler A., Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox. Res.* 2000; 2(2–3): 85–97. DOI: 10.1007/BF03033787
9. Harkany T., Abrahám I., Timmerman W., Laskay G. Tóth B., Sasvári M., Kónya C., Sebens J.B., Korf J., Nyakas C., Zarándi M., Soós K., Penke B., Luiten P.G. Beta-amyloid neurotoxicity is mediated by a glutamate-triggered excitotoxic cascade in rat nucleus basalis. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12(8): 2735–2745. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00164.x
10. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. Differential expression of N-methyl-D-aspartate receptor NR2 isoforms in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2004; 90(4): 913–919. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02548.x
11. Hynd M.R., Scott H.L., Dodd P.R. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Int.* 2004; 45(5): 583–595. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.03.007
12. Parson C.G., Stöffler A., Danysz W. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even more. *Neuropharmacol.* 2007; 53(6): 699–723. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.013
13. Gruden' M.A., Davydova T.V., Kudrin V.S., Narkeвич V.B., Vetrile L.A., Morozova-Roche L.M.A., Sewell R.D.E. [Neuroprotective effects of antibodies to glutamate in memory disorders induced by

- oligomers of the pro-inflammatory protein S100A9 in aging animals]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2017; 61(4): 13–20. (in Russian).
14. Gorbатов V.Y., Trekova N.A., Fomina V.G., Davydova T.V. Antiamnesic effects of antibodies to glutamate in experimental Alzheimer's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 150: 23–25. DOI:10.1007/s10517-010-1058-1
  15. Calsolaro V., Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(6): 719–732. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.02.010
  16. Wang C., Klechikov A.G., Gharibyan A.L., Wärmländer S.K., Jarvet J., Zhao L., Jia X., Narayana V.K., Shankar S.K., Olofsson A., Brännström T., Mu Y., Gräslund A., Morozova-Roche L.A. The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade. *Acta Neuropathol.* 2014; 127: 507–522. DOI: 10.1007/s00401-013-1208-4
  17. Gruden M.A., Davydova T.V., Kudrin V.S., Wang C., Narkevich V.B., Morozova-Roche L.A., Sewell R.D.E. S100A9 protein aggregates boost hippocampal glutamate modifying monoaminergic neurochemistry: a glutamate antibody sensitive outcome on Alzheimer-like memory decline. *ACS Chem. Neurosci.* 2018; 9(3): 568–577. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00379
  18. Davydova T. V., Gruden M. A., Kudrin V. S., Narkevich V. B., Vetrile L. A., Zakharova I. A., Sewell R. D. E. Antibodies to glutamate facilitate spatial memory formation in the Morris water maze in aging C57BL/6 mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 169(1): 5–8 DOI: 10.1007/s10517-020-04812-x
  19. Davydova T.V., Gruden M.A., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Vetrile L.A., Zakharova I.A., Sewell R.D.E. Effect of antibodies to glutamate on age-Related memory changes in C57Bl/6 mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019; 166(3): 326–329. DOI: 10.1007/s10517-019-04343-0
  20. Davydova T.V., Gruden M.A., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Vetrile L. A., Zakharova I. A., Sewell R.D.E. Delayed Behavioral and Neurochemical Effects of Anti-Glutamate Antibodies in Aging C57BL/6 Mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021; 171(1): 27–31. DOI: 10.1007/s10517-021-05163-x
  21. Kolobov V.V., Fomina V.G., Davydova T.V. Antibodies to glutamate reduce the neurotoxic effects of A $\beta$ 25-35 in prefrontal cortex cell transcriptome. *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2012; 447 (1): 131–133.
  22. Kolobov V.V., Davydova T.V., Zakharova I.A., Gorbатов V.Yu., Fomina V.G. Glutamate Antibodies Repress Expression of Dffb Gene in Brain of Rats in Experimental Alzheimer's Disease. *Mol. Biol. (Moscow)* 2012; 46(5): 757–765.
  23. Kolobov V.V., Fomina V.G., Gorbатов V.Yu., Zakharova I.A., Davydova T.V. Effect of antibodies to glutamate on caspase-3 activity in brain structures of rats with experimental Alzheimer's disease. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154(4): 425–427. DOI: 10.1007/s10517-013-1967-x
  24. Davydova T.V., Vetrile L.A., Zakharova I.A. [The effect of antibodies to glutamate on the activity of caspase-3 in the brain structures of mice with age-related memory changes]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2022; 66(2): 4–9. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.4-9 (in Russian)
  25. Sudakov K.V., Ivanova Ye.A., Koplik Ye.V., Kotov A.V., Kravtsov A.N., Meshcheryakov A.F., Pertsov S.S., Sotnikov S.V., Tolpygo S.M., Umryukhin A.Ye., Umryukhin P.Ye. [Immune links of the systemic organization of behavior]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in Physiological Sciences]*. 2011; 42(3): 81–96. (in Russian)

#### **Сведения об авторах:**

**Давыдова Татьяна Викторовна** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного научного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0002-3176-1035>

**Ветрилэ Лучия Александровна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного научного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <http://orcid.org/0000-0001-9783-4711>

**Захарова Ирина Александровна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей и перинатальной нейроиммунопатологии Федерального государственного научного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»