

Влияние высокого уровня антител к фактору роста нервов у самок мышей во время беременности на развитие их потомства в гнездовом периоде

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Evaluation of the high level of antibodies to nerve factor in female mice during the pregnancy level on the development of their offspring in the nesting period of growth

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

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Фактор роста нервов (ФРН) играет важную роль в формировании нервной системы [1]. Высокий уровень антител к этому белку у беременных женщин может быть причиной различных нарушений развития мозга у детей [2, 3].

Использование экспериментальной модели, которая позволяет изучить взаимосвязь между высоким уровнем антител у самок мышей и нарушением развития нервной системы их потомства имеет важное практическое значение. Метод, наиболее естественно имитирующий патологическое воздействие антител матери на развитие мозга плода, заключается в активной иммунизации самки определенным белковым антигеном до наступления беременности [4].

Целью данной работы было изучение влияния высокого уровня антител к ФРН у самок мышей, полученного методом активной иммунизации, на развитие потомства в гнездовом периоде. Задачами исследования являлось изучение соматического созревания, формирования сенсомоторных координаций, развития рабочей памяти, двигательной и исследовательской активности у мышей в гнездовом периоде.

Материалы и методы. Самок мышей ICR в возрасте 8 недель четырехкратно иммунизировали белком ФРН (Cloud-Clone Corp, США) с использованием полного адьюванта Фрейнда (Sigma, США) по ранее описанной методике [5]. Контрольных животных подвергали ложной иммунизации по аналогичной схеме адьювантом без добавления антигена. На следующие сутки после последней иммунизации самок ссаживали с интактными самцами. Полученное потомство тестировали в гнездовом периоде с 1 по 20 постнатальные сутки (ПС) с оценкой соматического, сенсомоторного и когнитивного развития. В конце гнездового периода мышей тестировали в тесте открытое поле (ОП).

Результаты. Соматическое развитие мышей оценивалось по динамике набора массы тела, отхождению ушных раковин, появлению первичной шерсти, формированию шерстного покрова, открытию глаз. Соматическое развитие животных, полученных от иммунизированных самок, отставало по всем исследуемым параметрам от потомства контрольных ложноиммунизированных мышей. Отставание в наборе массы тела возникало в конце гнездового периода с 18 по 21 ПС и совпадало с периодом перехода на взрослый тип питания. Формирование других соматических признаков у животных экспериментальной группы происходило на сутки позже, чем соответствующих параметров у мышей контрольной группы. Соматические нарушения у потомства иммунизированных самок наблюдались в течение всего гнездового периода. На 4 ПС было выявлено отставание в появлении шерстного покрова и отхождении ушных раковин, на 11 ПС – в формировании шерстного покрова, на 15 ПС – в открытии глаз. Формирование сенсомоторных координаций конечностей у потомства иммунизированных самок происходило с выраженным отставанием в сравнении с контролем. Координация передних конечностей в тесте поиска опоры на основе тактильной чувствительности развивалась с задержкой в период с 11 по 15 ПС. В дальнейшем нарушения в координации движений мышей экспериментальной группы были выявлены с 17 по 20 ПС в тесте прохождения по приподнятой планке и характеризовались соскальзыванием передних и задних конечностей при прохождении по планке и невозможностью пройти по планке без падения. Исследование формирования пространственной рабочей памяти тестировалось в Y-лабиринте до момента открытия глаз у мышей на 15 ПС. У животных экспериментальной группы на 13–14 ПС способность ориентироваться в лабирин-

те с использованием рабочей памяти была значимо ниже, чем у мышей контрольной группы. Тестирование мышей в ОП в конце гнездового периода показало, что животные, рожденные от иммунизированных самок, проявляли гиперактивность и меньшую вертикальную исследовательскую активность. У мышей экспериментальной группы время активности и время гиперактивности было продолжительнее, средняя скорость на периферии была выше, а количество вертикальных стоек было меньше в сравнении с контрольными животными.

Заключение. Результаты исследования показали, что действие антител к ФРН до рождения вызывало отставание соматического созревания, нарушение формирования сенсомоторных координаций, нарушение формирования рабочей памяти, а также приводило к гиперактивному поведению в ОП в гнездовом периоде развития. Выявленные отставания в соматическом созревании и сенсомоторном развитии не компенсировались у мышей в гнездовом периоде. Полученные результаты дополняют существующие литературные данные о важной

регуляторной функции ФРН в период развития нервной системы и могут быть использованы для поиска методов компенсации возникающих нарушений.

Список литературы

1. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014; 220: 3–15. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_1
2. Козловская Г.В., Ключник Т.П., Горюнова А.В., Туркова И.Л., Калинина М.А., Сергиенко Н.С. Аутоантитела к фактору роста нервов у детей с различными формами психического дизонтогенеза и из группы высокого риска по шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2000; 100(3): 50–52.
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. DOI: 10.1708/420.4978
4. Jones K.L., Pride M.C., Edmiston E., Yang M., Silverman J.L., Crawley J.N., Van de Water J. Autism-specific maternal autoantibodies produce behavioral abnormalities in an endogenous antigen-driven mouse model of autism. *Mol. Psychiatry.* 2020; 25(11): 2994–3009. DOI: 10.1038/s41380-018-0126-1
5. 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: 188–196. DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.12.037