

# Особливості поведінки у мишей різних ліній і статі з моделлю паркінсонізму

**І.Ф. Лабунець**

*ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ;  
e-mail: irina\_labunets@ukr.net*

*У мишей віком 6-7 міс лінії FVB/N і 129/Sv через 2 тиж після введення нейротоксину 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МФТП) оцінювали поведінку в тестах «відкрите поле», на ригідність і «ротарод-тесті». МФТП вводили за схемами, які відтворюють у мишей різні фази/стадії паркінсонізму: у дозі 12 мг/кг 4 рази через 2 год (I група) та 30 мг/кг одноразово (II група). У мишей різної статі лінії FVB/N I групи зменшувалося число вертикальних стійок і довжина кроку відносно контролю (розчинник), тоді як зміна числа пересічених квадратів залежала від статі. У II групі самців цієї лінії число стійок зменшувалося та зростало число болюсів і час утримання на валу; у самиць – на тлі збільшення числа квадратів і часу утримання на валу число стійок, заглядань у нірки і болюсів зменшувалося у 2, 1,5 і 4 рази відповідно. У самців лінії 129/Sv I групи число стійок і довжина кроку зменшувалися та збільшувався час утримання на валу; у самиць число квадратів, стійок, заглядань у нірки і довжина кроку зменшувались в 2,5, 11,3, 28 і 1,3 рази відповідно. У самців II групи зменшувалося число стійок, заглядань у нірки і довжина кроку та зростало число болюсів; у самиць зміни поведінки були аналогічними I групі. Таким чином, моторні та немоторні порушення поведінки, а також їх поєднання значною мірою залежать від схеми введення МФТП, генотипу і статі мишей.*

*Ключові слова: паркінсонізм; МФТП; поведінка; миші різних ліній; статі.*

## ВСТУП

Характерні зміни рухової функції (гіпокінезія, тремор, ригідність тощо) при хворобі Паркінсона (ХП) з'являються у разі загибелі більше ніж 60–70% дофамінергічних нейронів компактною частини чорної субстанції головного мозку та вираженого дефіциту дофаміну в неостріатумі [1]. Для цієї патології властиві також немоторні симптоми, а саме: порушення вегетативні, когнітивні, інтелекту, інсомнія. Встановлено вплив статі та спадковості на частоту і клінічний перебіг ХП [2]. Хоча це захворювання діагностується переважно в похилому віці, його розвиток тривалий і досимптомний період продовжується 10–20 років. Відомі випадки виявлення ХП у віковий період від 30 до 40 років. Саме тому є актуальним дослідження змін поведінки тварин із паркінсонізмом з врахуванням їх статі, лінії та віку.

© І.Ф. Лабунець

Серед експериментальних моделей паркінсонізму слід звернути увагу на токсичні, оскільки на цей час встановлена потенційна роль екзо- і ендогенних токсинів для розвитку патології [3, 4]. Зокрема після системного введення мишам нейротоксину 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (МФТП) спостерігаються ушкодження дофамінергічних нейронів чорної субстанції та моторні порушення, що нагадують симптоми ХП у людини [5]. Крім того, токсичний метаболіт МФТП (МФП+) структурно подібний до ендогенного нейротоксину N-метил-норсалсоліну, який виявляється у чорній субстанції пацієнтів із ХП. Встановлено вплив віку та статі тварин на зміни функціонування нервової системи у відповідь на дію нейротоксинів [2, 6].

Мета нашої роботи – оцінити поведінку мишей різних ліній і статі, а також особли-

вості її змін за умов введення нейротоксину МФТП.

## МЕТОДИКА

*Тварини.* Досліди проводили на дорослих (6-7 міс) мишах різної статі лінії FVB/N (генотип H-2<sup>a</sup>, n = 76) і 129/Sv (генотип H-2<sup>b</sup>, n = 76) із розплідника ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України». Тварин утримували у стандартних умовах віварію при фіксованому режимі освітлення 12:12. Миші такого віку є більш адекватним об'єктом для вивчення етапів розвитку паркінсонізму порівняно з молодими мишами (1,5–3 міс), яких широко використовують для подібних досліджень [4, 5]. За нашими даними, для дорослих мишей ліній FVB/N і 129/Sv властиві відмінності нейрохімічні, нейроендокринні та імунологічні і, крім того, особливості реакції нервових клітин головного мозку на введення нейротоксинів [6]. Всі експериментальні роботи проводили відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» та «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою».

*Моделі.* Нейротоксин МФТП («Sigma», США) вводили мишам підшкірно (у ділянку шиї) за наступними схемами: в дозі 12 мг/кг чотириразово з інтервалом 2 год або разово у дозі 30 мг/кг. Використання таких схем дає можливість відтворити у молодих мишей відповідно ранню та пізню стадії розвитку паркінсонізму, яким відповідає різний ступінь морфо-функціональних порушень центральної нервової системи (ЦНС) [5]. Нами встановлено, що введення МФТП за згаданими вище схемами мишам віком 6-7 міс ліній FVB/N і 129/Sv призводить до ушкодження відповідно близько 50% або понад 70% дофамінергічних нейронів чорної субстанції головного мозку (неопубліковані дані).

*Експериментальні групи.* Мишей обох ліній і статі розподілили на групи: контр-

ольні миші (по 9 тварин у кожній групі), які отримували розчинник МФТП (0,9%-й розчин хлориду натрію); миші, які отримували МФТП у дозі 12 мг/кг 4 рази з інтервалом 2 год (по 10 тварин у кожній групі); миші, яким вводили МФТП разово у дозі 30 мг/кг (по 10 тварин в кожній групі). Дослідження в групах проводили через 2 тиж після введення МФТП або його розчинника.

*Функціональний стан ЦНС* вивчали за показниками поведінки у тесті «відкритого поля», «ротарод-тесті» та тесті на ригідність [7, 8]. Перший дає можливість оцінити у тварин активності: горизонтальну рухову (кількість пересічених квадратів), вертикальну рухову (кількість вертикальних стійок), емоційну (кількість фекальних болюсів), дослідницьку (кількість заглядань у «нірки» – нірковий рефлекс). Мишей всіх груп тестували впродовж 3 хв. «Ротарод-тест» (тест із барабаном, що обертається) дає змогу досліджувати координацію, рівновагу та м'язовий тонус мишей. Швидкість обертів в установці змінювали послідовно з 10 (3,0 В, 300 мА) до 20 об/хв (5,0 В, 300 мА). Результати наводили у вигляді сумарного часу (секунди) утримання на валу при 10 і 20 об/хв. Ригідність у тварин оцінювали за довжиною тіла та кроку, а також за довжиною та шириною стопи (міліметри). Довжина кроку є одним із показників зміни ходи тварин і її зменшення свідчить про порушення м'язової функції. Перед оцінкою ходи стопи тварин обробляли нетоксичними розчинами фарб різного кольору.

*Статистичний аналіз* результатів проводили за допомогою критерію t Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали вірогідною при значенні  $P < 0,05$ . Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами раніше встановлено, що у дорослих мишей ліній FVB/N горизонтальна і вертикальна рухова, а також дослідницька активність у

тесті «відкритого поля» значно вища, ніж у мишей лінії 129/Sv [6]. Такі ж відмінності в поведінці виявлено в цьому дослідженні у мишей ліній FVB/N і 129/Sv контрольних груп (табл. 1; 2). Крім того, в контрольній групі мишей-самиць лінії 129/Sv емоційна активність перевищувала значення показника не тільки у самців цієї лінії, але й у самиць лінії FVB/N. У «ротарод-тесті» час утримання на валу мишей лінії FVB/N перевищував той, що реєструвався у тварин лінії 129/Sv (див. табл. 1; 2). Час утримання на валу самиць лінії 129/Sv вищий, ніж у самців цієї лінії.

Виявлено генетичні та статеві особливості змін поведінки у дослідних тварин (див. табл. 1; 2). Так, у мишей різних статей лінії FVB/N чотириразове введення МФТП у дозі 12 мг/кг призвело до зменшення вертикальної рухової активності та довжини кроку, тоді як зміни горизонтальної рухової активності були різноспрямованими. У самців після одноразової ін'єкції нейротоксину у дозі 30 мг/кг на тлі зниження вертикальної рухової активності підвищувалась емоційна активність та час утримання на валу. У самиць цієї лінії підвищені горизонтальна рухова активність та час утримання на валу поєднувались зі зменшен-

ням вертикальної рухової та дослідницької активності. Також у них встановлено суттєве зменшення довжини стопи з  $13,0 \pm 0,3$  до  $11,2 \pm 0,6$  мм ( $P < 0,05$ ). Ми не виявили істотної зміни довжини тіла дослідних тварин. Отже, у мишей лінії FVB/N після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг переважно змінювалася рухова активність, тоді як після одноразової ін'єкції токсину у дозі 30 мг/кг рухові порушення поєднувались зі змінами емоційної, дослідницької активності та м'язового тону. При цьому деякі прояви поведінки залежали від статі мишей.

У мишей-самців лінії 129/Sv після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг вертикальна рухова активність і довжина кроку зменшувались, тоді як час утримання на валу в «ротарод-тесті» підвищувався (див. табл. 1). У самиць при такому режимі введення нейротоксину зменшувалася горизонтальна, вертикальна рухова та дослідницька активність, а також довжина кроку. Після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг у самців зменшувалася вертикальна рухова, дослідницька активність та довжина кроку, а емоційна активність зростала (див. табл. 2). Зміни поведінки у самиць цієї лінії були

**Таблиця 1. Поведінка мишей різних ліній та статі після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг (M ± m)**

Показник	Лінія FVB/N				Лінія 129/Sv			
	самці		самиці		самці		самиці	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Кількість квадратів	107,8±3,1	67,2±9,4*	96,6±18,8	136,8±14,6**	39,8±7,6***	42,2±9,6	64,4±8,7**	25,4±3,6***
Кількість стійок	32,0±5,4	18,4±2,0*	29,2±3,7	19,0±2,0*	2,3±0,7***	0,2±0,01***	3,4±1,1***	0,3±0,1***
Кількість заглядань у нірки	3,6±1,2	3,0±0,8	4,8±1,4	4,0±0,8	0,8±0,2	***0,6±0,2***	2,8±0,8**	0,1±0,01***
Кількість болюсів	0,2±0,1	0,1±0,01	0,2±0,1	0,1±0,01	0,4±0,1	0,6±0,2***	3,2±0,9***	2,2±0,9***
Довжина кроку, мм	51,1±2,2	45,7±1,3*	46,8±1,1	41,6±1,9*	48,2±2,9	30,2±6,2***	45,0±2,5	35,4±2,1***
Утримання на валу, с	613±124	678±102	595±139	706±59	135±31***	262±53***	299±74**	232±47***

Примітка: тут і в табл. 2 \*P < 0,05 порівняно з контролем; \*\*P < 0,05 порівняно з самцями тієї самої лінії; \*\*\*P < 0,05 порівняно з самцями і самицями мишей лінії FVB/N.

аналогічними першому режиму ін'єкцій нейротоксину. Довжина тіла у дослідних мишей різної статі не відрізнялася від такої у контрольних тварин. Отже, у мишей лінії 129/Sv вже після чотириразового введення МФТП у дозі 12 мг/кг порушувалась не тільки моторна, але й немоторна активність. При цьому зміни поведінки були більш суттєвими у самиць. Доза токсину 30 мг/кг спричинила посилення проявів порушень поведінки у самців і не вплинула на їх вираженість у самиць.

Відомо, що поведінкові реакції тварин значною мірою пов'язані з функціонуванням певних відділів ЦНС. Так, кора великих півкуль, базальні ганглії, стовбур мозку, мозочок, руховий відділ таламуса, мотонейрони спинного мозку взаємодіють і забезпечують нервову регуляцію пози та руху. Крім того, кора головного мозку разом із гіпоталамусом і структурами лімбічної системи є важливим компонентом формування емоційних проявів поведінки. Відмінності поведінкових реакцій у мишей неоднакових ліній, у тому числі FVB/N і 129/Sv, різні автори [9–12] пояснюють генетичними особливостями пластичності синапсів структур головного мозку, відповідальних за рух, навчання і пам'ять, метаболізму в них нейротрансмі-

терів, фосфоліпідів і стану базальної секреції деяких цитокінів і ростових факторів. Для поведінкових реакцій мають значення статеві відмінності ендокринного балансу, а також активності системи антиоксидантного захисту в структурах ЦНС. Зокрема показано позитивний ефект естрогенів на функціонування нейральних стовбурових і мієлінопродукуючих клітин, нейронів ЦНС [13]. У наших попередніх дослідженнях показано, що активність супероксиддисмутази в головному мозку мишей-самиць лінії 129/Sv вища, ніж у самців. Тому не виключено, що отримані нами деякі відмінності поведінки між самцями і самицями мишей лінії FVB/N і 129/Sv контрольних груп можна пояснити вищевстановленими фактами.

Дані літератури свідчать про існування генетичних і статевих особливостей функціонального стану ЦНС після моделювання ушкоджень цієї системи. Так, у мишей різних ліній, включаючи лінії FVB/N і 129/Sv, після травми головного мозку або введення токсичних чинників спостерігаються відмінності у змінах поведінки, оцінених у тесті «відкритого поля» і «ротарод-тести» [14, 15]. Нами також виявлені відмінності у поведінці мишей ліній FVB/N і 129/Sv після прийому

**Таблиця 2. Поведінка мишей різних ліній та статі після одноразового введення МФТП у дозі 30 мг/кг (M ± m)**

Показник	Лінія FVB/N				Лінія 129/Sv			
	самці		самиці		самці		самиці	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Кількість квадратів	100,0±8,0	95,0±5,9	109,0±11,4	152,0±15,4*	43,2±4,3 ***	42,6±3,5***	62,4±9,3 **	31,2±12,3* ***
Кількість стійок	25,6±1,9	14,6±2,3*	28,8±4,8	14,4±4,6*	1,8±0,6***	0,1±0,01* ***	2,2±0,7***	0,2±0,02* ***
Кількість заглядань у нірки	8,8±1,6	6,0±1,5	7,2±1,0	4,8±0,4*	0,8±0,2***	0,1±0,01* ***	2,6±0,8***	0,8±0,2* ***
Кількість болюсів	0,1±0,01	0,8±0,2*	0,4±0,2	0,1±0,01**	0,2±0,1	1,8±0,6*	2,0±0,9	2,2±0,7***
Довжина кроку, мм	46,1±1,3	45,3±2,2	46,4±2,3	44,5±2,1	51,2±5,0	37,2±1,4* ***	47,0±3,6	28,4±1,3* ***
Утримання на валу, с	580,0±50,1	780,0±70,1*	572,2±74,2	780,1±70,1*	139,4±36,2 ***	171,2±31,2 ***	295,2±64,2**	2304,2±67,2 ***

нейротоксину купризону, які поєднувались із структурними ушкодженнями певних відділів ЦНС [6]. У цьому експерименті різницю між проявами поведінки у мишей ліній FVB/N і 129/Sv після введення МФТП частково можна пояснити особливостями метаболізму нейротоксинів в організмі мишей різних ліній [15]. Оскільки дія МФТП супроводжується розвитком оксидативного стресу [16], для проявів генетичних відмінностей у функціонуванні ЦНС може мати значення встановлена нами більш висока активність деяких ферментів антиоксидантного захисту в головному мозку мишей лінії 129/Sv порівняно з мишами лінії FVB/N (неопубліковані дані).

Відомий гендерний вплив на моторні та немоторні симптоми ХП [2]. Тому варто звернути увагу на виявлене нами підвищення під впливом МФТП горизонтальної рухової активності у мишей-самиць лінії FVB/N, хоча дослідники спостерігали її зменшення у мишей різних ліній після введення цього нейротоксину [4, 5]. Наші результати узгоджуються з даними Torres і співавт. [17], які пов'язують гіперактивність у мишей з МФТП-індукованим паркінсонізмом підвищеним вмістом позаклітинного дофаміну в середньому мозку (перед наступним його зниженням). Крім того, для статевих відмінностей поведінки при експериментальній патології ЦНС можуть мати значення особливості змін у структурах головного мозку (кора, гіпоталамус, гіпокамп) самиць і самців вмісту таких факторів нейрозапалення і оксидативного балансу, як інтерлейкін-1 $\beta$ , глутатіон [18]. Нами також отримано факт підвищення часу утримання на валу у дослідних мишей, особливо у самців. Подібні зміни показника можуть відображати підвищення у тварин сили затиску і зменшення м'язового розслаблення, які нагадують симптоми у хворих на ХП [17]. Ми не спостерігали зменшення довжини тіла у дослідних мишей. Водночас у нашому експерименті у мишей обох ліній та статі отримано суттєве зниження довжини кроку, яка є об'єктивним показником розвит-

ку у них ригідності.

Таким чином, генотип і стать впливають на поведінку мишей, а також особливості її змін після введення нейротоксину МФТП. Різні схеми застосування у мишей МФТП дали змогу виявити зв'язок вираженості порушень поведінки і фази/стадії розвитку паркінсонізму (ранню або пізню), зокрема поетапну появу моторних і немоторних проявів порушень поведінки. Подібна етапність мала лінійну залежність і виявлялась у мишей лінії FVB/N, тоді як у мишей лінії 129/Sv моторні і немоторні зміни поведінки спостерігались при відтворенні ранньої фази/стадії патології. Самиці обох ліній виявилися більш вразливими, ніж самці до ушкоджуючого впливу МФТП на поведінкові реакції. У дослідних мишей виявлено статеві особливості змін окремих показників поведінки, а також їх поєднань. Результати свідчать про важливість дослідження механізмів порушення функціонального стану ЦНС при паркінсонізмі не тільки на мишах-самцях, але й самицях. Вони можуть бути корисними при розробці підходів до підвищення ефективності терапії паркінсонізму в організмах різної статі.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**И.Ф. Лабунец**

### **ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ У МЫШЕЙ РАЗНЫХ ЛИНИЙ И ПОЛА С МОДЕЛЬЮ ПАРКИНСОНИЗМА**

У мышей в возрасте 6-7 мес линии FVB/N и 129/Sv через 2 нед после введения нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) оценивали поведение в тестах «открытое поле», на ригидность и «ротарод-тесте». МФТП вводили по схемам, которые моделируют у мышей разные фазы/стадии паркинсонизма: в дозе 12 мг/кг 4 раза через 2 ч (I группа) и 30 мг/кг однократно (II группа). У мышей разной стати линии FVB/N I группы уменьшалось

количество вертикальных стоек и длина шага относительно контроля (растворитель), тогда как изменение количества пересеченных квадратов зависело от пола. Во II группе самцов этой линии количество стоек уменьшалось и повышалось количество болюсов и время удержания на валу; у самок на фоне увеличения количества квадратов и времени удержания на валу число стоек, заглядываний в норки и болюсов уменьшалось в 2, 1,5 и 4 раза соответственно. У самцов линии 129/Sv I группы число стоек, длина шага уменьшались, а также также увеличивалось время удержания на валу; у самок количество квадратов, стоек, заглядываний в норки и длина шага уменьшались в 2,5, 11,3, 28 и 1,3 раза соответственно. У самцов II группы уменьшалось число стоек, заглядываний в норки и длина шага, а также увеличивалось число болюсов; у самок изменения поведения были аналогичными I группе. Таким образом, двигательные и недвигательные нарушения поведения, а также их сочетания в значительной степени зависят от схемы введения МФТП, генотипа и пола мышей. Ключевые слова: паркинсонизм; МФТП; поведение; мыши разных линий; пол.

## I.F. Labunets

### BEHAVIORAL FEATURES IN THE MICE OF VARIOUS STRAINS AND SEX WITH MODEL OF PARKINSONISM

Behavior of FVB/N and 129/Sv mice (male and female, 6-7 months old) was evaluated using the open-field test, the rotarod test and test on muscle rigidity two weeks after neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) administration. MPTP was administered according to the schemes reproducing various phases/stages of parkinsonism in mice: 12 mg/kg 4 times in 2 h (group I) and 30 mg/kg once (group II). A decrease in the number of vertical rears and step length comparing to the control (solvent) was observed in the male and female FVB/N mice of group I, while the changes in the number of crossed squares was dependent on sex. In the males of group II there was a decrease in the number of vertical rears and an increase in the number of boluses and the retention time on the shaft. Against the background of an increase in the number of crossed squares and retention time on the shaft, the females of this group displayed a decrease in the number of vertical rears, explored holes and boluses by 2, 1.5 and 4 times, respectively. The 129/Sv males of group I experienced a decrease in the number of vertical rears and step length and an increase in the retention time on the shaft. In the female the number of crossed squares, vertical rears, explored holes and step length decreased by 2.5, 11.3, 28, and 1.3 times, respectively. The males of group II showed a decrease in the number of vertical rears, explored holes and step length and an increase in the number of boluses. The females displayed similar behavioral changes to the group I. Thus, locomotor and non-motor behavioral disorders as well as their combinations were mainly dependent on the MPTP administration schemes, mouse genotype and sex.

Key words: parkinsonism; MPTP; behavior; mice of different strains; sex.

*State Institute of Genetic and Regenerative Medicine, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv; e-mail: irina\_labunets@ukr.net*

## REFERENCES

1. Karaban IN, Karaban NV, Karasevich NV. Means of neuroprotection in Parkinson's disease. *Int J Neurol.* 2011;44(6):25-35. [Russian].
2. Zagni E, Simoni L, Colombo D. Sex and gender differences in central nervous system-related disorders. *Neuro Sci J.* 2016; Article ID 2827090, 13.
3. Gonchar O, Mankovska I, Rozova K, Bratus L, Karaban I. Novel approaches to correction of mitochondrial dysfunction and oxidative disorders in Parkinson's disease. *Fiziol Zh.* 2019;65(3):61-72.
4. Zhang XS, Geng WSh, Jia JJ. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment. *ASN Neuro.* 2018;10:1-15.
5. Ugrumov MV, Khaindrava VG, Kozina EA, Kkucheryanu VG, Bocharov EV, Kryzhanovsky GN, et al. Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice. *Neuroscience.* 2011;181:175-88.
6. Labunets IF. Possibilities and prospects of the application of the in vivo and in vitro toxic cuprizone model for demyelination in experimental and clinical neurology (literature review and own research results). *Ukr Neurol J.* 2018;2:63-8. [Ukrainian].
7. Amikishieva AV. Behavioral phenotyping: up-to date methods and equipment. *Vestnik VOGiS.* 2009;13(3): 529-42. [Russian].
8. Fernagut PO, Diguët E, Labattu B, Tison F. A simple method to measure stride length as an index of nigrostriatal dysfunction in mice. *J Neurosci Methods.* 2002;113(2):123-30.
9. Nguyen PV. Comparative plasticity of brain synapses in inbred mouse strains. *J Exp Biol.* 2006;209:2293-303.
10. Pick Ch G, Yanai J. Studies into the mechanisms of strain differences in hippocampus-related behaviors. *Behav Genet.* 1989;19(2):315-25.
11. Seeger DR, Murphy EJ. Mouse strain impacts fatty acid uptake and trafficking in liver, heart, and brain: a comparison of C57BL/6 and Swiss Webster mice. *Lipids.* 2016;51(5):549-60.
12. Szade A, Nowak WN, Szade K, Gese A, Czypicki R, Was H, et al. Effect of crossing C57Bl/6 and FVB mouse strains on basal cytokine expression. *Mediators Inflammat.* 2015;Article ID 762419, 10.
13. Okada M, Makino A, Nakajima M, Okuyama S, Furukawa Sh, Furukawa Y. Estrogen stimulates proliferation and differentiation of neural stem/progenitor cells through different signal transduction pathways. *Int J Mol Sci.* 2010;11:4114-23.
14. Fox GB, LeVasseur RA, Faden A. Behavioral responses

- of C57BL/6, FVB/N, and 129/SvEMS mouse strains to traumatic brain injury: implications for gene targeting approaches to neurotrauma. *J Neurotrauma*. 1999;16(5):377-89.
15. Qosa H, Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- $\beta$ . *J Syst Integr Neurosci*. 2016, 2(2):135-40.
16. Hwang O. Role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Exp Neurobiol*. 2013;22(1):11-7.
17. Torres ER, Akinyeke T, Stagaman K, Duvoisin RM, Meshul ChK, Sharpton ThJ, et al. Effects of sub-chronic MPTP exposure on behavioral and cognitive performance and the microbiome of wild-type and mGlu8 knockout female and male mice. *Front Behav Neurosci*. 2018;12 (Article 140):15.
18. Mello BSF, Chaves Filho AJM, Custódio CS, Cordeiro RC, Miyajima F, de Sousa FCF, et al. Sex influences in behavior and brain inflammatory and oxidative alterations in mice submitted to lipopolysaccharide-induced inflammatory model of depression. *J Neuroimmunol*. 2018;320:133-42.

*Матеріал надійшов до редакції 04.10.2019*