

# Исследование методом функциональной магнитно-резонансной томографии нейрональной реакции на запаховые стимулы у контрольных и ЛПС-стимулированных мышей

А.Е. Акулов<sup>1</sup>, А.В. Ромащенко<sup>1</sup>, О.Б. Шевелев<sup>1</sup>, Д.В. Петровский<sup>1</sup>, А.А. Савелов<sup>2</sup>, М.П. Мошкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт «Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Обонятельная рецепция является одним из важнейших механизмов взаимодействия организма с окружающей средой. У животных с ночной активностью, к которым относятся мыши, первичное восприятие и вторичная переработка запаховых стимулов позволяют ориентироваться в социальной среде, избегать хищников и отвергать опасные кормовые объекты. Эффективность обонятельной перцепции варьирует в зависимости от физиологического состояния организма, в частности она может изменяться при активации механизмов иммунной защиты. В данной работе методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) исследовано влияние активации врожденного иммунитета на нейрональную реакцию при восприятии и дифференцировке социально значимых (2,5-диметилпиразин, 2-гептанон) и социально незначимых (1-гексанол и изопрен) запаховых стимулов мышами линии CD1. Для стимуляции механизмов врожденного иммунитета подопытным животным за три часа до помещения в томограф внутрибрюшинно вводили бактериальный липополисахарид (ЛПС) в дозе 500 мкг/кг. Томографическое исследование выполняли на животных, находящихся под уретановым наркозом. Запаховую стимуляцию выполняли с помощью разработанной в лаборатории установки для дозированной подачи летучих органических соединений. Подача ольфакторных стимулов вызывала активацию нейронов в центрах первичного восприятия и вторичной обработки запаховой информации. Тип запахового стимула влиял на величину нейрональной реакции в обонятельной луковице, но не влиял на параметры ответа в других исследованных областях мозга. Активация врожденного иммунитета приводила к увеличению площади нейронального отклика как в обонятельной луковице – центре первичного реагирования, так и в областях вторичной обработки запаховой информации. Повышение нейрональной активности может иметь адаптивное значение как механизм, обеспечивающий рост обонятельной чувствительности, которая играет ключевую роль в идентификации потенциальных источников заражения.

Ключевые слова: функциональная магнитно-резонансная томография; запахи; ЛПС; мыши линии CD1; врожденный иммунитет; обонятельная луковица.

## Study of the neuronal response to olfactory stimuli in control and LPS-stimulated mice by functional magnetic resonance imaging

A.E. Akulov<sup>1</sup>, A.V. Romashchenko<sup>1</sup>, O.B. Shevelev<sup>1</sup>, D.V. Petrovski<sup>1</sup>, A.A. Savelov<sup>2</sup>, M.P. Moshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> International Tomography Center SB RAS, Novosibirsk, Russia

Olfactory perception plays the key role in the interaction of animals with biotic factors of the species-specific niche. Identification of odorants informs nocturnal animals about social environment, presence of predators, or infected food. Olfactory efficiency depends on physiological conditions; in particular, odor sensitivity can be changed by infection. This work considers use of fMRI in the study of the influence of innate immunity activation on neuronal response during perception and differentiation of socially significant (2.5-dimethylpyrazine, 2-heptanone) and socially insignificant (1-hexanol and isoprene) olfactory stimuli by CD-1 mice. We stimulated innate immunity by intraperitoneal injection of bacterial lipopolysaccharide (LPS) at the dose 500 µg/kg three hours before tomography. Urethane anesthesia was used during MRI trial. Odor stimulation was done with a lab-made metering unit for supplying standard doses of volatile organic compounds. The supply of olfactory stimuli induced activation of neurons in the primary perceptual center and the centers of secondary processing of olfactory information. Olfactory stimulus type affected neuronal response rate in an olfactory bulb but did not affect response parameters in other brain regions studied. This increase in neuronal activity is likely to be of adaptive significance as a mechanism

supporting olfactory sensitivity increase, which plays the key role in the identification of potential sources of infection.

Key words: functional magnetic resonance imaging (fMRI); odorants; lipopolysaccharide; CD1 mice; innate immunity; olfactory bulb.

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ?

Акулов А.Е., Ромащенко А.В., Шевелев О.Б., Петровский Д.В., Савелов А.А., Мошкин М.П. Исследование методом функциональной магнитно-резонансной томографии нейрональной реакции на запаховые стимулы у контрольных и ЛПС-стимулированных мышей. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):420-426. DOI 10.18699/VJ15.055

#### HOW TO CITE THIS ARTICLE?

Akulov A.E., Romashchenko A.V., Shevelev O.B., Petrovski D.V., Savelov A.A., Moshkin M.P. Study of the neuronal response to olfactory stimuli in control and LPS-stimulated mice by functional magnetic resonance imaging. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015;19(4):420-426. DOI 10.18699/VJ15.055

Запаховые сигналы играют важную роль в жизни млекопитающих и наравне с коммуникативными функциями, информацией о пище и хищниках способны выступать в роли источников информации о физиологическом состоянии организма (Hurst et al., 1993; Drickamer, 2001). Изменчивость запахов под влиянием активации иммунной защиты и паразитарной инвазии многократно продемонстрирована в научных работах (Moshkin et al., 2001, 2002). При этом заостряется внимание на особой роли низкомолекулярных органических соединений, входящих в запаховые композиции (НМОС). НМОС являются ключевыми социальными сигналами у многих видов грызунов (Novotny et al., 1986). Список таких соединений достаточно велик (Tirindelli et al., 2009), что обеспечивает их широкие сигнальные функции. Восприятие их периферическими отделами обонятельной системы и передача в корковые и подкорковые структуры мозга способны запускать у реципиента различные формы поведения, а также многие физиологические и иммунные процессы (Barnard et al., 1997; Litvinova et al., 2010).

Вместе с тем процесс распознавания запаховых сигналов зависит от собственного физиологического состояния организма и подвержен изменениям при развитии патологических процессов (Andersen et al., 1999; Naehner et al., 2014), в частности восприятие запахов изменяется при оксидативном стрессе и старении (Bhatnagar et al., 1987; Chen et al., 1993). Также стоит ожидать нарушения восприятия запаховых стимулов при иммунных и аутоиммунных заболеваниях. Так, поведенческое и физиологическое действие одного из центральных провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 – определяется его непосредственным влиянием на гипоталамическую область мозга (Breder et al., 1988). Показано, что цитокины, достигающие мозг, влияют не только на терморегуляцию, но и на деятельность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и способны модулировать такие поведенческие функции, как прием пищи или сон (Krueger et al., 1984). Исследования с использованием только одного цитокина не в полной мере моделируют патоген, встречающийся в природе и вызывающий сложный каскад цитокиновых взаимодействий. Поэтому в исследованиях, посвященных влиянию воспалительных факторов, принято использовать введение очищенного эндотоксина, не приводящего к развитию патологии, но вызывающего иммунный ответ. Бактериальный эндотоксин – липополисахарид (ЛПС) – вызывает кратковременную активацию иммунной

системы через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4). Активация врожденного иммунитета, вызванная введением ЛПС, не только влияет на функции мозга, непосредственно связанные с болезнью, но также изменяет нейropsychологические функции, такие как обучение и память (Gibertini et al., 1995; Pugh et al., 1998; Shaw et al., 2001). Это влияние может происходить на этапах не только обучения и формирования памяти, но и восприятия информации.

Возможность создать временную воспалительную реакцию в хорошо контролируемых экспериментальных условиях позволила использовать методы визуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), для анализа нейрофизиологических изменений, связанных с формированием синдрома болезненного поведения. В данной работе методом фМРТ мы исследовали влияние активации врожденного иммунного ответа на характер ответных реакций нейронов обонятельной луковицы и других структур головного мозга на запаховые стимулы разной модальности.

#### Материалы и методы

Исследование проведено в центре генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН (RFMEFI61914 X0005 и RFMEFI62114X0010) на 40 самцах мышей линии CD1 SPF-статуса. Животных содержали группами по 5 особей в индивидуально вентилируемых клетках (OptiMice cage, Animal Care, США). Подстилка в клетках была из обеспыленных опилок, воду и корм животные получали *ad libitum*. В комнате содержания животных были установлены световой режим 12С : 12Т и температура 22–24 °С. Полная смена объема воздуха в клетках происходила 20 раз в час. Отсутствие постороннего запахового воздействия на животных контролировали за счет их содержания в индивидуально вентилируемых клетках.

#### Запаховые стимулы

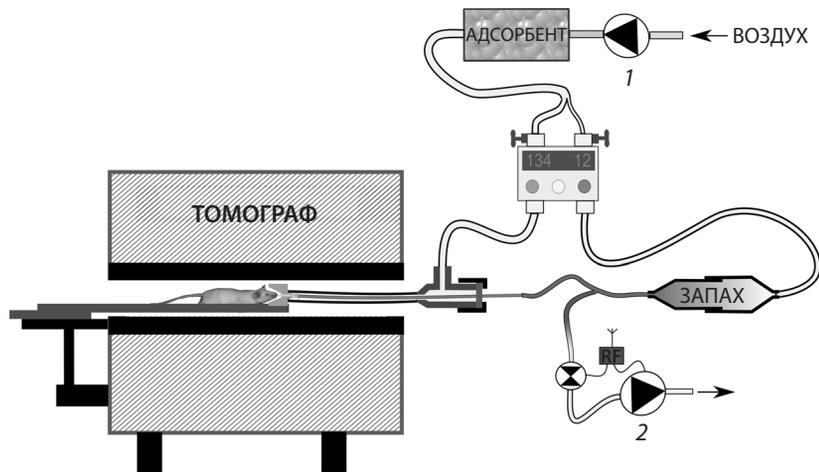
Использованные в эксперименте запаховые вещества (изопрен, 1-гексанол, 2,5-диметилпиразин, 2-гептанон) были произведены Sigma-Aldrich. Краткая характеристика использованных нами веществ: изопрен (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>, молекулярная масса – 68,117, температура кипения – 34,067 °С), 1-гексанол (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O, молекулярная масса – 102,175, температура кипения – 157,2 °С), 2,5-диметилпиразин (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>, молекулярная масса – 108,141, температура ки-

пения – 155 °С), 2-гептанон (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O, молекулярная масса – 114,185, температура кипения – 151,45 °С). Предъявление проводилось в следующих концентрациях: изопрен – 10<sup>-4</sup>; 1-гексанол – 10<sup>-3</sup>; 2,5-диметилпиразин – 10<sup>-3</sup>; 2-гептанон – 10<sup>-3</sup>.

### Функциональная магнитно-резонансная томография

За три часа до томографического исследования животных взвешивали и в пересчете на массу тела одной группе животных вводили ЛПС в дозе 500 мкг/кг, а другой – физиологический раствор в эквивалентном объеме, после чего животных возвращали в клетки содержания. Всего было сформировано 8 групп животных – 4 контрольных, получавших в качестве запаховых стимулов 2,5-диметилпиразин, 2-гептанон, изопрен и 1-гексанол, а также 4 группы, у которых реакция на перечисленные запахи была исследована на фоне активации врожденного иммунного ответа (введение ЛПС). За 10 мин до начала фМРТ животных наркотизировали внутрибрюшинным введением уретана (75 мг/кг). Наркотизированных животных помещали на подогреваемый матрас (температура поверхности – 30 °С), установленный на столике томографа. Под нижнюю часть туловища животных помещали пневматический датчик дыхания (SA Instruments, Stony Brook, США). К животному подводили маску, соединенную фторопластовой трубкой с системой дозированной подачи запахов. После настройки томографического оборудования и получения морфологической информации запускали синхронизированный процесс подачи запаха и регистрацию фМРТ.

Система для подачи химических стимулов (рис. 1) является модифицированным нами вариантом описанного ранее устройства (Kauer, Moulton, 1974). Несущий запаховый стимул воздух подавался со скоростью 20–25 мл/мин. Период отсутствия подачи запаха реализовывался принудительно за счет включения дополнительного насоса, осуществляющего сброс воздуха, несущего запаховый стимул, в атмосферу в большем объеме, чем основной поток (30–35 мл/мин). Исходный объем



**Рис. 1.** Схема установки для исследования методом фМРТ нейрональной реакции на дозированную подачу запаховых стимулов.

1 – основной насос подачи воздуха; 2 – дополнительный насос принудительного сброса воздуха, содержащего запаховый стимул.

используемого одоранта – 15 мкл раствора, нанесенного на фильтровальную бумагу площадью 45 мм<sup>2</sup>. Источник одоранта помещали один раз в начале регистрации фМРТ.

Регистрация фМРТ проходила на протяжении 40 мин. Ольфакторная стимуляция была проведена пять раз: чередование периодов подачи запаха и покоя 5+2+5+2+5+2+5+2+5+2+5, где 2 – интервал времени в минутах с предоставлением запаха; 5 – интервал времени в минутах без предоставления запаха. По завершении фМРТ животных извлекали из томографа и помещали в отдельные клетки до возвращения животных к нормальному физиологическому состоянию.

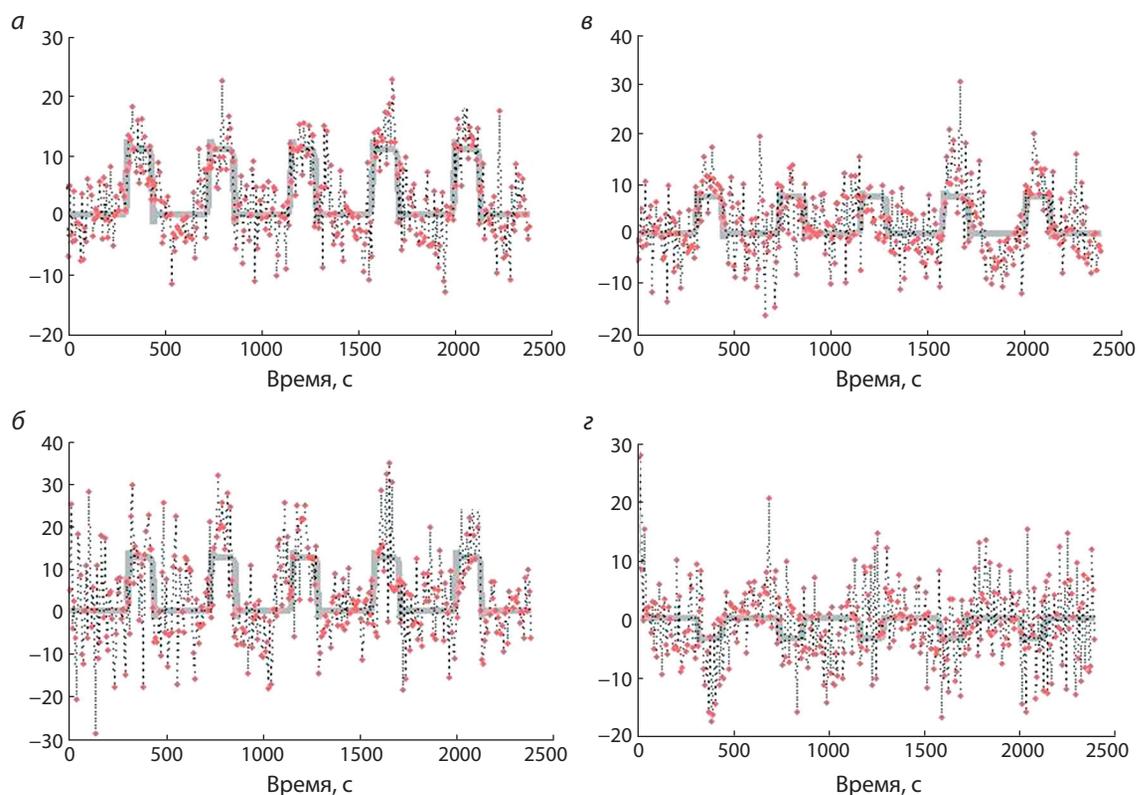
фМРТ выполнена на сверхвысокопольном томографе BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия) при 11,7Т методом EPI (Echo Planar Imaging). Параметры импульсной последовательности метода: TE<sub>1</sub>/TE<sub>2</sub> = 16/40 мсек, TR = 2000 мсек; количество срезов = 3 (4; 1,5; –1,5 мм от «bregma» в соответствии с атласом Dong, 2008); параметры изображения – 2 см × 2 см, матрица 128 × 128 пикселей, толщина среза – 0,5 мм; количество повторений – 300, общее время сканирования – 40 минут. Для улучшения соотношения сигнал/шум проводили дополнительную настройку однородности поля при помощи метода FastMap, а также использовали метод размещения срезов подавления сигнала для областей мозга, не подвергающихся исследованию.

### Обработка данных функциональной магнитно-резонансной томографии

С помощью программы ParaVision 5.0 проводили конвертацию данных томографа в общедоступные форматы «.img» и «.hdr». Обработку данных фМРТ проводили на основе программы SPM8, созданной на базе Matlab, Inc. Обработку выполняли по стандартным протоколам ([www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)). В процессе обработки для каждого среза в каждой сессии были рассчитаны амплитуда и площадь BOLD-ответа (blood oxygen level dependent – уровень оксигенации ткани, лежит в основе фМРТ ответа).

### Статистическая обработка данных

Для проверки экспериментальных данных на нормальность распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Данные были представлены в виде средних величин со статистическими ошибками средних. Для оценки влияния запахового сигнала и активации иммунной системы на нейрональную



**Рис. 2.** Динамика BOLD-ответа при повторных предъявлениях изопрена (а); 1-гексанола (б); 2-гептанона (в) и 2,5-диметилпиразина (з).

Пунктирная линия с круглыми маркерами отображает изменение интенсивности сигнала (активность нейронов) обонятельной луковицы. Сплошная линия показывает чередование периодов подачи запаха и покоя.

реакцию головного мозга применяли многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с факторами введения ЛПС и типа запахового стимула.

### Результаты

Предоставление изопрена, 1-гексанола и 2-гептанона вызывало активацию нейронов головного мозга (рис. 2, а, б, в). Вместе с тем запах 2,5-диметилпиразина приводил к снижению активности нейронов, что отражала отрицательная направленность BOLD-ответа на всех исследованных срезах головного мозга (рис. 2, з). Для количественных сравнений разнонаправленных реакций нейронов на 2,5-диметилпиразин и другие стимулы анализировали значения модуля BOLD-ответа. Используемые в работе запаховые сигналы характеризуются разной степенью летучести. Поскольку помещение источника запахового сигнала в систему подачи запаха производилось один раз, то неодинаковые изменения амплитуды BOLD-ответа на протяжении фМРТ исследования отражали различия в летучести запаховых стимулов. В дальнейшем для сравнения реакций на разные запахи использовали данные BOLD-ответа только при первом предъявлении стимула, не проводя суммирование всех пяти периодов подачи запаха.

ЛПС-стимуляция приводила к увеличению в сравнении с контролем нейрональной реакции во всех исследо-

ванных срезах головного мозга при предъявлении всех четырех запахов (пример сравнения карт зон активности в контроле и при ЛПС-стимуляции в ответ на подачу 1-гексанола представлен на рис. 3).

Нейрональная реакция (модуль площади BOLD-ответа) различных отделов мозга на запаховые стимулы контрольным и ЛПС-стимулированным животным отражена в таблице.

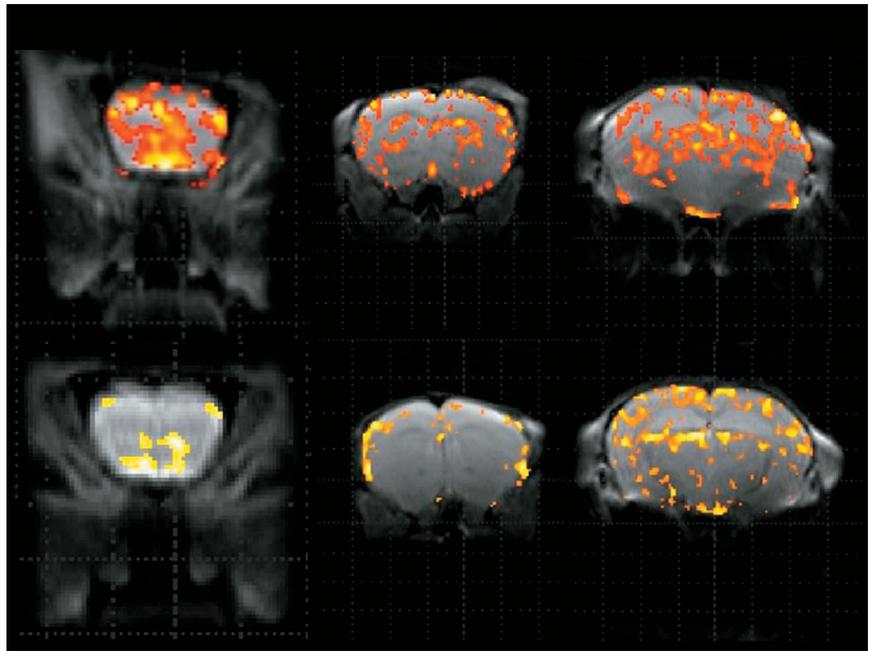
Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что площадь BOLD-ответа в обонятельной луковице варьировала в зависимости от подаваемого типа запаха ( $F_{3,30} = 7,68, p < 0,001$ ) и от активации врожденного иммунитета ( $F_{1,30} = 13,34, p < 0,001$ ). Площадь BOLD-ответа в латеральном обонятельном тракте не зависела от предъявляемого запахового стимула ( $F_{3,30} = 1,34, p > 0,1$ ), но зависела от активации иммунного ответа ( $F_{1,30} = 7,95, p < 0,01$ ). Подобный результат характерен и для центров вторичной обработки информации ( $F_{3,30} = 2,31, p > 0,05$  – для запаха и  $F_{1,30} = 5,39, p < 0,05$  – для активации иммунной защиты).

### Обсуждение

До сих пор удивительно мало исследований посвящено нейрональному кодированию обонятельной информации. Во многом это связано с технологическими трудностями при проведении таких исследований. В нашей работе

использование сверхвысокопольного томографа, предназначенного для исследования мелких лабораторных животных, а также разработанной установки по дозированной подаче запахов, совместимой с МРТ оборудованием, позволило охарактеризовать нейрональный ответ на конкретный запаховый стимул в норме и при активации врожденного иммунитета.

Использование разных запаховых сигналов приводило к изменению уровня нейронального отклика в обонятельной луковице контрольных животных. Подобная зависимость может быть объяснена взаимодействием запаховых сигналов с разными рецепторами обонятельного эпителия, имеющих соответствующую проекцию в обонятельной луковице. В работах Xu с соавт. (Xu et al., 2003, 2005; Johnson et al., 2004) продемонстрирована зависимость величины нейронального отклика обонятельной луковицы от длины углеводородной цепи сигнального вещества. В исследовании анализировали алифатические альдегиды, сложные этиловые эфиры, ацетаты, кетоны и спирты. Авторами были отмечены снижение нейронального ответа по ходу удлинения углеводородной цепи, а также наличие порога при длине C9, свыше которого вещества не оказывали выраженного стимулирующего эффекта. Используемые нами запаховые соединения имеют разные физико-химические характеристики и длину углеводородной цепи. Исходя из данных Xu мы могли ожидать зависимость нейронального ответа в обонятельной луковице от длины углеводородной цепи. Действительно, с удлинением углеводородной цепи мы также отмечаем снижение нейронального ответа в обонятельной луковице. Меньшая величина нейрональной реакции на изопрен (C5) по сравнению с 1-гексанолом (C6) объясняется тем, что в наших опытах концентрация 1-гексанола была в десять раз меньше по сравнению с другими веществами. Также обращает на себя внимание отличная от других использованных запахов нейрональная реакция на 2,5-диметилпиразин. Известно, что 2,5-диметилпиразин экскретируется самками мышей либо в стадии метаструсы, либо в состоянии стресса, вызванного перенаселением (Ma et al., 1998). Для



**Рис. 3.** Зоны активации нейронов (отмечены цветом) в ответ на 1-гексанол в трех срезах головного мозга при предъявлении 1-гексанола.

Слева направо: первый срез – обонятельная луковица, центр первичной обработки обонятельной информации; второй срез – латеральный обонятельный тракт, передача информации; третий срез – центры вторичной обработки информации. Верхний ряд – реакция на 1-гексанол на фоне активации врожденного иммунитета; нижний ряд – реакция на 1-гексанол в контроле.

самцов мышей 2,5-диметилпиразин сигнализирует о преобладании нерцептивных самок, что делает оправданным подавление обонятельной реакции на их присутствие.

Важной составляющей частью исследования стало сравнительное изучение нейрональной реакции на запаховые стимулы у животных на фоне активации врожденного иммунитета. Активация врожденного иммунитета сопровождается развитием множества симптомов, комплекс которых получил особое название «синдром болезненного поведения» (Dantzer, 2001). Для него характерно изменение целого ряда поведенческих актов: снижение локомоторной активности, отказ от поиска и принятия пищи, снижение активности в контакте с конспецификами, ангедония. В основе подобных реакций лежат взаимодействия между клетками иммунитета и нервной системы. В мировой литературе неоднократно поднимался вопрос о возможном искажении восприятия, обработки и дифференцировки запаховых сигналов в процессе активации иммунной системы (Kalkonde et al., 2011; Sultan et al., 2011). Судя по результатам нашего исследования, активация врожденного иммунитета не отразилась на способности животных воспринимать запаховые стимулы. Величина площади нейронального ответа в обонятельной луковице, как и у контрольных животных, зависела от вида запахового стимула, вещества с более длинной углеводородной цепью также вызывали некоторое снижение нейронального отклика, а реакция на 2,5-диметилпиразин характеризовалась негативным BOLD-ответом. Вместе с тем для всех ЛПС-стимулированных животных вне зависимости от запахового стимула отмечается повышенная в сравнении с контролем величина нейрональной реакции как в обонятельной луковице, так и в других отделах мозга. В ряде работ, проведенных на людях, показано, что выполнение познавательной задачи на фоне воспаления усиливает BOLD-ответ в таких областях мозга, как ствол мозга, как ствол мозга и миндалина (Kullmann et al., 2014). Кроме того, обслуживание когнитивных функций во время воспаления приводит к активации дополнительных областей префронтальной коры (Harrison et al., 2009b). Еще в одной работе той же группы авторов показано, что увели-

Модули площадей BOLD-ответа в разных структурах головного мозга контрольных и иммунизированных животных (ЛПС) в ответ на предъявление запаховых стимулов

Стимул	Площадь BOLD-ответа в пикселях (среднее ± SE)		
	Обонятельная луковица	Латеральный ольфакторный тракт	Центры вторичной обработки информации
Изопрен	40,0 ± 20,2	89,0 ± 24,9	47,6 ± 31,6
1-гексанол	105,0 ± 35,5	99,6 ± 49,8	123,6 ± 55,4
2,5-диметилпиразин*	43,6 ± 17,6	29,0 ± 13,5	15,0 ± 9,0
2-гептанон	8,0 ± 4,8	19,4 ± 10,2	27,4 ± 14,8
Изопрен ЛПС	173,0 ± 111,9	449,7 ± 196,4	208,7 ± 108,2
1-гексанол ЛПС	366,2 ± 82,0	545,4 ± 310,4	837,0 ± 425,3
2,5-диметилпиразин ЛПС	98,6 ± 49,3	263,6 ± 144,6	246,2 ± 96,5
2-гептанон ЛПС	49,0 ± 25,8	126,0 ± 49,8	128,0 ± 67,8

\* Реакция на 2,5-диметилпиразин имела во всех отделах мозга отрицательную направленность и представлена в таблице как модуль BOLD-ответа.

чение активности в поле Бродмана 25 (subgenual anterior cingulate cortex, отвечает за регулирование эмоциональной мимики лица) изменяется через 3 ч после инъекции вакцины вместе с увеличением активности областей мозга, отвечающих за настроение (Harrison et al., 2009a). Таким образом, совокупность результатов разных исследований подталкивает к заключению о том, что при активации некоторых иммунных механизмов происходит вовлечение дополнительного числа нейронов в процессы мозговой деятельности. А сохранение ЛПС-стимулированными животными способности идентифицировать запаховые стимулы (по результатам фМРТ обонятельной луковицы) с вовлечением дополнительного числа нейронов в процесс запаховой перцепции, с эволюционной точки зрения, можно объяснить необходимостью усиленного мониторинга запахового окружения как источника информации о потенциальной опасности инфицирования.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, выполненных на людях. Повышение ольфакторной чувствительности на фоне «синдрома болезненного поведения» может иметь адаптивное значение, обеспечивая более эффективное запаховое дифференцирование корма, который может быть новым источником заражения. Результаты данного исследования демонстрируют возможность использования фМРТ при оценке нейрональной реакции на запаховые стимулы как методического подхода для выявления отклонений, которые могут развиваться при моделировании на лабораторных животных психосоматических нарушений.

### Благодарности

Задачи проведенного исследования сформулированы в рамках бюджетного проекта № VI.53.2.1.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-31829). Обработка данных функциональной магнитно-резонансной томографии при помощи Matlab, Inc проведена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-35-00020).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы

- Andersen M.B., Zimmer J., Sams-Dodd F. Specific behavioral effects related to age and cerebral ischemia in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999;62(4):673-682.
- Barnard C.J., Behnke J.M., Gage A.R., Brown H., Smothurst P.R. Immunity cost and behavioural modulation in male laboratory mice exposed to the odour of females. *Physiol. Behav.* 1997;62:857-866.
- Bhatnagar K.P., Kennedy R.C., Baron G., Greenberg R.A. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat. Rec.* 1987;218(1):73-87.
- Breder C.D., Dinarello C.A., Saper C.B. Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science.* 1988;240:321-324.
- Chen Y., Getchell T.V., Sparks D.L., Getchell M.L. Patterns of adrenergic and peptidergic innervation in human olfactory mucosa: age-related trends. *J. Comp. Neurol.* 1993;334(1):104-116.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: Where do we stand? *Brain Behav. Immun.* 2001;15:7-24.
- Dong H.W. The Allen Reference Atlas: A Digital Color Brain Atlas of C57BL/6J Male Mouse. John Wiley & Sons, 2008.
- Drickamer L.C. Urine marking and social dominance in male house mice (*Mus musculus domesticus*). *Behav. Process.* 2001;53:113-120.
- Gibertini M., Newton C., Friedman H., Klein T.W. Spatial learning impairment in mice infected with *Legionella pneumophila* or administered exogenous interleukin-1-beta. *Brain. Behav. Immun.* 1995; 9:113-128.
- Haehner A., Hummel T., Reichmann H. A clinical approach towards smell loss in Parkinson's disease. *J. Parkinson's. Dis.* 2014;4(2): 189-195. DOI: 10.3233/JPD-130278
- Harrison N.A., Brydon L., Walker C., Gray M.A., Steptoe A., Critchley H.D. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol. Psychiat.* 2009a;66:407-414.
- Harrison N.A., Brydon L., Walker C., Gray M.A., Steptoe A., Dolan R.J., Critchley H.D. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol. Psychiat.* 2009b;66:415-422.
- Hurst J.L., Fang J., Barnard C.J. The role of substrate odours in maintaining social tolerance between male house mice, *Mus musculus domesticus*. *Anim. Behav.* 1993;45:997-1006.
- Johnson B.A., Farahbod H., Xu Z., Saber S., Leon M. Local and global chemotopic organization: general features of the glomerular repre-

- sentations of aliphatic odorants differing in carbon number. *J. Comp. Neurol.* 2004;480:234-249.
- Kalkonde Y.V., Shelton R., Villarreal M., Sigala G., Mishra P.K., Ahuja S.S., Barea-Rodriguez E., Moretti P., Ahuja S.K. The CC chemokine receptor 5 regulates olfactory and social recognition in mice. *Neuroscience.* 2011;197:153-161.
- Kauer J.S., Moulton D.G. Responses of olfactory bulb neurons to odour stimulation of small nasal areas in the salamander. *J. Physiol.* 1974;243:717-737.
- Krueger J.M., Walter J., Dinarello C.A., Wolff S.M., Chedid L. Sleep-promoting effects of endogenous pyrogen (interleukin-1). *Am. J. Physiol.* 1984;246:994-999.
- Kullmann J.S., Grigoleit J.S., Wolf O.T., Engler H., Oberbeck R., Elsenbruch S., Forsting M., Schedlowski M., Gizewski E.R. Experimental human endotoxemia enhances brain activity during social cognition. *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* 2014, 9(6):786-793. DOI.org/10.1093/scan/nst049
- Litvinova E.A., Goncharova E.P., Zaydman A.M., Zenkova M.A., Moshkin M.P. Female scent signals enhance the resistance of male mice to influenza. *PLoS One.* 2010;5(3):e9473. DOI: 10.1371/journal.pone.0009473
- Ma W., Miao Z., Novotny M.V. Role of the adrenal gland and adrenal-mediated chemosignals in suppression of estrus in the house mouse: the lee-boot effect revisited. *Biol. Reprod.* 1998;59:1317-1320.
- Moshkin M.P., Gerlinskaya L.A., Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Evsikov V.I. Behaviour, chemosignals, and endocrine functions in male mice infected with tick-borne encephalitis virus. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(5):603-608.
- Moshkin M.P., Kolosova I.E., Novikov E.A., Litvinova E.A., Mershieva L.V., Mak V.V., Petrovskii D.V. Co-modulation of the immune function and the reproductive chemosignals. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2001;14:43-51.
- Novotny M., Jemiolo B., Harvey S., Wiesler D., Marchlewska-Koj A. Adrenal-mediated endogenous metabolites inhibit puberty in female mice. *Science.* 1986;231:722-725.
- Pugh C.R., Kumagawa K., Fleshner M., Watkins L.R., Maier S.F., Rudy J.W. Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. *Brain Behav. Immun.* 1998;12:212-229.
- Shaw K.N., Commins S., O'Mara S.M. Lipopolysaccharide causes deficits in spatial learning in the watermaze but not in BDNF expression in the rat dentate gyrus. *Behav. Brain Res.* 2001;124:47-54.
- Sultan B., May L.A., Lane A.P. The role of TNF- $\alpha$  in inflammatory olfactory loss. *Laryngoscope.* 2011;121(11):2481-2486.
- Tirindelli R., Dibattista M., Pifferi S., Menini A. From pheromones to behavior. *Physiol. Rev.* 2009;89:921-956. DOI: 10.1152/physrev.00037.2008
- Xu F., Liu N., Kida I., Rothman D.L., Hyder F., Shepherd G.M. Odor maps of aldehydes and esters revealed by functional MRI in the glomerular layer of the mouse olfactory bulb. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2003;100(19):11029-11034.
- Xu F., Schaefer M., Kida I., Liu N., Rothman D.L., Hyder F., Resrtreppo D., Shepherd G.M. Simultaneous activation of mouse main and accessory olfactory bulbs by odors or pheromones. *J. Comp. Neurol.* 2005;489(4):491-500.