
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ФОСФОЛИПИДОВ
НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ C57BL/6J**

© 2024 г. Л. В. Болдырева¹, М. В. Морозова¹, К. С. Павлов¹, Е. Н. Кожевникова^{1, *}

¹Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины,
Новосибирск, Россия

*E-mail: kozhevnikovaen@neuronm.ru

Поступила в редакцию 20.11.2023 г.

После доработки 07.12.2023 г.

Принята к публикации 10.12.2023 г.

Препараты на основе фосфолипидов широко используются в качестве гепатопротекторных, нейропротекторных и антистрессовых лекарств, а также в составе биологически активных добавок. Кроме этого, лецитин, содержащий в своем составе до 70% смеси фосфолипидов – фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозитола и фосфатидной кислоты, повсеместно применяется в пищевом производстве в качестве эмульгатора. Дозы этих биологически активных веществ в диете современного человека могут быть очень высоки. Ранее мы показали, что хроническое воспаление кишки у мышей с мутацией в гене *Muc2* приводит к нарушению поведения одновременно с существенным повышением содержания ряда форм фосфолипидов в клетках эпителия кишечника: фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты. В данной работе мы исследовали эффекты длительного приема смеси этих фосфолипидов, а также эффекты длительного приема соевого лецитина на формирование поведенческих паттернов у мышей. Животные, длительно принимавшие смесь фосфолипидов, не демонстрировали естественного предпочтения по отношению к самке в тесте с двумя интродуерами (самкой и самцом). В тесте на социальные запахи они также не различали запахи самки и самца, в то время как дискриминация несоциальных запахов сохранилась. Кроме того, мы выявили снижение признаков компульсивности и тревожности при этом и отдельные черты шизофреноподобного поведения у таких животных. Прием соевого лецитина оказал схожее влияние на социальное поведение и компульсивные черты и вызвал повышение агрессии у самцов. Таким образом, долговременный перинатальный прием как смеси фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты), так и соевого лецитина способен оказывать влияние на различные аспекты поведения у мышей.

Ключевые слова: поведение; фосфатидилхолин; фосфатидилсерин; фосфатидная кислота; соевый лецитин; лабораторная мышь C57BL/6J

DOI: 10.31857/S0869813924020082, **EDN:** DJAGXG

ВВЕДЕНИЕ

Основной функцией желудочно-кишечного тракта является пищеварение и метаболизм питательных веществ. При этом ряд пищевых компонентов действует как регуляторы клеточной сигнализации и метаболизма и может оказывать существенное

влияние на физиологию организма [1, 2]. Один из важнейших для всего организма процессов – поглощение из пищи и оборот липидов – основного строительного материала клеточных мембран и источника энергии, регуляторов передачи гормонов и сигналов [3–5]. Некоторые липиды метаболизируются непосредственно в кишечнике, а другие упаковываются в хиломикроны и транспортируются лимфой и кровью в органы и периферические ткани [4]. Центральная нервная система (ЦНС) богата липидами, на долю которых приходится примерно 50% сухой массы мозга. Различные классы фосфолипидов (ФЛ) выполняют множественные биологические функции в ЦНС [6, 7]. Хорошо известно значение мембранных ФЛ для нейродегенеративных и ишемических заболеваний мозга. Сфинголипиды, глицерофосфолипиды и холестерин участвуют в передаче клеточных сигналов, формировании миелина и липидных «плотов», энергетическом балансе, формировании гематоэнцефалического барьера и воспалительных реакциях [8–10]. Нарушение метаболизма липидов в ЦНС выявлено ассоциировано с широким спектром нейродегенеративных заболеваний [11]. Растущее число выявленных генов, участвующих в липидном обмене, указывает на роль липидов в развитии болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний [6, 12]. Например, аллель гена аполипопротеина эpsilon-4 является наиболее распространенным генетическим фактором риска развития болезни Альцгеймера и важен для транспортировки холестерина в мозг [13]. Липидомный анализ клеток спинного мозга у крыс, мутантных по гену SOD1-G93A (модели бокового амиотрофического склероза), выявил снижение содержания кардиолипина, что может отражать потерю митохондриальной функциональности [14]. Лимфоидные клетки пациентов с болезнью Хантингтона демонстрируют большие митохондриальные агрегаты, гиперполяризацию митохондриальной мембраны и изменения в механизме деления/слияния, связанные с изменением уровня церамидов в митохондриях [15]. Безусловна важность ФЛ не только в качестве главного компонента клеточных мембран и транспортных молекул, но и, кроме этого, – в качестве предшественников и субстрата для широкого ряда биологически активных молекул. ФЛ выполняют целый спектр молекулярных и клеточных функций, и изменение их метаболизма коррелирует с заболеваниями и течением хронических воспалительных процессов [16, 17].

Ранее мы получили данные, которые показывают, что хроническое воспаление кишечника у мышей с мутацией в гене *Muc2*, с одной стороны, приводит к существенному изменению поведенческих характеристик животных и, с другой стороны, к изменению метаболомного профиля крови и мозга [18, 19]. В частности, мы выявили, что у таких животных нарушения социального поведения сопровождаются значительным повышением уровня ряда форм ФЛ в клетках эпителия кишечника, в наибольшей степени – фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты. Животные с нокаутом гена *Muc2* показали существенное увеличение общей активности, снижение тревожности и ряд других поведенческих изменений [19, 20]. Поскольку метаболизм липидов критически важен для функционирования мозга, а сами липидные молекулы способны преодолевать кишечный и гематоэнцефалический барьер [16, 21, 22], мы проверили вклад повышения ФЛ в кишечнике на упомянутые выше поведенческие реакции мышей. Таким образом, данная работа посвящена исследованию влияния приема ФЛ – фосфатидилсерина, фосфатидной кислоты и фосфатидилхолина и ФЛ растительного происхождения – соевого лецитина на социальное поведение у мышей дикого типа. Кроме того, мы исследовали влияние ФЛ на ряд других поведенческих характеристик, для которых ранее были выявлены достоверные изменения у животных с нокаутом гена *Muc2* [19].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные животные. В исследовании использовали линии мышей C57BL/6JNskrc (локальная субколония C57BL/6J) и BALB/cNskrc (локальная субко-

лония BALB/c). Животных содержали в однополых группах по 3–5 особей в клетках размером 37 x 21 x 15 см (длина × ширина × высота) с подстилом из древесной стружки в конвенциональном виварии НИИ нейронаук и медицины, Новосибирск. Световой режим 12 ч день : 12 ч ночь при 20–22°C, при свободном доступе к стандартному полнорационному сухому гранулированному корму для лабораторных грызунов и очищенной воде. Критерии исключения животных из эксперимента: потеря массы тела более 20% от нормы; органические нарушения функции ЦНС, алопеции, бесплодие, абсцессы, травмы у животных.

Диета. Перинатальное кормление мышей линии C57BL/6J: беременные самки со второй недели беременности в равномерной смеси со стандартным кормом получали смесь ФЛ (80% фосфатидилхолина (Solgar, США), 10% фосфатидилсерина (4+NUTRITION, Италия), 10% фосфатидной кислоты (4+NUTRITION, Италия)) либо соевый лецитин (Solgar, США), из расчета 35 г на 1 кг корма. Потомство продолжало получать корм с теми же дозами веществ вплоть до поведенческого тестирования. Кратковременное кормление ФЛ мышей линии C57BL/6J: самцы получали смесь ФЛ либо соевый лецитин с кормом в течение двух недель до тестирования.

Тестирование поведения. Было сформировано по две экспериментальные группы животных: половозрелые самцы линии C57BL/6 (группа «контроль», $n = 10$), половозрелые самцы линии C57BL/6, длительно перинатально получавшие смесь ФЛ либо соевый лецитин с кормом (группа «фосфолипиды перинатально», $n = 10$ и «лецитин перинатально», $n = 10$ соответственно), промежуток между различными поведенческими тестами составлял три дня. Между тестированиями каждой мыши арену установок очищали 70%-ным раствором этанола для удаления запахов.

Тест открытое поле. Тест используют для комплексной оценки двигательной, исследовательской активности и тревожности животных. Для теста использовали квадратную пластиковую установку 40 x 40 см с прозрачными стенками и непрозрачным дном. За центр поля был принят квадрат 20 x 20 см. Тестирование проводили в темное (для животных) время суток при красном освещении на протяжении 6 мин. Мышь помещали в центр поля, затем измеряли пройденный путь, количество стоек, время, проведенное в центре поля. Все параметры фиксировали и обрабатывали с помощью программного обеспечения Ethovision XT10 (Noldus International Technology). Число дефекаций и время груминга учитывали визуально.

Тест «темно-светлая камера». Тест используют для оценки исследовательской активности и тревожности животных. Прямоугольная установка (42 x 21 x 25 см) состоит из двух отсеков, разделенных перегородкой с отверстием 3 x 4 см. Темный отсек составлял 1/3 часть установки, мышь сажали в темный отсек мордой в противоположную сторону от отверстия, соединяющего отсеки, затем на протяжении 5 мин фиксировали видеокамерой, расположенной сверху, время первого выхода из темного отсека, продолжительность нахождения в светлом отсеке, пройденный в светлом отсеке путь. Все параметры фиксировались и обрабатывались с помощью программного обеспечения Ethovision XT10 (Noldus Information).

Тест закапывания шариков. Тест используют для оценки обсессивно-компульсивного поведения животных. Данный тест проводили в чистых пластиковых клетках для животных (37 × 21 × 15 см) при красном освещении. На дно клеток насыпали опилки (4 см), на которые равномерно раскладывали 20 стеклянных шариков ($d = 1.0$ см). Каждую мышь помещали в клетку на 30 мин. Затем мышей убирали из клеток и считали число шариков, закрытых опилками более чем на 70%. Увеличение числа закопанных шариков свидетельствует о признаках обсессивно-компульсивного поведения.

Тест акустической стартл-реакции (acoustic startle reflex), престаимпульного торможения (PPI) и привыкания (габитуация). Тест используют для оценки престаимпульного торможения (PPI) у животных и степени привыкания (габитуации) к акустическим стимулам [23]. Снижение престаимпульного торможения (PPI) свидетельствует о ши-

зофреноподобных чертах поведения [24, 25]. Нарушение привыкания (габитуации) к акустическим стимулам также является отклонением от нормы и может отражать шизофреноподобное поведение [24, 26]. Тестирование проводили в аппарате SR-Pilot (San Diego Instruments), регистрация и обработка велась автоматически прилагаемой к прибору компьютерной программой. Тест состоял из 5 блоков, всего 64 испытания согласно методике, использованной нами ранее [19]:

Блок 1. Адаптация: 5 мин при уровне фонового шума (65 дБ).

Блок 2. Испытания 1–6: шесть звуковых сигналов (120 дБ, 40 мс каждый).

Блок 3. Испытания 7–32: из них 26 испытаний с одним стимулом (120 дБ), остальные – сочетание престоимул (69, 73 или 81 дБ, 20 мс) + через 100 мс стимул (120 дБ, 40 мс) и испытания NOSTIM (фиксация базового движения животного без стимула в псевдослучайном порядке).

Блок 4. Испытания 33–58: из них 26 испытаний с одним стимулом (120 дБ), остальные – сочетание престоимул (PP69, PP73 или PP81 дБ, 20мс) + через 100 мс стимул (120 дБ, 40 мс) и испытания NOSTIM в псевдослучайном порядке.

Блок 5. Испытания 58–64: шесть одиночных стимулов (120 дБ, 40 мс).

Интервалы между испытаниями длились 15 с. PP69 представлял собой престоимул 69 дБ + стимул 120 дБ, PP73 – престоимул 73 дБ + стимул 120 дБ, PP81 – престоимул 81 дБ + стимул 120 дБ.

Среднее значение вздрагивания на одиночный звуковой сигнал в блоках 3 и 4 использовали для расчета рефлекса вздрагивания, разница между средними значениями вздрагивания на одиночный звуковой сигнал в блоках 2 и 5 использовалась для расчета привыкания, а разница между средними значениями вздрагивания на одиночный звуковой сигнал и вздрагивания на сочетание престоимул + стимул в блоках 3 и 4 использовались для расчета PPI для каждого значения престоимула. Привыкание (габитуацию) рассчитывали как разницу среднего значения вздрагивания на одиночный стимул (блок № 2) и среднего значения вздрагивания на одиночный стимул (блок № 5) в процентах от среднего значения вздрагивания на одиночный стимул (блок № 2).

Рефлекс вздрагивания (P) рассчитывают как средний (только одиночный стимул в блоках №№ 3 и 4), выраженный в условных единицах.

Престимульное торможение (PPI) рассчитывают как [среднее значение вздрагивания на одиночный стимул (P) – среднее значение вздрагивания на престоимул + стимул]/среднее значение вздрагивания на одиночный стимул (P), в %.

Привыкание (габитуацию) рассчитывают, как [среднее значение вздрагивания на одиночный стимул (блок № 2) – среднее значение вздрагивания на одиночный стимул (блок № 5)]/среднее значение вздрагивания на одиночный стимул (блок № 2), в %.

Тест на социальное предпочтение (тест с двумя интродуерами: самцом и самкой). Тест используют для оценки социального интереса и времени взаимодействия с самцом и самкой (обнюхивание), полового предпочтения (садки) и агрессии (атаки). За 4 дня до теста самцов, получивших половой опыт, рассаживали в индивидуальные клетки. В качестве интродуеров использовали самок и самцов линии BALB/c [27–29]. За день до теста половозрелых самок-интродуеров линии BALB/c помечали безопасным красителем в районе холки либо хвоста. Для выполнения тестирования в домашнюю клетку к тестируемому самцу помещали одновременно самку и самца интродуеров, затем предоставляли животным свободно взаимодействовать в течение 15 мин. В течение этого времени вели видеозапись и подсчитывали длительность преследования и обнюхивания (социальный контакт), садки (половое предпочтение) и атаки (агрессия) тестируемого самца в отношении самки и самца интродуеров.

Тест с социальными запахами. Тест используют для оценки способности животных различать социальные запахи (самца и самки) и полового предпочтения без контакта. Для оценки обонятельного предпочтения тестируемому самцу, предварительно получившему половой опыт, так как известно, что наличие полового опыта способствует

проявлению половой мотивации у самцов [30, 31], в домашней клетке предъявляли образцы грязного подстила от самок и самцов линии BALB/c, помещенные в два сетчатых металлических контейнера (сита для чая Ikea, арт. № 469.568.00). Самец исследовал образцы в течение 5 мин, за это время подсчитывали время обнюхивания образцов грязного подстила от самок и самцов. Результат выражен как (время обнюхивания подстила от самки или самца)/(общее время обнюхивания) в процентах.

Тест на предпочтение запаха. Тест используют для оценки способности животных различать запахи. За 10–12 ч до тестирования животных помещали в индивидуальные чистые клетки без корма, с питьевой водой. Перед тестированием животных взвешивали, чтобы удостовериться в отсутствии потери массы тела более 20%. Затем животным предъявляли помещенные в два сетчатых металлических контейнера корм и чистые бусины без запаха, размером и текстурой имитирующие корм. Мыши исследовали контейнеры в течение 5 мин, за это время подсчитывали время обнюхивания корма и бусин. Результат выражался как (время обнюхивания корма или бусин)/(общее время обнюхивания) в процентах.

Статистический анализ. Данные представлены графически как среднее и стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Статистический анализ данных проводили в программе STATISTICA 12.0 (StatSoft TIBCO Software). Характер распределения выборки определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для проверки равенства дисперсий выборок использовали критерий Фишера. Для сравнения нормально распределенных выборок использовали критерий Стьюдента либо применяли двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим тестом Тьюки HSD. Для сравнения выборок с распределением, отличным от нормального, использовали тест Краскела – Уоллиса с последующим сравнением с помощью U-теста Манна – Уитни – Уилкоксона либо теста Уилкоксона с поправкой на множественность Бонферрони. Уровень значимости был принят $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние длительного приема ФЛ на поведенческие характеристики мышей

Для того чтобы оценить двигательную и исследовательскую активность и признаки тревожности животных, длительно получавших смесь ФЛ по сравнению с контрольной группой, выполнили тесты Открытое поле и Темно-светлая камера. Животные, получавшие смесь ФЛ, прошли достоверно большее расстояние в светлом отсеке темно-светлой камеры ($t = 8.7$, $p = 0.007$) (рис. 1a), чем контрольные животные, что говорит о более низком уровне тревожности. При этом опытные животные проявляли в целом достоверно более высокую двигательную активность в тесте Открытое поле ($t = 2.9$, $p = 0.031$) (рис. 1b). В количестве стоек и времени, проведенном в центре открытого поля, различий между животными, длительно принимавшими ФЛ, и контрольными мы не обнаружили. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о снижении тревожности при повышении двигательной и исследовательской активности животных, длительно принимавших ФЛ.

Мы использовали тест на закапывание шариков для оценки склонности животных к повторяющимся действиям, что считается отражением степени компульсивности [32]. Группа животных, длительно принимавших ФЛ, закопала достоверно меньше шариков по сравнению с контрольной группой ($U = 17.1$, $p = 0.03$) (рис. 1c).

В тесте акустической стартл-реакции и привыкания (габитуации) мыши, длительно принимавшие ФЛ, продемонстрировали значительно сниженную габитуацию ($U = 13.2$, $p = 0.006$) (рис. 1d) при сохранении нормальной реакции вздрагивания и престаимпульного ингибирования. Такое отклонение может свидетельствовать о наличии отдельных шизофреноподобных черт либо признаках аутично-подобного поведения [24, 26, 33].

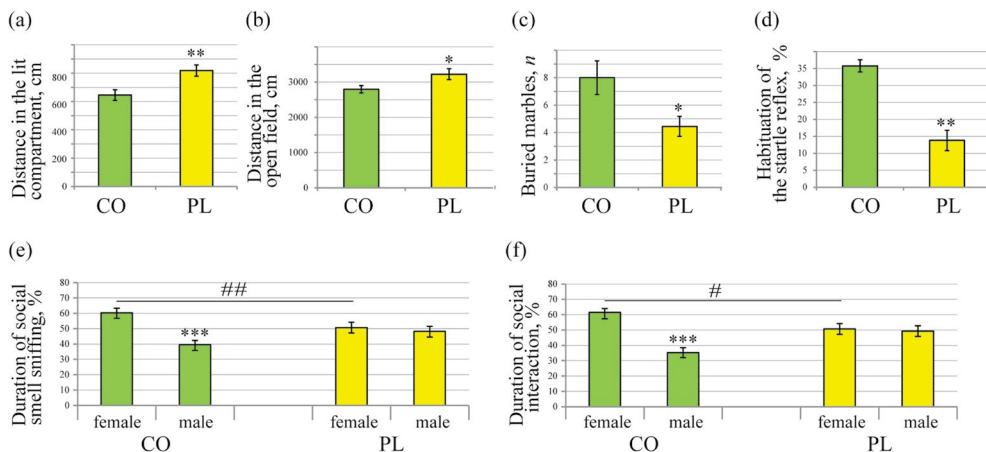


Рис. 1. Поведенческие характеристики животных, длительно принимавших смесь ФЛ (фосфатидилсерина, фосфатидиноуксусной кислоты и фосфатидилхолина). (a) – Увеличение пути в светлом отсеке в тесте Темно-светлая камера; (b) – увеличение общего пройденного пути в открытом поле в тесте Открытое поле; (c) – снижение числа закопанных шариков в тесте закапывания шариков; (d) – снижение габитуации в тесте акустической стартовой реакции; (e) – нарушение предпочтения в тесте на предпочтение социальных запахов; (f) – нарушения социального и полового предпочтения в тесте с двумя интродуцерами. CO – контрольные животные C57BL/6J, PL – животные, длительно принимавшие смесь ФЛ. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего, $n = 10$ для каждой группы, * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

Чтобы исследовать социальное поведение животных, мы провели тест на предпочтение социальных запахов и тест с двумя интродуцерами (самкой и самцом), характеризующие половое и социальное предпочтение в поведении животных. В обоих тестах животные, длительно принимавшие ФЛ, проявили существенные отклонения в социальном и половом предпочтении. В тесте на предпочтение социальных запахов двухфакторный дисперсионный анализ показал достоверный эффект взаимодействия факторов «пол» и «фосфолипиды» ($F_{(1,36)} = 24.9, p < 0.001$, ANOVA) и достоверный эффект фактора «пол» ($F_{(1,36)} = 47.4, p < 0.001$, ANOVA) (рис. 1e). Самцы контрольной группы достоверно предпочитали запах самки ($p < 0.001$, Тьюки HSD). И в то же время самцы, длительно принимавшие ФЛ, достоверно меньше предпочитали запах самки, чем самцы контрольной группы ($p = 0.006$, Тьюки HSD). Самцы, длительно принимавшие ФЛ, не проявили достоверных различий в предпочтении запахов самки либо самца (рис. 1e).

В тесте с двумя интродуцерами (самкой и самцом) двухфакторный дисперсионный анализ показал достоверный эффект взаимодействия факторов «пол интродуцера» и «фосфолипиды» ($F_{(1,36)} = 18.4, p < 0.001$, ANOVA) и достоверный эффект фактора «пол интродуцера» ($F_{(1,36)} = 24.3, p < 0.001$, ANOVA) (рис. 1f). Самцы контрольной группы достоверно предпочитали взаимодействовать с самкой ($p < 0.001$, Тьюки HSD). В то же время самцы, длительно принимавшие ФЛ, достоверно меньше предпочитали самку, чем самцы контрольной группы ($p = 0.03$, Тьюки HSD). Самцы, длительно принимавшие ФЛ, не проявили достоверных различий в предпочтении самки и самца (рис. 1f).

Влияние длительного приема соевого лецитина на поведенческие характеристики мышей

В тесте Открытое поле животные, длительно получавшие соевый лецитин, не обнаружили существенных отличий от контрольной группы животных ни по площади

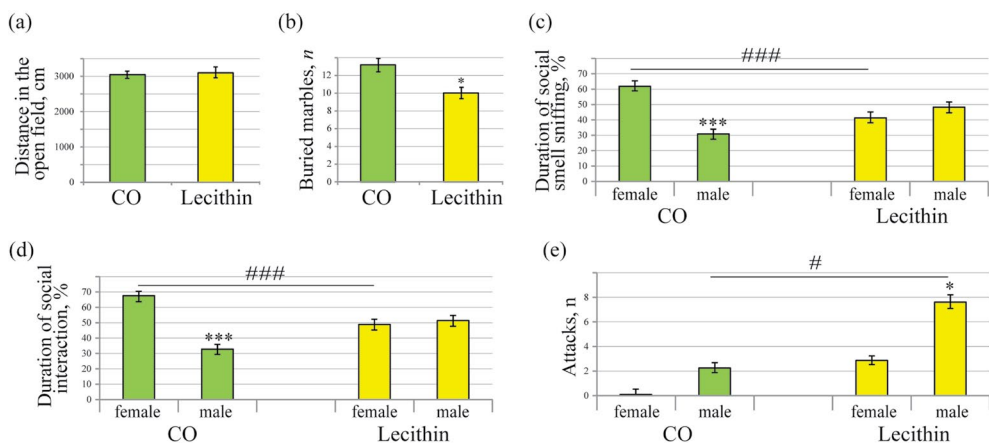


Рис. 2. Поведенческие характеристики мышей после длительного приема лецитина. (а) – общий пройденный путь в открытом поле в тесте Открытое поле; (б) – снижение числа закопанных шариков в тесте закапывания шариков; (с) – нарушение предпочтения в тесте на предпочтение социальных запахов; (д) – нарушения социального и полового предпочтения в тесте с двумя интродурами; (е) – повышение агрессии по отношению к самцам-интродурам. CO – контрольные животные C57BL/6J, Lecithin – животные, длительно принимавшие соевый лецитин. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего, $n = 10$ для каждой группы, * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$.

исследованной арены и количеству стоек, которые отражают исследовательскую активность, ни в продолжительности нахождения в центре поля либо на периферии, что говорит об отсутствии изменения тревожности (данные не представлены). Пройденный путь также не различался между группами ($t = 0.2$, $p = 0.66$) (рис. 2а). Таким образом, длительный перинатальный прием соевого лецитина не сказался на стереотипном поведении и тревожности мышей.

В тесте на закапывание шариков группа животных, длительно принимавших соевый лецитин, закопала достоверно меньше шариков по сравнению с контрольной группой ($U = 17.5$, $p = 0.03$) (рис. 2б).

В тестах на социальное и половое предпочтение животные, длительно принимавшие соевый лецитин, продемонстрировали существенные отклонения в социальном и половом предпочтении. Дисперсионный анализ показал достоверный эффект взаимодействия факторов «пол» и «лецитин» ($F_{(1,36)} = 89.5$, $p < 0.001$, ANOVA) и достоверный эффект фактора «пол» ($F_{(1,36)} = 46.7$, $p < 0.001$, ANOVA) в тесте на распознавание социально значимых запахов. Тестируемые самцы, принимавшие лецитин, не проявляли естественного социального и полового предпочтения в пользу самки, в отличие от контрольной группы (рис. 2с, д). Самцы контрольной группы достоверно предпочитали запах самки по сравнению с запахом самца ($p < 0.001$, Тьюки HSD). В то же время самцы, длительно принимавшие соевый лецитин, достоверно меньше предпочитали запах самки, чем самцы контрольной группы ($p < 0.001$, Тьюки HSD). Самцы, длительно принимавшие соевый лецитин, не проявили достоверных различий в предпочтении запахов самки и самца (рис. 2с). При этом самцы, длительно принимавшие лецитин, сохраняли нормальную дискриминацию несочетанных запахов. Дисперсионный анализ показал достоверный эффект взаимодействия фактора «корм» ($F_{(1,36)} = 1790.7$, $p < 0.001$, ANOVA) в тесте на предпочтение запаха корма. В тесте на предпочтение запаха такие животные достоверно предпочитали обнюхивать корм ($p < 0.001$, Тьюки HSD), так же как и животные контрольной группы ($p < 0.001$, Тьюки HSD).

В тесте с двумя интродурами (самкой и самцом) двухфакторный дисперсионный анализ показал достоверный эффект взаимодействия факторов «пол интродуера» и «ле-

цитин» ($F_{(1,36)} = 60.5, p < 0.001$, ANOVA), достоверный эффект фактора «пол интродера» ($F_{(1,36)} = 51.3, p < 0.001$, ANOVA) (рис. 2d). Самцы контрольной группы достоверно предпочитали взаимодействовать с самкой ($p < 0.001$, Тьюки HSD). В то же время самцы, длительно принимавшие соевый лецитин, достоверно меньше предпочитали самку, чем самцы контрольной группы ($p < 0.001$, Тьюки HSD). Самцы, длительно принимавшие соевый лецитин, не проявили достоверных различий в предпочтении самки и самца (рис. 2с, d). Кроме этого, тестируемые самцы, принимавшие лецитин, совершили достоверно большее число актов агрессии в отношении самцов-интродеров в сравнении с самками-интродерами ($U = 2.5, p = 0.04$, критерий Уилкоксона для зависимых выборок с поправкой Бонферрони) и достоверно большее число актов агрессии в отношении самцов-интродеров, чем самцы контрольной группы ($U = 16.5, p = 0.04$, критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони) (рис. 2е).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что долговременный перинатальный прием как смеси фосфолипидов, так и соевого лецитина приводит к формированию ряда поведенческих отклонений у лабораторных мышей C57BL/6J. Так, у животных, длительно получавших смесь фосфолипидов (фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидной кислоты), наблюдалось достоверное снижение естественного предпочтения по отношению к самке в тесте с двумя интродерами (самкой и самцом) и в тесте на социальные запахи при сохранении способности различать запахи в тесте на несоциальные запахи. Кроме того, мы наблюдали снижение тревожности, признаков компульсивности и привыкания к акустическому стимулу у этих животных. Прием соевого лецитина оказал схожее влияние на социальное поведение и компульсивные черты, и, кроме того, вызвал повышение агрессии у самцов по отношению к самцам-интродерам в социальном тесте.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на большой интерес к теме оси «кишечник – мозг» (gut-brain axis) и широкий фронт исследовательских работ, активно продвигающихся в этом направлении, эта сложная взаимосвязь еще во многом остается непонятой. Влияние питательных веществ, присутствующих в диете, на психоэмоциональное состояние стало остроактуальной тематикой в последнее десятилетие. Целый ряд работ на пациентах и животных моделях указывает на гораздо больший спектр и значимость такого влияния, чем полагали ранее [34, 35].

В данном исследовании мы показали, что длительный прием здоровыми мышами смеси ФЛ либо соевого лецитина в тех дозах, которые могут быть достигнуты в диете современного человека (с учетом БАД и профилактических лекарственных препаратов), способен оказывать существенное влияние на поведенческие черты – тревожность, обсессивно-компульсивные и шизофреноподобные черты, исследовательскую и двигательную активность, а также социальное взаимодействие. Полученные данные полностью согласуются с результатами, опубликованными нами ранее на мышах с мутацией гена *Muc2* [19]. Добавление ФЛ в корм мышей воспроизвело значительную долю поведенческих особенностей мышей с генетически детерминированным хроническим воспалением кишечника. Таким образом, повышение уровня ФЛ может опосредовать поведенческие изменения, характерные для мутантных животных, и позволяет предположить возможные механизмы взаимодействий в оси «кишечник – мозг» [19, 36].

Мы предполагаем, что возможный путь влияния ФЛ на поведение – метаболический. После предоставления ФЛ в диету происходит поступление избытка полученных с питанием ФЛ в мозг через кровь, поскольку ФЛ способны проникать через клеточные мембраны и, как следствие, гематоэнцефалический барьер [21, 37]. ФЛ являются важнейшими компонентами клеточных мембран и, в частности, синаптических кон-

тактов, что может также быть причиной модуляции поведения через избыток либо нарушение относительного содержания ФЛ [38]. Кроме того, показано, что липидный состав мембраны сам по себе может влиять на восприятие запаховых сигналов, это может объяснять значительное снижение дискриминации интродеров по полу у животных после приема ФЛ [39]. Таким образом, изменение нейрональных процессов может происходить в результате нарушения уровня и соотношений ФЛ либо же в результате расщепления ФЛ до биологически активных метаболитов, затем оказывающих влияние на ЦНС. Так, фосфатидилхолин (ФХ) является основным компонентом клеточных мембран, составляющим 40–50% всех клеточных ФЛ, он присутствует преимущественно во внешнем слое плазматической мембраны [40]. ФХ представляет собой источник большого ряда биологически активных молекул, он метаболизируется липолитическими ферментами, в частности, фосфолипазами [41, 42]. Фосфолипаза С продуцирует диацилглицерины, которые важны в метаболизме большинства ФЛ [43]. Фосфолипаза D производит фосфатидную кислоту и холин [44]. Холин задействован в биосинтезе липопротеинов, в регуляции активности генов и является предшественником нейромедиатора ацетилхолина [45]. ФХ также является предшественником фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидной кислоты (ФК). ФС составляет от 5% до 10% клеточных ФЛ, являясь компонентом внутреннего слоя плазматической мембраны и также самостоятельно выступает в роли сигнальной молекулы [46]. Так, при апоптозе ФС перемещается с внутренней на внешнюю сторону клеточной мембраны, являясь сигналом «съешь меня» для рецепторов распознавания ФС [47, 48]. ФС является важным элементом гомеостаза холестерина, он необходим для трансмембранного перемещения избыточного холестерина, образующегося в результате лизосомальной деградации липопротеинов, от плазматической мембраны к эндоплазматическому ретикулуму, тем самым поддерживая целостность мембран и обеспечивая выживание клеток [48, 49]. Достаточно высокие концентрации ФС наравне с докозагексаеновой кислотой в тканях ЦНС необходимы для их развития и функционирования [50]. Прием ФС снижает риск деменции и когнитивной дисфункции у пожилых людей [51]. ФК служит субстратом в биосинтезе многих других ФЛ и жиров, а в самостоятельном виде выполняет важные клеточные, транспортные и сигнальные функции [52, 53]. В аппарате Гольджи ФК участвует в мембранном переносе [53]. ФК является предшественником лизо-ФК, а последняя действует как многофункциональный липидный мессенджер в физиологических и патофизиологических процессах [54, 55]. Избыток лизо-ФК влияет на кальциевый транспорт, а также цитоскелет [56], которые играют ключевую роль в функционировании нейронов [57, 58].

Кроме этого, действие ФЛ на мозг может происходить путем влияния на митохондриальные функции, так как ФЛ являются важными составляющими мембран всех клеточных структур, в том числе и органелл [59, 60]. Исследования последних лет убедительно демонстрируют, что важнейшими факторами возникновения и развития патологических процессов в тканях мозга нередко являются состояние и функционирование митохондрий [59, 60]. В настоящее время митохондрии рассматриваются как потенциальная терапевтическая мишень для нейродегенеративных заболеваний [61, 62]. Эта гипотеза подтверждается также и нашими предыдущими результатами [20, 63]. Поскольку ФХ является также биосинтетическим предшественником сфингомиелина, следовательно, он может оказывать опосредованное влияние на многие метаболические пути, составляющие сфинголипидный цикл. Сфинголипиды и церамиды присутствуют в составе митохондрий, и известно об их роли в митофагии и формировании проницаемых для белков каналов, которые способствуют высвобождению цитохрома С из митохондрий [15, 64]. Высокий уровень церамидов С16 снижает выработку АТФ в митохондриях и увеличивает количество активных форм кислорода [65]. Если уровни церамидов возрастают еще сильнее, они оказывают значительное воздействие на митохондриальное дыхание, что приводит к гибели клеток [65]. Мутации

в гене профермента фосфатидилсериндекарбоксилазы (PISD) приводят к тяжелой митохондриальной дисфункции и связаны с врожденными катарактами, низкорослостью, атаксией и умственной отсталостью [65, 66].

Полученные нами в данном исследовании результаты свидетельствуют о существенном влиянии приема ФЛ на функции ЦНС на примере лабораторных мышей. Дальнейшие исследования эффектов ФЛ кишечного или диетического происхождения, а также продуктов их метаболизма в регуляции функции ЦНС может стать новым витком в понимании роли метаболических соединений в механизмах кишечно-нервных взаимодействий.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (Е. Н. К., Л. В. Б., М. В. М.), сбор данных (М. В. М., Л. В. Б., К. С. П., Е. Н. К.), обработка данных (М. В. М., К. С. П., Е. Н. К.), написание и редактирование манускрипта (Л. В. Б., Е. Н. К.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств РНФ № 23-25-00417 (<https://rscf.ru/project/23-25-00417/>). Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований и были одобрены Локальным этическим комитетом НИИ нейронаук и медицины (протокол № 5 от 16.02.2023 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Maggini S, Pierre A, Calder PC* (2018) Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients* 10(10). <https://doi.org/10.3390/nu10101531>
2. *Zhao M, Tuo H, Wang S, Zhao L* (2020) The Effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediat Inflamm* 2020: 3142874. <https://doi.org/10.1155/2020/3142874>
3. *Adamovich Y, Aviram R, Asher G* (2015) The emerging roles of lipids in circadian control. *Biochim Biophys Acta* 1851(8): 1017–1025. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2014.11.013>
4. *Ko CW, Qu J, Black DD, Tso P* (2020) Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(3): 169–183. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0250-7>
5. *Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z* (2019) Cytokines and Abnormal Glucose and Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
6. *Hachem M, Ahmmed MK, Nacir-Delord H* (2023) Phospholipidomics in Clinical Trials for Brain Disorders: Advancing our Understanding and Therapeutic Potentials. *Mol Neurobiol*. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03793-y>
7. *Ma X, Li X, Wang W, Zhang M, Yang B, Miao Z* (2022) Phosphatidylserine, inflammation, and central nervous system diseases. *Front Aging Neurosci* 14: 975176. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.975176>
8. *Simons K, Toomre D* (2000) Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1(1): 31–39. <https://doi.org/10.1038/35036052>

9. *Chakraborty M, Jiang XC* (2013) Sphingomyelin and its role in cellular signaling. *Adv Exp Med Biol* 991: 1–14.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-6331-9_1
10. *Ruysschaert JM, Loney C* (2015) Role of lipid microdomains in TLR-mediated signalling. *Biochim Biophys Acta* 1848(9): 1860–1867.
<https://doi.org/10.1016/j.bbame.2015.03.014>
11. *Estes RE, Lin B, Khara A, Davis MY* (2021) Lipid Metabolism Influence on Neurodegenerative Disease Progression: Is the Vehicle as Important as the Cargo? *Front Mol Neurosci* 14: 788695.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.788695>
12. *Hamilton LK, Fernandes KJL* (2018) Neural stem cells and adult brain fatty acid metabolism: Lessons from the 3xTg model of Alzheimer's disease. *Biol Cell* 110(1): 6–25.
<https://doi.org/10.1111/boc.201700037>
13. *Tamura Y, Yamato M, Kataoka Y* (2022) Animal Models for Neuroinflammation and Potential Treatment Methods. *Front Neurol* 13: 890217.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.890217>
14. *Falabella M, Vernon HJ, Hanna MG, Claypool SM, Pitceathly RDS* (2021) Cardiolipin, Mitochondria, and Neurological Disease. *Trends Endocrinol Metab* 32(4): 224–237.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.01.006>
15. *Aufschnaiter A, Kohler V, Diesl J, Peselj C, Carmona-Gutierrez D, Keller W, Buttner S* (2017) Mitochondrial lipids in neurodegeneration. *Cell Tissue Res* 367(1): 125–140.
<https://doi.org/10.1007/s00441-016-2463-1>
16. *Boldyreva LV, Morozova MV, Saydakova SS, Kozhevnikova EN* (2021) Fat of the Gut: Epithelial Phospholipids in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci* 22(21).
<https://doi.org/10.3390/ijms222111682>
17. *Petan T, Mancek-Keber M* (2022) Half is enough: Oxidized lysophospholipids as novel bioactive molecules. *Free Radic Biol Med* 188: 351–362.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.228>
18. *Borisova MA, Snytnikova OA, Litvinova EA, Achasova KM, Babochkina TI, Pindyurin AV, Tsentalovich YP, Kozhevnikova EN* (2020) Fucose Ameliorates Tryptophan Metabolism and Behavioral Abnormalities in a Mouse Model of Chronic Colitis. *Nutrients* 12(2).
<https://doi.org/10.3390/nu12020445>
19. *Morozova MV, Borisova MA, Snytnikova OA, Achasova KM, Litvinova EA, Tsentalovich YP, Kozhevnikova EN* (2022) Colitis-associated intestinal microbiota regulates brain glycine and host behavior in mice. *Sci Rep* 12(1): 16345.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-19219-z>
20. *Borisova MA, Achasova KM, Morozova KN, Andreyeva EN, Litvinova EA, Ogienko AA, Morozova MV, Berkaeva MB, Kiseleva E, Kozhevnikova EN* (2020) Mucin-2 knockout is a model of intercellular junction defects, mitochondrial damage and ATP depletion in the intestinal epithelium. *Sci Rep* 10(1): 21135.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-78141-4>
21. *Roy R, Paul R, Bhattacharya P, Borah A* (2023) Combating Dopaminergic Neurodegeneration in Parkinson's Disease through Nanovesicle Technology. *ACS Chem Neurosci* 14(16): 2830–2848.
<https://doi.org/10.1021/acchemneuro.3c00070>
22. *Graham DB, Xavier RJ* (2020) Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature* 578(7796): 527–539.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2025-2>
23. *Geyer MA, Dulawa SC* (2003) Assessment of murine startle reactivity, prepulse inhibition, and habituation. *Curr Protoc Neurosci* Chapter 8: Unit 8 17.
<https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0817s24>
24. *Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL* (1993) Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150(12): 1862–1867.
<https://doi.org/10.1176/ajp.150.12.1862>
25. *Wolff AR, Bilkey DK* (2010) The maternal immune activation (MIA) model of schizophrenia produces pre-pulse inhibition (PPI) deficits in both juvenile and adult rats but these effects are not associated with maternal weight loss. *Behav Brain Res* 213(2): 323–327.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.008>
26. *Braff DL, Geyer MA* (1990) Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47(2): 181–188.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810140081011>
27. *Белюсова ИИ, Гладких ДВ, Железова АИ, Стефанова НА, Колосова НГ, Амстиславская ТГ* (2009) Возрастные аспекты репродуктивной функции самцов крыс с обычным и ускоренным темпом старения. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 95(11): 1258–1267. (*Belousova II, Gladkikh DV, Ghelezova AI, Stephanova NA, Kolosova NG, Amstislavskaya TG* (2009) Age

- Aspects of Neurohormonal and Neurochemical Regulation of Sexual Behavior in Male Rats. *Russ J Physiol* 95(11): 1258–1267. (In Russ)].
28. *Michalikova S, van Rensburg R, Chazot PL, Ennaceur A* (2010) Anxiety responses in Balb/c, c57 and CD-1 mice exposed to a novel open space test. *Behav Brain Res* 207(2): 402–417. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.10.028>
 29. *Новиков СН* (1988) Феромоны и размножение млекопитающих: физиол. аспекты. Наука. Ленингр. отд.-ние. [*Novikov SN* (1988) Pheromones and reproduction in mammals. Nauka. (LO). 1988. (In Russ)].
 30. *Amstislavskaya TG, Bulygina VV, Tikhonova MA, Maslova LN* (2013) Social isolation during peri-adolescence or adulthood: effects on sexual motivation, testosterone and corticosterone response under conditions of sexual arousal in male rats. *Chin J Physiol* 56(1): 36–43. <https://doi.org/10.4077/CJP.2013.BAA074>
 31. *Zolotykh MA, Kozhevnikova EN* (2017) The effect of social experience on olfactory preference in male mice. *Appl Animal Behav Sci* 189: 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2017.01.013>
 32. *Joel D* (2006) Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(3): 374–388. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.006>
 33. *Takahashi H, Komatsu S, Nakahachi T, Ogino K, Kamio Y* (2016) Relationship of the Acoustic Startle Response and Its Modulation to Emotional and Behavioral Problems in Typical Development Children and Those with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 46(2): 534–543. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2593-4>
 34. *Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, Jacka F, Dinan TG, Cryan JF* (2021) Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health. *Adv Nutr* 12(4): 1239–1285. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa181>
 35. *Hamamah S, Amin A, Al-Kassir AL, Chuang J, Covasa M* (2023) Dietary Fat Modulation of Gut Microbiota and Impact on Regulatory Pathways Controlling Food Intake. *Nutrients* 15(15). <https://doi.org/10.3390/nu15153365>
 36. *Agagunduz D, Icer MA, Yesildemir O, Kocak T, Kocyigit E, Capasso R* (2023) The roles of dietary lipids and lipidomics in gut-brain axis in type 2 diabetes mellitus. *J Transl Med* 21(1): 240. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04088-5>
 37. *Pifferi F, Laurent B, Plourde M* (2021) Lipid Transport and Metabolism at the Blood-Brain Interface: Implications in Health and Disease. *Front Physiol* 12: 645646. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.645646>
 38. *Santos AL, Preta G* (2018) Lipids in the cell: organisation regulates function. *Cell Mol Life Sci* 75(11): 1909–1927. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2765-4>
 39. *Lowry TW, Kusi-Appiah AE, Fadool DA, Lenhart S* (2023) Odor Discrimination by Lipid Membranes. *Membranes* (Basel) 13(2). <https://doi.org/10.3390/membranes13020151>
 40. *Van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL* (2017) The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr* 1859(9 Pt B): 1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.006>
 41. *Dennis EA* (2015) Introduction to Thematic Review Series: Phospholipases: Central Role in Lipid Signaling and Disease. *J Lipid Res* 56(7): 1245–1247. <https://doi.org/10.1194/jlr.E061101>
 42. *Johnson AA, Stolzing A* (2019) The role of lipid metabolism in aging, lifespan regulation, and age-related disease. *Aging Cell* 18(6): e13048. <https://doi.org/10.1111/acer.13048>
 43. *Farooqui AA, Horrocks LA* (2005) Signaling and interplay mediated by phospholipases A2, C, and D in LA-N-1 cell nuclei. *Reprod Nutr Dev* 45(5): 613–631. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005049>
 44. *Nelson RK, Frohman MA* (2015) Physiological and pathophysiological roles for phospholipase D. *J Lipid Res* 56(12): 2229–2237. <https://doi.org/10.1194/jlr.R059220>
 45. *Salvi F, Gadda G* (2013) Human choline dehydrogenase: medical promises and biochemical challenges. *Arch Biochem Biophys* 537(2): 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.07.018>
 46. *Leventis PA, Grinstein S* (2010) The distribution and function of phosphatidylserine in cellular membranes. *Annu Rev Biophys* 39: 407–427. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.093008.131234>

47. *Das P, Estephan R, Banerjee P* (2003) Apoptosis is associated with an inhibition of aminophospholipid translocase (APTL) in CNS-derived HN2-5 and HOG cells and phosphatidylserine is a recognition molecule in microglial uptake of the apoptotic HN2-5 cells. *Life Sci* 72(23): 2617–2627.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00163-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00163-2)
48. *Kay JG, Fairn GD* (2019) Distribution, dynamics and functional roles of phosphatidylserine within the cell. *Cell Commun Signal* 17(1): 126.
<https://doi.org/10.1186/s12964-019-0438-z>
49. *Lenoir G, D'Ambrosio JM, Dieudonne T, Copic A* (2021) Transport Pathways That Contribute to the Cellular Distribution of Phosphatidylserine. *Front Cell Dev Biol* 9: 737907.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.737907>
50. *Kim HY, Akbar M, Kim YS* (2010) Phosphatidylserine-dependent neuroprotective signaling promoted by docosahexaenoic acid. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 82(4-6): 165–172.
<https://doi.org/10.1016/j.plefa.2010.02.025>
51. *More MI, Freitas U, Rutenberg D* (2014) Positive effects of soy lecithin-derived phosphatidylserine plus phosphatidic acid on memory, cognition, daily functioning, and mood in elderly patients with Alzheimer's disease and dementia. *Adv Ther* 31(12): 1247–1262.
<https://doi.org/10.1007/s12325-014-0165-1>
52. *Bond P* (2017) Phosphatidic acid: biosynthesis, pharmacokinetics, mechanisms of action and effect on strength and body composition in resistance-trained individuals. *Nutr Metab (Lond)* 14: 12.
<https://doi.org/10.1186/s12986-017-0166-6>
53. *Zegarinska J, Piascik M, Sikorski AF, Czogalla A* (2018) Phosphatidic acid - a simple phospholipid with multiple faces. *Acta Biochim Pol* 65(2): 163–171.
https://doi.org/10.18388/abp.2018_2592
54. *Pages C, Simon MF, Valet P, Saulnier-Blache JS* (2001) Lysophosphatidic acid synthesis and release. *Prostaglandin Other Lipid Mediat* 64(1–4): 1–10.
[https://doi.org/10.1016/s0090-6980\(01\)00110-1](https://doi.org/10.1016/s0090-6980(01)00110-1)
55. *Moolenaar WH* (1995) Lysophosphatidic acid, a multifunctional phospholipid messenger. *J Biol Chem* 270(22): 12949–12952.
<https://doi.org/10.1074/jbc.270.22.12949>
56. *Hines OJ, Ryder N, Chu J, McFadden D* (2000) Lysophosphatidic acid stimulates intestinal restitution via cytoskeletal activation and remodeling. *J Surg Res* 92(1): 23–28.
<https://doi.org/10.1006/jsre.2000.5941>
57. *Jedrzejewska-Szmek J, Dorman DB, Blackwell KT* (2023) Making time and space for calcium control of neuron activity. *Curr Opin Neurobiol* 83: 102804.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102804>
58. *Parato J, Bartolini F* (2021) The microtubule cytoskeleton at the synapse. *Neurosci Lett* 753: 135850.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135850>
59. *Rojas-Charry L, Nardi L, Methner A, Schmeisser MJ* (2021) Abnormalities of synaptic mitochondria in autism spectrum disorder and related neurodevelopmental disorders. *J Mol Med (Berl)* 99(2): 161–178.
<https://doi.org/10.1007/s00109-020-02018-2>
60. *Pozo Devoto VM, Onyango IG, Stokin GB* (2022) Mitochondrial behavior when things go wrong in the axon. *Front Cell Neurosci* 16: 959598.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.959598>
61. *Licht-Mayer S, Campbell GR, Canizares M, Mehta AR, Gane AB, McGill K, Ghosh A, Fullerton A, Menezes N, Dean J, Dunham J, Al-Azki S, Pryce G, Zandee S, Zhao C, Kipp M, Smith KJ, Baker D, Altmann D, Anderton SM, Kap YS, Laman JD, Hart BA, Rodriguez M, Watzlawick R, Schwab JM, Carter R, Morton N, Zagnoni M, Franklin RJM, Mitchell R, Fleetwood-Walker S, Lyons DA, Chandran S, Lassmann H, Trapp BD, Mahad DJ* (2020) Enhanced axonal response of mitochondria to demyelination offers neuroprotection: implications for multiple sclerosis. *Acta Neuropathol* 140(2): 143–167.
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02179-x>
62. *Khan MM, Paez HG, Pitzer CR, Alway SE* (2023) The Therapeutic Potential of Mitochondria Transplantation Therapy in Neurodegenerative and Neurovascular Disorders. *Curr Neuroparmacol* 21(5): 1100–1116.
<https://doi.org/10.2174/1570159X05666220908100545>
63. *Saydakova S, Morozova K, Snytnikova O, Morozova M, Boldyreva L, Kiseleva E, Tsentalovich Y, Kozhevnikova E* (2023) The Effect of Dietary Phospholipids on the Ultrastructure and Function of Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci* 24(2).
<https://doi.org/10.3390/ijms24021788>

64. Mayr JA (2015) Lipid metabolism in mitochondrial membranes. *J Inherit Metab Dis* 38(1): 137–144.
<https://doi.org/10.1007/s10545-014-9748-x>
65. Funai K, Summers SA, Rutter J (2020) Reign in the membrane: How common lipids govern mitochondrial function. *Curr Opin Cell Biol* 63: 162–173.
<https://doi.org/10.1016/j.ceb.2020.01.006>
66. Bathina S, Das UN (2023) Role of Mitochondrial Dysfunction in Cellular Lipid Homeostasis and Disease. *Discov Med* 35(178): 653–663.
<https://doi.org/10.24976/Discov.Med.202335178.64>

Effect of Dietary Phospholipid on the Behavior in C57BL/6J Mice

L. V. Boldyreva^a, M. V. Morozova^a, K. S. Pavlov^a, and E. N. Kozhevnikova^{a,*}

^aScientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

*e-mail: kozhevnikovaen@neuronm.ru

Nowadays phospholipids are widely used as hepatoprotective, neuroprotective and anti-stress drugs, as well as the dietary supplements. Besides, lecithin consisting up to 70% of the phospholipids mixture: phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylinositol and phosphatidic acid, is the often component of food production as an emulsifier. Dose of these biologically active substances in the modern human diet could be quite high. Previously we have shown that chronic intestinal inflammation in *Muc2*-knockout mice induces behavioral changes along with the significant increase in the content of phospholipids in intestinal epithelial cells, particularly, phosphatidylcholine, phosphatidylserine and phosphatidic acid. Here we investigate the effects of long-term administration of a mixture of these phospholipids, as well as the effects of long-term administration of soy lecithin on the behavioral patterns in laboratory mice. Animals long-term taken a phospholipid mixture shows no normally observed preference towards females in the two intruders test (with female and male). In the social odor preference test, they also did not distinguish female and male odors, while non-social odors discrimination preserved. In addition, we identified a decrease in anxiety, obsessive traits, and schizophrenia-like behavior traits in these animals. Soy lecithin supplementation had similar effects on social behavior and compulsive traits, and increased aggression in males. Thus, long-term perinatal administration of either mixture of phospholipids (phosphatidylcholine, phosphatidylserine and phosphatidic acid) or soy lecithin can influence various aspects of behavior in mice.

Keywords: behavior; phosphatidylcholine; phosphatidylserine; phosphatidic acid; soy lecithin; C57BL/6J laboratory mice