

УДК 616.8+612.622.34-097.3:616.831-053.13

М. Г. Деялтовская, к.м.н.

Республиканский научно-практический центр

«Мать и дитя»

г. Минск, Республика Беларусь

СВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЕМ РАЗВИТИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ И СОДЕРЖАНИЕМ АНТИТЕЛ К НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИМ БЕЛКАМ У ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

АННОТАЦИЯ

Проведены оценка уровня развития психоневрологических функций и определение содержания антител к белкам нервной ткани в сыворотке крови у 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга. Дети имели диагнозы: G 80 Детский церебральный паралич или высокий риск его формирования и R 62 Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития. Между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием в сыворотке крови идиотипических, антиидиотипических антител к белкам S100, глиофибрилярному кисломому белку, основному белку миеллина, фактору роста нервов выявлены выраженные обратные корреляционные связи. Повышенные концентрации антител к нейроспецифическим белкам свидетельствуют о нейродеструктивных изменениях в веществе головного мозга и сопряжены с нарушениями моторных и психических функций.

Ключевые слова: антиидиотипические антитела, идиотипические антитела, белки S100, глиофибрилярный кислый белок, головной мозг, дети, корреляционные связи, нервная система, основной белок миеллина, психоневрологические функции, фактор роста нервов.

В структуре детской инвалидности второе место занимают болезни нервной системы, причиной которых в 35-40 % случаев является пре- и перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС). Разработка новых подходов к терапии и реабилитации детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга требует изучения этиопатогенетических механизмов повреждения структур головного мозга, приводящих к нарушению функций.

Целью исследования является выявление связей между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием в сыворотке крови антител к белкам нервной ткани у детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Пациенты и методы. Обследованы 318 детей первого года жизни. Диагноз: G 80 Детский церебральный паралич (ДЦП) или высокий риск его формирования имели 208 младенцев.

Диагноз: R 62 Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития - 110 детей, у которых наблюдались неврологические нарушения легкой и средней степени выраженности. Из исследования исключены пациенты с генетическими и хромосомными болезнями. Младенцы обследовались в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», учреждений здравоохранения педиатрического и неврологического профиля Республики Беларусь.

У детей оценивались связи между уровнем развития грубой, тонкой моторики, перцепции, уровнем довербального, социального развития и содержанием в сыворотке крови идиотипических антител (АТ1) и антиидиотипических антител (АТ2) к следующим белкам нервной ткани: S100 – растворимому кальций-связывающему белку, глиофибрилярному кисломому белку (GFAP), основному белку миеллина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН).

Психоневрологическое развитие оценивалось в баллах согласно алгоритму, изложенному в инструкции по применению "Комплексный метод диагностики детского церебрального паралича у детей раннего возраста" (М.Г. Девялтовская, Е.А. Улезко, 2013) [1].

Исследование содержания нейроспецифических антител проводилось иммуноферментным методом на анализаторе «Теспа» (Швейцария) с использованием набора реагентов для полуколичественного определения антител к нейроантигенам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» [2].

Полученные результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы «Statistica 6.1». Показатели считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p < 0,05$. Выявление взаимосвязей между изучаемыми признаками проводилось при помощи метода Спирмена с вычислением коэффициента корреляции r_s . При значении r_s 0,43 и ниже корреляционные связи оценивались как слабые; при значении r_s от 0,44 до 0,74 – средней степени выраженности; при значении r_s 0,75 и выше – сильные [3].

Результаты и обсуждение. Выявлены обратные корреляционные связи между уровнем развития грубой моторики и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100 в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = - 0,644$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,621$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = - 0,642$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,623$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = - 0,695$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,696$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = - 0,609$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,640$, $p < 0,001$ соответственно). Наблюдаются обратные корреляционные связи между уровнем развития тонкой моторики и концентрациями АТ1, АТ2 к белкам S100 в сыворотке крови у детей в возрасте:

3 мес. ($r_s = - 0,545$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,528$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = - 0,632$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,599$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = - 0,648$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,635$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = - 0,518$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,525$, $p < 0,001$ соответственно).

Корреляционный анализ показал наличие значимых обратных связей между уровнем развития перцепции и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100 в сыворотке крови у пациентов в возрасте:

3 мес. ($r_s = - 0,524$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,505$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = - 0,349$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,325$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = - 0,608$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,607$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = - 0,542$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,555$, $p < 0,001$ соответственно).

Проведено исследование связей между уровнем развития психических функций и концентрациями АТ1, АТ2 к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови. Обнаружены отрицательные корреляционные связи между уровнем довербального развития и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100 в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = - 0,504$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,486$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = - 0,586$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,554$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = - 0,535$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,537$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = - 0,474$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,489$, $p < 0,001$ соответственно).

Значения коэффициентов корреляции Спирмена свидетельствуют о наличии достоверных обратных корреляционных связей между уровнем социального развития и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100 в сыворотке крови у пациентов в возрасте:

3 мес. ($r_s = - 0,495$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,478$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = - 0,475$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,429$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = - 0,562$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,577$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = - 0,593$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,597$, $p < 0,001$ соответственно).

Наблюдаются отрицательные корреляционные связи между уровнем развития грубой моторики и содержанием АТ1, АТ2 к GFAP в сыворотке крови у детей в возрасте:

3 мес. ($r_s = - 0,656$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,616$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = - 0,641$, $p < 0,001$; $r_s = - 0,627$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,679$, $p < 0,001$; $r_s = -0,682$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,653$, $p < 0,001$; $r_s = -0,638$, $p < 0,001$ соответственно).

Сопряженности, аналогичные вышеперечисленным, прослеживаются между уровнем развития тонкой моторики и содержанием АТ1, АТ2 к GFAP в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,558$, $p < 0,001$; $r_s = -0,559$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,634$, $p < 0,001$; $r_s = -0,628$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,637$, $p < 0,001$; $r_s = -0,644$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,535$, $p < 0,001$; $r_s = -0,555$, $p < 0,001$ соответственно).

Выраженные отрицательные сопряженности отмечаются между уровнем развития перцепции и содержанием АТ1, АТ2 к GFAP в сыворотке крови у пациентов в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,532$, $p < 0,001$; $r_s = -0,567$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,358$, $p < 0,001$; $r_s = -0,369$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,609$, $p < 0,001$; $r_s = -0,602$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,564$, $p < 0,001$; $r_s = -0,544$, $p < 0,001$ соответственно).

Установлены обратные корреляционные связи между уровнем довербального развития и концентрациями АТ1, АТ2 к GFAP в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,524$, $p < 0,001$; $r_s = -0,482$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,581$, $p < 0,001$; $r_s = -0,561$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,524$, $p < 0,001$; $r_s = -0,530$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,499$, $p < 0,001$; $r_s = -0,476$, $p < 0,001$ соответственно).

Имеются отрицательные корреляционные связи между уровнем социального развития и содержанием АТ1, АТ2 к GFAP в сыворотке крови у детей в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,512$, $p < 0,001$; $r_s = -0,509$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,480$, $p < 0,001$; $r_s = -0,455$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,588$, $p < 0,001$; $r_s = -0,576$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,614$, $p < 0,001$; $r_s = -0,589$, $p < 0,001$ соответственно)

Анализ связей между уровнем развития моторных функций и содержанием АТ1, АТ2 к ОБМ в сыворотке крови показал наличие отрицательных корреляционных связей между уровнем развития грубой моторики и концентрациями АТ1, АТ2 к ОБМ в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,678$, $p < 0,001$; $r_s = -0,626$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,669$, $p < 0,001$; $r_s = -0,643$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,683$, $p < 0,001$; $r_s = -0,644$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,635$, $p < 0,001$; $r_s = -0,625$, $p < 0,001$ соответственно).

Аналогичные сопряженности прослеживаются между уровнем развития тонкой моторики и содержанием АТ1, АТ2 к ОБМ в сыворотке крови у пациентов в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,589$, $p < 0,001$; $r_s = -0,524$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,659$, $p < 0,001$; $r_s = -0,644$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,638$, $p < 0,001$; $r_s = -0,606$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,537$, $p < 0,001$; $r_s = -0,543$, $p < 0,001$ соответственно).

Достоверные значения коэффициентов корреляции Спирмена отражают обратные корреляционные связи между уровнем развития перцепции и концентрациями АТ1, АТ2 к ОБМ в сыворотке крови у детей в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,568$, $p < 0,001$; $r_s = -0,514$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,377$, $p < 0,001$; $r_s = -0,366$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,607$, $p < 0,001$; $r_s = -0,567$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,560$, $p < 0,001$; $r_s = -0,543$, $p < 0,001$ соответственно).

Доказаны обратные сопряженности между уровнем довербального развития и содержанием АТ1, АТ2 к ОБМ в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,555$, $p < 0,001$; $r_s = -0,510$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,596$, $p < 0,001$; $r_s = -0,578$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,607$, $p < 0,001$; $r_s = -0,567$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,509$, $p < 0,001$; $r_s = -0,510$, $p < 0,001$ соответственно).

Прослеживаются отрицательные корреляционные связи между уровнем социального развития и концентрацией АТ1, АТ2 к ОБМ в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,538$, $p < 0,001$; $r_s = -0,486$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,496$, $p < 0,001$; $r_s = -0,454$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,584$, $p < 0,001$; $r_s = -0,536$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,589$, $p < 0,001$; $r_s = -0,590$, $p < 0,001$ соответственно).

Выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем социального развития и содержанием АТ1, АТ2 к ФРН в сыворотке крови у младенцев в возрасте:

3 мес. ($r_s = -0,538$, $p < 0,001$; $r_s = -0,486$, $p < 0,001$ соответственно);

6 мес. ($r_s = -0,496$, $p < 0,001$; $r_s = -0,454$, $p < 0,001$ соответственно);

9 мес. ($r_s = -0,584$, $p < 0,001$; $r_s = -0,536$, $p < 0,001$ соответственно);

12 мес. ($r_s = -0,589$, $p < 0,001$; $r_s = -0,590$, $p < 0,001$ соответственно).

Результаты корреляционного анализа связей между общим уровнем психоневрологичес-

кого развития и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100, GFAP, ОБМ, ФРН в сыворотке крови у детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 демонстрируют наличие обратных корреляционных связей между общим уровнем психоневрологического развития и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100, GFAP, ОБМ, ФРН в сыворотке крови у детей в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. Значения коэффициентов корреляции Спирмена достоверны при величине уровня значимости $p < 0,001$. Полученные результаты корреляционного анализа доказывают, что чем выше содержание нейроспецифических антител в сыворотке крови, тем ниже общий уровень психоневрологического развития у младенцев первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Развитие психоневрологических функций определяется состоянием анатомических структур нервной системы. Гипоксия и инфекция в системе «мать – плод – новорожденный» являются основными триггерами механизмов, ведущих к повреждению вещества головного мозга и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера. В результате

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между общим уровнем психоневрологического развития и содержанием АТ1, АТ2 к белкам S100, GFAP, ОБМ, ФРН в сыворотке крови у исследуемых детей

| Содержание АТ1, АТ2 в сыворотке крови | Общий уровень психоневрологического развития в возрасте (оценивается в баллах) | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | 3 месяца | 6 месяцев | 9 месяцев | 12 месяцев |
| S100 (АТ1) | $r_s = -0,620$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,641$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,630$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,610$ $p < 0,001$ |
| S100 (АТ2) | $r_s = -0,593$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,596$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,633$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,632$ $p < 0,001$ |
| GFAP (АТ1) | $r_s = -0,629$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,633$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,629$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,639$ $p < 0,001$ |
| GFAP (АТ2) | $r_s = -0,608$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,621$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,624$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,626$ $p < 0,001$ |
| ОБМ (АТ1) | $r_s = -0,661$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,664$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,634$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,633$ $p < 0,001$ |
| ОБМ (АТ2) | $r_s = -0,603$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,631$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,594$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,624$ $p < 0,001$ |
| ФРН (АТ1) | $r_s = -0,651$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,662$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,628$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,580$ $p < 0,001$ |
| ФРН (АТ2) | $r_s = -0,646$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,668$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,626$ $p < 0,001$ | $r_s = -0,574$ $p < 0,001$ |

большое количество белков нервной ткани проникает в кровь [4-6]. В ответ образуется повышенное количество нейроспецифических идиотипических и антиидиотипических антител, происходит вторичное повреждение структур головного мозга [7-12].

Заключение. Между уровнем развития психоневрологических функций и содержанием в сыворотке крови идиотипических, антиидиотипических антител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку

миелина, фактору роста нервов в сыворотке крови у детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга имеются выраженные обратные корреляционные связи. Повышенные концентрации антител к нейроспецифическим белкам свидетельствуют о нейродеструктивных изменениях в веществе головного мозга и сопряжены с нарушениями моторных и психических функций.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 *Девялтовская М.Г., Улезко Е.А.* Комплексный метод диагностики детского церебрального паралича у детей раннего возраста: Инструкция по применению. – Минск, 2013. – 8 с.
- 2 *Морозов С.Г., Гнеденко Б.Б.* Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ). – М., 2004. – 7 с.
- 3 *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
- 4 *Пальчик, А.Б., Шабалов Н.П.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 256 с.
- 5 *Семенова К.А.* Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. – М., 2007. – 612 с.
- 6 *Улезко Е.А., Шишко Г.А., Шанько Г.Г.* Инструкция по клинической диагностике энцефалопатии новорожденных и родовой черепно-мозговой травмы, 2004. – 12 с.
- 7 *Смирнов И.Е.* и др. Нейроспецифические биомаркеры в диагностике последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни // Российский педиатрический журнал. – 2011. – № 2. – С. 4-7.
- 8 *Полетаев А.Б.* Клиническая и лабораторная иммунология. – М., 2007. – 180 с.
- 9 *Мордовина Т.Г.* Особенности показателей иммунитета у детей первых двух лет жизни с неврологической патологией вследствие перинатальной гипоксии-ишемии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. – Минск, 2009. – 95 с.
- 10 *Девялтовская М.Г.* Нейровизуализирующие критерии неврологического прогноза у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Ч.7(1). – С. 63-65.
- 11 *Девялтовская М.Г.* Ранние клинико-лабораторные маркеры прогноза детского церебрального паралича у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Современные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: матер. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Минск, 2012. – С. 183-188.
- 12 *Massaro A.N.* Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Encephalopathy Treated with Hypothermia // J. Pediatr. – 2012. – Vol. 161, № 3. – P. 434-440.

ТҮЙІН

Бас миының пре- және перинатальді зақымдануы бар бір жастағы 318 сәбилер қанының сарысуындағы жүйке тіндерінің нәруыздарына антиденелердің құрамын анықтау және психоневрологиялық қызметтерінің даму деңгейіне баға беру жүргізілді. Балаларда мынадай диагноздар болған: G 80 Балалардың милық салдануы немесе оның қалыптасуының жоғары қаупі және R 62 Физиологиялық қалыпты дамымаған балалар. Психоневрологиялық қызметтердің даму деңгейі және қанның сарысуындағы S100 нәруыздарына, глиофибриллярлық қышқыл нәруыздарға, миелинаның негізгі нәруызына, жүйкелердің өсу факторына қарсы идиотиптік, антиидиотиптік антиденелер құрамы арасында корреляциялық кері байланыстар анықталған. Нейроспецификалық нәруыздарға қарсы антиденелердің жоғары концентрациясы бас миының затындағы нейродеструктивті өзгерістерді білдіреді, моторлық және психикалық қызметтердің бұзылуымен байланысты болады.

Түйінді сөздер: антиидиотиптік антиденелер, идиотиптік антиденелер, S100 нәруыздары, глиофибриллярлық қышқыл нәруыз, бас миы, балалар, корреляциялық байланыстар, жүйке жүйесі, миелинаның негізгі нәруызы, психоневрологиялық қызметтер, жүйкенің өсу факторы.

SUMMARY

The assessment of psycho-neurological functions development level was conducted and antibodies to nerve tissue proteins in blood serum were determined in 318 children under 1 year old with consequences of prenatal and perinatal lesions of brain. Children had the following diagnoses: G 80 Infantile cerebral paralysis or high risk of its development, R 62 Absence of expected normal physiological development. Prominent negative correlation was determined between psycho-neurological functions development level and idiotypic and antiidiotypic antibodies to S100 proteins in blood serum, glial fibrillary acidic protein, myelin basic protein, nerve growth factor. Increased concentrations of antibodies to neurospecific proteins show neurodestructive changes in brain substance and associated with motoric and psychic dysfunctions.

Key words: antiidiotypic antibodies, idiotypic antibodies, S100 proteins, glial fibrillary acidic protein, brain, children, correlations, nerve system, myelin basic protein, psycho-neurological functions, nerve growth factor.