

Психонейроиммуномодулирующий эффект иммунокомпетентных клеток при депрессивно-подобном состоянии

Маркова Е.В., Княжева М.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

Psycho Neuro Immunomodulatory effect of immunocompetent cells in a depression-like state

Markova E.V., Knyazheva M.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Yadrintscvskaya street 14, Novosibirsk 630099, Russian Federation

Иммунная и нейроэндокринная системы играют важную роль в поддержании гомеостаза в норме и при психической дезадаптации. Депрессия является ярким примером патологии, характеризующейся нарушением нейроиммунных взаимодействий. Имеется достаточное количество данных о ведущей роли иммунокомпетентных клеток и их биологически активных продуктов в патогенезе депрессии [1-3]. Однонаправленное влияние большинства психоактивных веществ на ЦНС и иммунную систему позволяет рассматривать иммунные клетки в качестве модельных объектов для воздействия на межсистемные функциональные отношения. Нами была показана возможность направленной регуляции поведения путем трансплантации иммунокомпетентных клеток с определенными функциональными характеристиками [2, 4, 5]. Показана также способность спленоцитов с модулированной *in vitro* кофеином функциональной активностью, дозозависимым образом стимулировать пассивное поведение животных [2]. Основываясь на предыдущих результатах, целью исследования была оценка эффекта трансплантации модулированных *in vitro* кофеином иммунокомпетентных клеток у депрессивно-подобных сингенных реципиентов на функциональную активность нервной и иммунной систем.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 3-месячных мышах-самцах (СВАхС57В1/6)F1. Учитывая индивидуальные поведенческие различия указанных животных [2], экспериментальные группы формировали после предварительного поведенческого фенотипирования и отбора животных с одинаковыми поведенческими реакциями и стресс-реактивностью. Депрессивно-подобное состояние формировалось у наименее устойчивых к стрессу мышей с пассивным типом поведения в результате повторного опыта поражения в агонистических взаимодействиях с агрессивным партнером в течение 20 дней (модель сенсорно-

го контакта). Формирование депрессивно-подобного фенотипа оценивали в тестах «Принудительное плавание», «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» с использованием современного программно-аппаратного комплекса EthoVision XT (Noldus, Нидерланды); ангедонию оценивали с помощью теста предпочтения 1% раствора сахарозы с использованием автоматизированной системы поведенческого и когнитивного фенотипирования IntelliCage (TSE systems, Германия). Спленоциты от депрессивно-подобных доноров получали асептически, обрабатывали *in vitro* кофеином в течение 25 минут, затем, после 3-кратной отмывки, собирали клетки и внутривенно вводили сингенным депрессивно-подобным реципиентам (15 млн клеток на животное). Мышам-реципиентам контрольной группы проводили трансплантацию иммунокомпетентных клеток, прекультивированных в аналогичных условиях, но без кофеина. После клеточной трансплантации у реципиентов оценивали поведенческий фенотип, параметры функциональной активности нервной и иммунной систем.

Результаты. Ангедония считается одним из основных симптомов большой депрессии у людей. Ангедония также является основным признаком депрессии в экспериментальных моделях и оценивается по снижению потребления животным раствора сахарозы. При оценке поведения в IntelliCage установлено, что депрессивно-подобные реципиенты после трансплантации модулированных кофеином иммунокомпетентных клеток в условиях свободного выбора демонстрировали повышенное потребление и предпочтение 1% раствора сахарозы по сравнению с контрольной группой животных. Поведенческое отчаяние является первичным скрининговым тестом на антидепрессанты. Тест Порсолта выявил у депрессивно-подобных реципиентов достоверное увеличение временных периодов подвижности с исчезновением периодов неподвижности в воде. Нами так-

же показано, что трансплантация модулированных *in vitro* кофеином иммунокомпетентных клеток вызывала у депрессивно-подобных реципиентов стимуляцию двигательной и исследовательской активностей в тесте «Открытое поле» [3].

В научном мире широко обсуждается феномен «цитокин-индуцированной депрессии» [1-3]. Мы показали, что поведенческие изменения после трансплантации модулированных кофеином иммунокомпетентных клеток сопровождались снижением уровня ряда патогенно значимых провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6, INF- γ в гиппокампе, гипоталамусе, лобной коре и повышением уровней противовоспалительных цитокинов IL-4 и L-10 в гиппокампе, что свидетельствует о снижении нейровоспаления у депрессивно-подобных реципиентов. При депрессивных расстройствах происходит уменьшение объема гиппокампа за счет снижения плотности пирамидных нейронов в полях CA1 и CA3. Апоптоз нейронов в этих зонах является одним из патогенетических механизмов когнитивных нарушений при депрессии [1]. Мы обнаружили также, что после трансплантации кофеин-модулированных иммунных клеток у депрессивно-подобных мышей количество нейронов в указанных полях гиппокампа существенно увеличивалось на фоне повышения уровня мозгового нейротрофического фактора BDNF, свидетельствуя о стимуляции процессов нейропластичности [2]. Трансплантация модулированных кофеином *in vitro* иммунокомпетентных клеток также приводила к модуляции функциональной активности иммунной системы депрессивно-подобных реципиентов, выражающейся в стимуляции гуморального иммунного ответа и пролиферативной активно-

сти спленоцитов, модуляции продукции спленоцитами ряда цитокинов и снижении катаболизма триптофана в этих клетках.

Заключение. Представленные результаты свидетельствуют о том, что модулированные *ex vivo* кофеином иммунокомпетентные клетки у депрессивно-подобных реципиентов, воздействуя на основные патогенетические механизмы депрессии, обладают положительным психонейроиммунотулирующим эффектом, что определяет возможность и перспективы иммунотерапии этого заболевания аутологичными иммунными клетками с модулированной *in vitro* функциональной активностью.

Благодарности: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета РФ, выделенных на выполнение фундаментальных научных исследований в ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», тема № 122011800324-4 (2021 – 2023).

Список литературы

1. Remes O., Mendes J. F., Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* 2021. 11: 1633. DOI: 10.3390/brainsci11121633
2. Маркова Е.В. *Имунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии.* Красноярск, 2021. 184 с. DOI: 10.12731/978-5-907208-67-4
3. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhanaeva S.Y., Cytokine production by splenic cells in C57Bl/6J mice with depression-like behaviour depends on the duration of social stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. 164(5): 645–649. DOI: 10.1007/s10517-018-4050-9
4. Markova E.V., Abramov V.V., Korotkova N.A., Kozlov V.A. Effect of transplantation of immunocompetent cell on orientation and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 142(3): 338–340. DOI: 10.1007/s10517-006-0360-4
5. Markova E.V., Knyazheva M.A. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression. *Medical Immunology.* 2021. 23(4): 699–704. DOI: 10.15789/1563-0625-ica-2277