

**Влияние трансплантации модулированных *ex vivo*
аминазином иммунокомпетентных клеток
на паттерны поведения и центральный уровень цитокинов
у сингенных агрессивных реципиентов**

Серенко Е.В., Маркова Е.В.

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

***Effect of transplantation of immunocompetent cells modulated ex vivo
with aminazine on behavioral patterns and the central level of cytokines
in syngeneic aggressive recipients***

Serenko E.V., Markova E.V.

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

Проявления агрессивного поведения являются важной медицинской и социальной проблемой. В настоящее время имеется большое число клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих об изменениях функциональной активности иммунокомпетентных клеток при агрессивном поведении. Клинические наблюдения также свидетельствуют о том, что агрессия, враждебность и гнев являются предикторами заболеваний, связанных с иммунными нарушениями и воспалительными процессами, сопровождающимися изменением продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Усиление в этом случае продукции моноцитами и лимфоцитами крови провоспалительных цитокинов, приводит к выраженному дисбалансу Т-хелперов 1 и 2 типа, повышает риск возникновения не только воспалительных, но и аутоиммунных и инфекционных заболеваний [1]. При использовании экспериментальных моделей с различными формами агрессии показано, что агрессия, формирующаяся в условиях длительного социального стресса у крыс и мышей разных линий, сопровождается усилением первичного иммунного ответа на Т-зависимые антигены, пролиферацией Т-клеток, перераспределением субпопуляций Т-лимфоцитов в костном мозге, крови и селезенке. Более того, было обнаружено, что иммунная дисфункция, связанная с нарушением продукции цитокинов периферическими иммунными клетками и клетками мозга, может участвовать в механизмах развития агрессивного поведения. Формирование агрессивного поведения коррелирует с повышенными уровнями ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 в структурах головного мозга, таких как гипоталамус, гиппокамп, стриатум и фронтальная кора [1–3]. Изменение цитокинового профиля на периферии и в ЦНС

опосредуют также иммуномодулирующие и поведенческие эффекты психомодуляторов. Ранее было показано направленное влияние иммунокомпетентных клеток с определенным функциональным фенотипом, в том числе и модулированным психоактивными препаратами, на параметры поведения и экспрессию генов цитокинов в мозге экспериментальных животных, как в нормальных условиях, так и при нейроиммунной патологии [2, 4, 5], что послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучение влияния иммунокомпетентных клеток с модулированной *ex vivo* функциональной активностью на поведенческие паттерны и уровень патогенетически значимых для состояния агрессии цитокинов в структурах головного мозга агрессивных мышей.

Материалы и методы. Исследование проведено на половозрелых самцах (СВА \times С57Bl/6)F1 4–5-месячного возраста весом 22–25 г с индуцированным опытом 20-кратных побед в ежедневных агонистических конфронтациях с субдоминантным партнером агрессивным поведением (метод дистантного сенсорного контакта). Иммунокомпетентные клетки агрессивных мышей получали в стерильных условиях из суспензии спленоцитов, культивировали *in vitro* с аминазином (15 \times 10⁶ клеток/150 мкг/мл препарата) в течение 25 мин и вводили внутривенно сингенным агрессивным реципиентам. В контрольной группе реципиентов подготовку и трансплантацию спленоцитов проводили в аналогичных условиях эксперимента, за исключением того, что клетки культивировали без присутствия аминазина. Поведенческое фенотипирование агрессивных реципиентов проводилось с использованием современного аппаратно-программного комплекса EthoVision XT

(Noldus Information Technology, Нидерланды) и состояло из оценки агрессивного поведения в тесте «Агонистическое взаимодействие», агрессивной мотивации в тесте «Перегородка», уровня тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт», ориентировочно-исследовательского поведения и эмоциональной реактивности в тесте «Открытое поле». Содержание цитокинов в патогенетически значимых для стресс-индуцированных форм поведения структурах головного мозга (фронтальная кора, стриатум, гипоталамус, гиппокамп) определяли методом ИФА.

Результаты. Ранее было показано, что прекультивирование с амиразином спленоцитов агрессивных мышей вызывает модуляцию функциональной активности указанных клеток, что проявляется в снижении стимулированной митогенами пролиферативной активности и продукции ряда цитокинов [4]. При оценке ориентировочно-исследовательского поведения агрессивных реципиентов после трансплантации сингенных спленоцитов, экстракорпорально модулированных амиразином, выявлено снижение параметров моторного компонента поведения (выражающегося в снижении горизонтальной двигательной активности), и исследовательского компонента поведения, проявляющегося в снижении показателей вертикальной двигательной активности. В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» выявлено снижение уровня тревожности. В тесте «Перегородка», позволяющем оценить агрессивную мотивацию, у реципиентов после трансплантации прекультивированных с амиразином спленоцитов было показано, снижение числа подходов к перегородке ($p < 0,05$), и времени, проведенном рядом с перегородкой ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой реципиентов. Анализ результатов, полученных в тесте «Агонистические взаимодействия» выявил у большинства самцов после трансплантации спленоцитов обработанных *in vitro* амиразином снижение уровня агрессии по сравнению с таковым в контрольной группе реципиентов: снизилось общее время ($p < 0,005$) и число атак ($p < 0,005$), количество вращений ($p < 0,05$), время враждебного поведения и число угроз ($p < 0,01$) Латент-

ное время атак и враждебного поведения стало существенно длиннее ($p < 0,005$).

Как упоминалось выше, цитокины участвуют в центральных механизмах агрессии. Указанные выше изменения паттернов поведения у агрессивных реципиентов регистрировались на фоне модуляции содержания в структурах головного мозга ряда цитокинов: в гиппокампе наблюдалось снижение ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ γ ; в гипоталамусе – повышение ИЛ-4, снижение ИНФ- γ ; во фронтальной коре – снижение ИЛ-1 β , что свидетельствует о снижении нейровоспаления.

Заключение. Представленные результаты демонстрируют способность иммунокомпетентных клеток, прекультивированных с амиразином, цитокин-опосредованным образом редактировать поведенческий фенотип сингенных агрессивных реципиентов, что проявляется в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, двигательной активности и тревожности.

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. Takahashi A., Flanigan M.E., Bruce S., McEwen B.S., Russo S.J. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front. Behav. Neurosci.*, 2018; 12: 56. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00056
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., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhukova E.N., Markova E.V. Changes in production of cytokines by C57BL/6J mouse spleen during aggression provoked by social stress. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 160(5): 679–682. DOI: 10.1007/s10517-016-3248-y
4. Markova E.V., Serenko E.V., Knyazheva M.A. Aggressive behavior correction by the transplantation of in vitro modulated immune cells. *Medical Immunology*. 2021; 23(4): 693–698. DOI: 10.15789/1563-0625-ABC-2263
5. 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