

Психонейроиммуномодуляция. Агрессия и иммунитет

Идова Г.В., Альперина Е.Л., Геворгян М.М., Жукова Е.Н.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины СО РАН», Новосибирск, Россия

Показано, что различные типы агрессивного поведения, обусловленные генетическими или социальными факторами, характеризуются высокой иммунологической реактивностью, изменением содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови и селезенке, а также продукции периферических цитокинов.

Ключевые слова: психонейроиммуномодуляция, агрессия, социальный стресс, иммунитет, цитокины, Т-лимфоциты, субпопуляции

Введение

Агрессия, встречающаяся на различных ступенях эволюционного развития, является универсальной формой социального поведения человека и животных. Многообразие проявлений агрессии может быть обусловлено влиянием различных факторов, среди которых генетические и социальные являются наиболее значимыми. Повышенная агрессивность входит в структуру девиантного поведения и является неотъемлемой частью многих психических расстройств, что определяется патохарактерологическими особенностями больных и структурой психопатологических нарушений. Наиболее часто повышение агрессивности встречается у больных депрессивными расстройствами, шизофренией, реактивными психозами и расстройствами адаптации, которые, как известно, характеризуются иммунологической дисфункцией [3, 6, 8, 44]. В связи с вышесказанным проблема агрессивного поведения является важной медицинской и социальной проблемой.

В настоящее время имеется большое число клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих об изменениях иммунной функции при агрессивном поведении [2, 5–7, 21, 26, 28, 32, 34, 37–39, 47]. Анализ различных иммунологических параметров, проведенный на большом количестве военнослужащих, выявил прямую связь между степенью агрессивности и иммунологическими показателями, особенно количеством CD4⁺T-клеток, относящихся к хелперам/индукторам [26]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что агрессия, враждебность и гнев являются предикторами заболеваний, связанных с иммунными нарушениями и воспалительными процессами, сопровождающимися изменением продукции про- и противовоспалительных интерлейкинов и хемокинов [32, 34]. Усиление в этом случае продукции моноцитами и лимфоцитами крови провоспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерферон гамма (IFN γ), которое приводит к выраженному дисбалансу Т-хелперов 1 и 2 типа, повышает риск возникновения не только воспалительных, но и аутоиммунных и инфекционных заболеваний [29]. Обнаружена также связь вербальной агрессии с полиморфизмом генов, контролирующих реакции врожденного иммунитета [43].

При разделении больных с пограничными психическими расстройствами на две оппозитные группы, исходя из преобладания агрессивной, либо тормозной эмоциональной реакции, пролиферативная реакция лимфоцитов

на тимоген в группах различалась — у лиц «с агрессивным» типом поведения наблюдалось увеличение функциональной активности лимфоцитов, у лиц «тормозного» типа — снижение [10].

Изменение иммунной реакции на разные антигены было обнаружено и при использовании различных экспериментальных моделей для выработки агрессивного поведения [2, 5–7, 11–14, 21, 23, 25, 31, 38, 39, 45].

Более того, было установлено, что иммунная дисфункция, связанная с нарушением продукции цитокинов на периферии и в мозге, может быть включена в механизмы развития агрессивного поведения. Так, показано, что дефицит рецепторов к TNF α у нокаутных мышей приводит к отсутствию проявлений агрессивного поведения [37].

Учитывая важное значение генетических и социальных факторов, как для агрессивных поведенческих реакций, так и иммунной реактивности, особое внимание привлекает вопрос о взаимосвязи иммунитета и агрессивного поведения в экспериментальных моделях, в которых повышенная агрессивность была обусловлена специфической селекцией животных или сформирована в результате длительного социального стресса.

Иммунная реактивность у животных с генетически детерминированной высокой и низкой агрессивностью

В настоящее время установлено, что при селекции мышей на высокую и низкую агрессивность в условиях изоляции [38, 39] или крыс на агрессивное и неагрессивное отношение к человеку [11, 28] обнаружена зависимость иммунологической реактивности от выраженности агрессивного поведения. Так, при селекции мышей по агрессивности в условиях изоляции показано, что мыши с высоким уровнем агрессивности (линия NC 900) имеют повышенную митоген-индуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов, продукцию цитокинов IFN γ и IL-2, а также активность естественных киллеров (ЕК) и сниженную чувствительность к развитию раковой опухоли по сравнению с мышами с низким уровнем агрессивности (линия N100) [38, 39].

Интересной моделью для изучения взаимоотношения между агрессивным поведением и иммунитетом являются две линии крыс, полученные в результате длительного отбора диких серых крыс на отсутствие и усиление агрессивности по отношению к человеку в ФГБУН «Институте цитологии и генетике» СО РАН (Новосибирск). Одна ли-

ния крыс характеризуется полным отсутствием агрессивности к человеку, толерантностью к хэндлингу (ручные крысы), а другая линия высокой агрессивностью по отношению к человеку [35, 40]. При этом агрессивные крысы проявляют не только высокую защитную агрессивность (defensive), но также повышенную агрессивность (offensive) в других поведенческих тестах на агрессию [30].

В проведенных нами исследованиях на крысах данных линий с наследственно детерминированной высокой агрессивностью и ее отсутствием (70—75 поколение селекции) показано, что они различаются не только по поведенческим реакциям, но и по иммунологическому статусу. Причем эти межлинейные различия касаются величины многих иммунных показателей без активации у животных иммунной системы антигеном. Так, обнаружено, что базальное (исходное) содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD8⁺ и CD4⁺) агрессивных и неагрессивных животных существенно различается. При этом агрессивная линия крыс, в сравнении с неагрессивными, имеет более высокий индекс реактивности (отношение CD4⁺/CD8⁺Т-лимфоцитов) в крови и селезенке, что обусловлено пониженным содержанием у них CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов.

Анализ некоторых интерлейкинов и хемокинов, проведенный с использованием FACS CANTO™ II цитофлуориметра (Becton Dickinson, USA), показал, что содержание в крови IL-1α до иммунизации было ниже у агрессивных, чем неагрессивных крыс. Вместе с тем, введение Т-зависимого антигена эритроцитов барана (ЭБ) вызвало у них повышение цитокина по сравнению с агрессивными неиммунизированными крысами, а у неагрессивных крыс, наоборот, активация иммунной системы антигеном привела к снижению величины IL-1α при сравнении с неиммунизированными крысами этой же линии. В результате таких изменений содержание ИЛ-1α между крысами, селектированными на высокую агрессию и на ее отсутствие, при иммунизации не различалось (табл. 1). Что касается моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), то его содержание в крови у агрессивных иммунизированных ЭБ животных была в 2—3 раза выше, чем

у низкоагрессивных животных. При этом, ни у агрессивных, ни у ручных крыс антиген не вызвал существенных изменений MCP-1 (табл. 1). Известно, что MCP-1, один из ключевых хемокинов, который регулирует миграцию моноцитов, Т клеток памяти, ЕК, а также участвует в процессе поляризации Тх0 в направлении Тх 2 типа, ответственных за секрецию антител В клетками [20]. Более того, хемокины, включая MCP-1, представлены не только в иммунной системе, но и в мозге, где они могут играть роль нейромодуляторов [41]. Вероятно, совокупность факторов, таких как высокий уровень CD4⁺/CD8⁺Т-лимфоцитов в крови и иммунокомпетентных органах, высокое содержания MCP-1 и повышение после введения антигена концентрации IL-1α, обуславливают повышенную иммунную реактивность на Т-зависимый антиген у агрессивных крыс по сравнению с неагрессивными. Выявлено, что в селезенке таких животных на пике иммунной реакции (5-й день после иммунизации эритроцитами барана — ЭБ) обнаруживается значительно большее относительное и абсолютное количество IgM-антителообразующих клеток (IgM-АОК), чем у низкоагрессивных крыс (табл. 2). При этом следует отметить, что вес селезенки в этот период у агрессивных животных повышается, в отличие от низкоагрессивных животных, у которых он, напротив, снижался. На более ранних этапах селекции (20 поколение) также было обнаружен высокий гуморальный ответ у агрессивных крыс [11].

Таким образом, представленные исследования свидетельствуют, что генетически обусловленная повышенная агрессивность характеризуется высокими иммунологическими показателями и повышенной реактивностью на антиген.

Иммунологическая реактивность при агрессии, сформированной у мышей различных линий в условиях социального стресса

Существуют данные о том, что такие факторы как социальный статус животного (ранг, доминантность) и изменение его стабильности, которые могут влиять на проявление

Таблица 1

Содержание MCP-1 и IL-1α (нг/мл) в крови у неиммунизированных и иммунизированных высоко- и низкоагрессивных крыс (M ± m)

Группы животных		MCP-1	n (число крыс)	IL-1α
Низкоагрессивные	Неиммунизированные	590,11 ± 94,13	6	2917,02 ± 275,05
	Иммунизированные	452,28 ± 175	12	1424,28 ± 140,32; p 1 < 0,001
Агрессивные	Неиммунизированные	1157,85 ± 71,34; p1 < 0,001	11	557,76 ± 20,57; p1 < 0,001
	Иммунизированные	1268,98 ± 180,51; p2 < 0,001	7	1254,56 ± 71,99; p3 < 0,05

Примечание. Достоверные различия: p1 — по сравнению с неиммунизированными низкоагрессивными крысами; p2 — с иммунизированными низкоагрессивными крысами, p3 — с иммунизированными агрессивными крысами

Таблица 2

Число IgM — АОК у крыс с высокой и низкой агрессивностью на 5-й день после иммунизации ЭБ в дозе 5 × 10⁸ (M ± m)

Группа животных	АОК на 10 ⁶ клеток селезенки	АОК на селезенку
Неагрессивные	77,5 ± 10,2; n = 34	31255,3 ± 2110,2; n = 36
Агрессивные	149,6 ± 20,4; n = 20	47753,3 ± 4427,2; n = 25
p	< 0,001	< 0,001

Примечание. n = число животных в группе; p — достоверные различия между агрессивными и неагрессивными животными

агрессии, могут сопровождаться расстройствами иммунологической реактивности и связанной с ней заболеваемостью [18, 45]. У доминантных мышей при межсамцовой агрессии отмечается повышение пролиферации Т-лимфоцитов и продукции IL-2, в отличие от субмиссивных мышей, у которых эти показатели были снижены [6, 13].

Выработанная в условиях социальных конфронтаций агрессия, сопровождается у крыс и мышей разных линий усилением первичного иммунного ответа на Т-зависимые антигены [2, 5, 6, 13, 21, 31] Т-клеточной пролиферации, продукции IL-2 и TNF- α [25], а также экспрессии IL-2 и IL-1 β в селезенке [23]. В некоторых отделах мозга, таких, как гипоталамус, гиппокамп и префронтальная кора у доминирующих в межсамцовых столкновениях мышей наряду с более высокой, чем при субмиссии, экспрессией дофамин (ДА) синтезирующего фермента, повышается уровень mRNA IL-1 β и IL-6 [12, 23]. Животные с активной стратегией поведения и высоким социальным статусом обладают меньшим риском развития опухолей, заражения вирусными и бактериальными инфекциями или их обострениями [18, 45].

При выработке агрессивного поведения в модели длительного социального стресса (модель дистантного сенсорного контакта) [9] нами показано, что независимо от линии мышей — СВА или C57BL/6J — величина иммунного ответа на Т-зависимый антиген у животных с агрессивным поведением выше, чем у подчиненных (субмиссивных) мышей. Вместе с тем при сравнении с мышами без опыта побед и поражений (контроль) между линиями наблюдаются различия в иммунологической реактивности. Так, если у агрессивных мышей линии СВА, иммунизированных на 10-й день тестирования конфронтаций, отмечалась стимуляция иммунной реакции, то у мышей линии C57BL/6J, имеющих опыт столкновений той же продолжительности, ее уровень соответствовал контрольным значениям. И только при длительном 20-дневном опыте социального стресса (несмотря на выраженные проявления агрессии у них уже после 10 столкновений с субмиссивными партнерами) наблюдается нарастание иммунологической реактивности не только по сравнению с контролем, но и агрессивными мышами с 10-дневным опытом побед. Это увеличение может сохраняться длительное время, в течение 40 дней социального стресса [2, 5, 6].

Проведенный нами анализ показал, что формирование агрессивного поведения при длительных конфронтационных взаимодействиях с субмиссивным партнером даже без воздействия антигена (у неиммунизированных мышей) вызывает изменения в содержании субпопуляций CD8⁺ и CD4⁺Т-лимфоцитов в костном мозге. При этом в костном мозге у агрессивных мышей линии C57BL/6J наряду с неизменным уровнем CD8⁺Т-лимфоцитов обнаруживается по сравнению с мышами без опыта конфронтаций увеличение количества CD4⁺Т-клеток, которое наблюдается только при продолжительном тестировании конфронтаций (20 дней).

Что касается иммунизированных ЭБ агрессивных животных, то у них также были обнаружены изменения содержания CD8⁺ и CD4⁺Т-лимфоцитов костного мозга. В результате 10-дневного тестирования конфронтаций у агрессивных мышей линии C57BL/6J был обнаружен контрольный уровень CD4⁺Т-хелперов, в то время как

число CD8⁺Т-лимфоцитов при сопоставлении с контролем снижалось практически до нуля.

В то же время более длительный социальный стресс (20 дней) вызвал у агрессивных мышей линии C57BL/6J увеличению числа Т-хелперов почти в 2 раза по сравнению с контрольными и агрессивными мышами с 10-дневным опытом побед. При этом количество Т-лимфоцитов с фенотипом CD8⁺ у таких животных снизилось практически до значений, близких агрессивным мышам после 10 тестов.

В отличие от мышей C57BL/6J у агрессивных мышей линии СВА уже при тестировании конфронтаций в течение 10 дней в костном мозге на 4-й день после иммунизации более чем в 2 раза нарастает количество CD4⁺Т-хелперов.

Из взятых в опыт СВА мышей только 39% участвовало в агонистических взаимодействиях, причем, мыши этой линии демонстрировали малое количество конфронтаций за все время тестирования. Учитывая это обстоятельство, был проведен анализ изменения числа CD4⁺Т-лимфоцитов у каждой агрессивной мыши в сопоставлении со степенью ее агрессивности (наличие конфронтационных столкновений за время 10-дневного тестирования). Было отмечено, что повышение процента CD4⁺Т-хелперов в костном мозге наблюдается только у тех агрессивных животных, которые за время 10-дневного тестирования проявляли агрессию в течение 3 дней и более.

Как видно, из представленных данных, генетические особенности и длительность опыта побед является важными факторами, определяющими особенности клеточного перераспределения и развития иммунной реакции при агрессии.

Определение цитокинового спектра с помощью мультиплексного анализатора (Milliplex Luminex 200, USA) у агрессивных мышей линии C57BL/6J с различным опытом побед показал, что в селезенке таких животных базальный (без введения антигена и стимуляции митогенами) уровень продукции цитокинов IFN γ , IL-2 и IL-10 выше, чем у контрольных особей (без социальных конфронтаций). Наибольшие изменения содержания цитокинов характерны для агрессивных животных с 20-дневным опытом побед, которые при иммунизации, как показано нами ранее, характеризуются и высоким уровнем иммунного ответа. При агрессии также увеличивается и стимулированная митогенами продукция цитокинов — IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10. При этом она повышена больше у агрессоров с 20-дневным опытом побед, чем 10-дневным опытом побед. Вместе с тем, стимулированная продукция других цитокинов — TNF α , IL-1 β при формировании агрессивного поведения, напротив, снижена относительно их величины у контрольных мышей.

Таким образом, агрессия, выработанная в результате конфронтаций в социальном стрессе, сопровождается повышенной иммунореактивностью с изменениями субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и профиля про- и противовоспалительных цитокинов.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что различные типы агрессивного поведения, обусловленные генетическими или социальными факторами, характеризуются высокой иммунологической реактивностью, изме-

нением содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови и селезенке, а также продукции периферических цитокинов. Известно, что, попадая в мозг, цитокины участвуют в центральных механизмах регуляции различных поведенческих реакций и вносят существенный вклад в развитие психических расстройств [16, 24, 37, 47].

Установлено, что центральные нейромедиаторные серотонинергическая (5-НТергическая) и ДАергическая системы включены в нейробиологические механизмы, контролирующие различные типы агрессивного поведения [15, 17, 33], а также играют важную роль в психонейроиммунотропности [1, 4, 22, 27, 42]. При этом ДАергическая система является иммуностимулирующей, а 5-НТергическая система — иммуноугнетающей.

Обнаружено, что повышенная агрессивность у крыс, селективированных на агрессивность по отношению к человеку, так же как у мышей с повышенной агрессивностью, сформированной стрессорными воздействиями, сопровождается снижением активности 5-НТергической системы и доминированием ДАергической системы мозга [6, 35, 36], играющей важную роль в иммуностимуляции [1, 22, 42], что, вероятнее всего, и определяет повышение иммунологической функции у агрессивных мышей. Учитывая известные данные литературы о влиянии цитокинов на активность 5-НТ- и ДАергической систем [19, 45], можно полагать, что изменения нейрхимическую картину мозга, они будут усугублять или снижать агрессивные проявления и, таким образом, вовлекаться в механизмы, лежащие в основе развития агрессивных реакций.

Список литературы

1. Альперина Е.Л. Вклад дофаминергической системы в механизмы иммуномодуляции // Успехи физиол. наук. — 2014. — Т. 45, №3. — С. 45—56.
2. Альперина Е.Л., Павина Т.А. Изменение иммунологической реактивности у мышей линии C57BL/6J в условиях зоосоциального конфликта // Бюл. exper. биол. и мед. — 1996. — Т. 122, №11. — С. 541—543.
3. Ветлугина Т.П., Невиждимова Т.И., Лобачева О.А., Никитина В.Б. Технология иммунокоррекции при психических расстройствах. — Томск: Изд-во Том. Ун-та, 2010. — 172 с.
4. Давыдова С.М., Идова Г.В. Пресинаптические 5-НТ1А-рецепторы в иммуномодуляции // Рос. Физиол. ж. — 2007. — Т. 93, №10. — С. 1156—1162.
5. Девойно Л.В., Альперина Е.Л., Кудрявцева Н.Н., Попова Н.К. Изменение иммунного ответа у мышей-самцов с агрессивным и субмиссивным типами поведения // Физиол. журн. СССР. — 1991. — Т. 77, №12. — С. 62—67.
6. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммунотропность: Поведение и иммунитет. Роль «Нейромедиаторной установки мозга». — Новосибирск: Наука, 2009. — 167 с.
7. Идова Г.В., Павина Т.А., Альперина Е.Л., Девойно Л.В. Влияние субмиссивного и агрессивного типов поведения на изменение числа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в костном мозге // Иммунология. — 2000. — №1. — С. 24—26.
8. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. — М.: Мед. Книга, 2010. — С. 288.
9. Кудрявцева Н.Н., Бакштановская И.В. Нейрхимический контроль агрессии и подчинения // Журн. высш. нерв. деят. — 1991. — Т. 41, №3. — С. 459—466.
10. Мишинев М.В., Найденкова Н.Н., Головин О.Д. Влияние типа поведения на функциональную активность лимфоцитов в условиях хронического эмоционального стресса: на модели пограничных психических расстройств // Бюл. СО РАМН. — 1994. — №4. — С. 101—108.
11. Оськина И.Н., Шихевич С.Г., Гулевич Р.Г. Влияние отбора по поведению на первичный и вторичный иммунный ответ у серых диких крыс // Бюл. exper. биол. и мед. — 2003. — Т. 136, №10. — С. 455—458 б. — С. 704—708.
12. Audet M.C., Mangano E.N., Anisman H. Behavior and pro-inflammatory cytokine variations among submissive and dominant mice engaged in aggressive encounters: moderation by corticosterone reactivity // Front Behav. Neurosci. — 2010. — Vol. 23, №4. — P. 156.
13. Barreto-Medeiros J., Queiros-Santos A., Cabral-Filho J.E., Ferreira E.S.W.T., Leandro C.G., Deiro T.C., Manhaes-de-Castro R., Machado Barbosa de-Castro C.M. Stress/aggressiveness-induced immune changes are altered in adult rats submitted to neonatal malnutrition // Neuroimmunomodulation. — 2007. — Vol. 14, №5. — P. 229—334.
14. Bartolomucci A. Social stress, immune functions and disease in rodents // Front Neuroendocrinol. — 2007. — Vol. 28, №1. — P. 28—49.
15. Beiderbeck D.I., Reber S.O., Havasi A., Bredewold R., Veene A.H., Neumann I.D. High and abnormal forms of aggression in rats with extremes in trait anxiety-involvement to the dopamine system in the nucleus accumbens // Psychoneuroendocrinology. — 2012. — Vol. 37, №12. — P. 1969—1980.
16. Capuron L., Miller A.H. Immune system to brain signaling: neuroimmunopharmacological implications // Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 130, №2. — P. 226—238.
17. Caramaschi D., deBoer S.F., Koolhaas J.M. Differential role of the 5-HT1A receptor in aggressive and non-aggressive mice: an across-strain comparison // Physiol. Behav. — 2007. — Vol. 90, №4. — P. 590—601.
18. Cohen S., Line S., Manuck S.B. et al. Chronic social stress, social status, and susceptibility to upper respiratory infections in non-human primates // Psychosom. Med. — 1997. — Vol. 59, №3. — P. 213—221.
19. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression // Immunol. Allergy Clin. North Am. — 2009. — Vol. 29, №2. — P. 247—264.
20. Dshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // J. Interferon Cytokine Res. — 2009. — Vol. 29, №6. — P. 313—326.
21. Devoino L., Alperina E., Pavina T. Immunological consequences of the reversal of social status in C57BL/6J mice // Brain Behav. Immun. — 2003. — Vol. 17. — P. 28—34.
22. Devoino L., Iдова G., Alperina E., Cheido M. Brain neuro-mediator systems in the immune response control: pharmacological analysis of pre- and postsynaptic mechanisms // Brain Res. — 1994. — Vol. 633. — P. 267—274.
23. De Miguel Z., Vegas O., Garmandia L. et al. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice // Behav. Brain Res. — 2011.
24. Di Nicola M., Cattaneo A., Heggul N., Di Forti M., Aitchison K.J., Janiri L., Murry R.M., Dazzan P., Pariante C.M., Mondelli V. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis // Brain Behav. Immun. — 2013. — Vol. 31. — P. 90—95.
25. Gomez-Lazaro E., Arregi A., Beitia G. et al. Individual differences in chronically defeated male mice: behavioral, endocrine, immune, and neurotrophic changes as markers of vulnerability to the effects of stress // Stress. — 2011. — Vol. 14, №5. — P. 537—548.
26. Granger D.A., Booth A., Johnson D.R. Human aggression and enumerative measures of immunity // Psychosom. Med. — 2000. — Vol. 62, №4. — P. 583—590.
27. Iдова G., Alperina E.L., Cheido M.A. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis // Inter. Immunopharmacol. — 2012. — Vol. 12, №4. — P. 618—625.
28. Iдова G., Alperina E., Plyusnina I., Gevorgyan M.M., Zhukova E., Konoshenko M., Kozhemyakina R., Yur'ev D. Immune reactivity in rats with genetic predisposition to high and low aggressiveness toward humans // Stress, Brain and Behavior. — 2014. — Vol. 1. — P. 20.
29. Janicki-Deverts D.I., Cohen S., Doyle W.J. Cynical hostility and stimulated Th1 and Th2 cytokine production // Brain Behav. Immun. — 2010. — Vol. 24, №1. — P. 58—63.
30. Konoshenko M.Y., Timoshenko T.V., Plyusnina I.Z. c-Fos activation and intermale aggression in rats selected for behavior toward humans // Behav. Brain Res. — 2013. — Vol. 237. — P. 103—106.
31. Laudeslager M.L., Kennedy S. Social dominance and immunity in animals // Psychoneuroimmunology (4th ed). San Diego (Ca): Elsevier Academic Press / ed. Ader R. — 2007. — Vol. 1. — P. 475—496.

32. Marsland A.L., Prather A.A., Petersen K.L., Cohen S., Marnock S.B. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality // *Brain Behav. Immun.* — 2008. — Vol. 22, №5. — P. 753–761.

33. Miczek K.A., Fish E.W., DeBold J.F., DeAlmeida R.M. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems // *Psychopharmacology.* — 2002. — Vol. 63, №3–4. — P. 434–458.

34. Mommersteeg P.M., Vermetten E., Kavelaars A., Geuze E., Heijnen C.J., Hostility in related to cluster T-cell-cytokines and chemokines in healthy men // *Psychoendocrinology.* — 2008. — Vol. 33, №8. — P. 1041–1050.

35. Naumenko E.V., Popova N.K., Nikulina E.M., Dygalo N.N., Shishkina G.T., Borodin P.M., Markel A.L. Behavior, adrenocortical activity, and brain monoamines in norway rats selected for reduced aggressiveness towards man // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1989. — Vol. 33, №1. — P. 85–91.

36. Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.F., Kulikov A.V., Popova N.K. Serotonin 5-HT1A receptor in infancy-onset aggression: comparison with genetically defined aggression in adult rats // *Behav. Brain Res.* — 2013. — Vol. 243. — P. 97–101.

37. Patel A., Siegel A., Zalcman S.S. Lack of aggression and anxiety-like behavior in TNF receptor (TNF-R1 and TNF-R2) deficient mice // *Bran. Behavior and Immunity.* — 2010. — Vol. 24, №8. — P. 1276–1280.

38. Petitto J.M. Behavioral genetics and immunity. *Psychoneuroimmunology* (3rd ed.). — San Diego (Ca): Elsevier Academic Press / ed. Ader R et al. — 2001. — Vol. 2. — P. 173–186.

39. Petitto J.M., Lysle D.T., Garipey J.L., Lewis M.H. Association of genetic differences in social behavior and cellular immune responsiveness: effects of social experience // *Brain Behav. Immun.* — 1994. — Vol. 8, №2. — P. 111–122.

40. Plyusnina I.Z., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans // *Physiol. Behav.* — 1997. — Vol. 61. — P. 381–385.

41. Rostene W., Kitabgi P., Parsadaniantz S.M. Chemokines: a new class of neuroimmunomodulator? // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2007. — Vol. 8, №11. — P. 895–903.

42. Sarkar C., Basu B., Chakroborty D., Dasgupta P.S., Basu S. The immunoregulatory role of dopamine: an update // *Brain Behav Immun.* — 2010. — Vol. 24, №4. — P. 525–528.

43. Suchankova P., Henningson S., Baghaei F. et al. Genetic variability within the innate immune system influences personality traits in women // *Genes Brain Behav.* — 2009. — Vol. 8, №2. — P. 212–217.

44. Suvisaari J.I., Mantere O. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review // *Infect. Disord. Drug Targets.* — 2013. — Vol. 13, №1. — P. 59–70.

45. Vegas O., Fano E., Brain P.F. et al. Social stress, coping strategies and tumor development in male mice: behavioral, neuroendocrine and immunological implications // *Psychoneuroendocrinology.* — 2006. — Vol. 31, №1. — P. 69–79.

46. Yang Z.J., Blaha V., Meguid M.M., Laviano A., Oler A., Zadak Z. Interleukin-1 α injection into ventromedial hypothalamic nucleus of normal rats depresses food intake and increases release of dopamine and serotonin // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1999. — Vol. 62, №1. — P. 61–65.

47. Zalcman S.S., Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines // *Brain Behav. Immun.* — 2006. — Vol. 20, №6. — P. 507–514.

References

1. Al'perina E.L. The contribution of the dopaminergic system in the mechanisms immunomodulation // *Uspehi fiziol. nauk.* 2014; 45, №3: S. 45–56.

2. Al'perina E.L., Pavina T.A. Change of immunological reactivity in mice C57BL/6J with zoo social conflict. // *Bjull. jeksper. biol. i med.* 1996; 122, №11: S. 541–543.

3. Vetlugina T.P., Nevidimova T.I., Lobacheva O.A., Nikitina V.B. Technology immunomodulation in mental disorders // *Tomsk: Izd-vo Tom. Un-ta*, 2010. — 172s.

4. Davydova C.M., Idova G.V. Presynaptic 5-HT1A-receptors in immunomodulation // *Ros. fiziol zh.* 2007; T.93, №10: R.1156–1162.

5. Devojno L.V., Al'perina E.L., Kudrjavceva N.N., Popova N.K. Changing the immune response in male mice with aggressive and submissive behaviors // *Fiziol. zhurn. SSSR.* 1991; 77, №12: S. 62–67.

6. Devojno L.V., Idova G.V., Al'perina E.L. Psihoneuroimmunomodulation: Behavior and Immunity. The role of «Neurotransmitter installation of the brain» // *Novosibirsk, Nauka*, 2009, 167 s.

7. Idova G.V., Pavina T.A., Al'perina E.L., Devojno L.V. The influence of aggressive and submissive behaviors to change the number of CD4 + and CD8 + T lymphocytes in the bone marrow // *Immunologia.* 2000; №1: C. 24–26.

8. Kryzhanovskij G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V., Morozov S.G. Neuroimmunoendokrin interactions in health and disease. — M.: Med. Kniga, 2010: C. 288.

9. Kudrjavceva N.N., Bakshtanovskaja I.V. Neurochemical control of aggression and submission // *Zhurn. vyssh. nerv. dejat.* 1991; 41, N3: S. 459–66.

10. Mishinev M.V., Najdenova N.N., Golovin O.D. Influence of the type of behavior on the functional activity of lymphocytes in chronic emotional stress, on the model of borderline mental disorders // *Bjull. SO RAMN.* 1994; №4: S. 101–108.

11. Os'kina I.N., Shihevich S.G., Gulevich R.G. Effects on behavior in the selection of primary and secondary immune response in a gray wild rats // *Bjull. jeksper. biol. i med.* 2003; 136, N10: S.455–458 6. — S.704–708.

12. Audet M.C., Mangano E.N., Anisman H. Behavior and pro-inflammatory cytokine variations among submissive and dominant mice engaged in aggressive encounters: moderation by corticosterone reactivity // *Front Behav. Neurosci.* 2010; 23, №4: 156.

13. Barreto-Medeiros J., Queiros-Santos A., Cabral-Filho J.E., Ferreira E.S.W.T., Leandro C.G., Deiro T.C., Manhaes-de-Castro R., Machado Barbosa de-Castro C.M. Stress/aggressiveness-induced immune changes are altered in adult rats submitted to neonatal malnutrition // *Neuroimmunomodulation.* 2007; 14, №5: 229–334.

14. Bartolomucci A. Social stress, immune functions and disease in rodents // *Front Neuroendocrinol.* 2007; 28, №1: 28–49.

15. Beiderbeck D.I., Reber S.O., Havasi A., Bredewold R., Veeneema A.H., Neumann I.D. High and abnormal forms of aggression in rats with extremes in trait anxiety-involvement to the dopamine system in the nucleus accumbens // *Psychoneuroendocrinology.* 2012; 37, №12: 1969–1980.

16. Capuron L., Miller A.H. Immune system to brain signaling: neuroimmunopharmacological implications // *Pharmacol. Ther.* 2011; 130, №2: 226–238.

17. Caramaschi D., deBoer S.F., Koolhaas J.M. Differential role of the 5-HT1A receptor in aggressive and non-aggressive mice: an across-strain comparison // *Physiol. Behav.* 2007; 90, №4: 590–601.

18. Cohen S., Line S., Manuck S.B. et al. Chronic social stress, social status, and susceptibility to upper respiratory infections in non-human primates // *Psychosom. Med.* 1997; 59, №3: 213–221.

19. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009; 29, №2: 247–264.

20. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *J. Interferon Cytokine Res.* 2009; 29, №6: 313–326.

21. Devojno L., Alperina E., Pavina T. Immunological consequences of the reversal of social status in C57BL/6J mice // *Brain Behav. Immun.* 2003; 17: 28–34.

22. Devojno L., Idova G., Alperina E., Cheido M. Brain neuro-mediator systems in the immune response control: pharmacological analysis of pre- and postsynaptic mechanisms // *Brain Res.* 1994; 633: 267–274.

23. De Miguel Z., Vegas O., Garmandia L. et al. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice // *Behav. Brain Res.* 2011.

24. Di Nicola M., Cattaneo A., Heggul N., Di Forti M., Aitchison K.J., Janiri L., Murry R.M., Dazzan P., Pariante C.M., Mondelli V. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis // *Brain Behav. Immun.* 2013; 31: 90–95.

25. Gomez-Lazaro E., Arregi A., Beitia G. et al. Individual differences in chronically defeated male mice: behavioral, endocrine, immune, and neurotrophic changes as markers of vulnerability to the effects of stress // *Stress.* 2011; 14, №5: 537–548.

26. Granger D.A., Booth A., Johnson D.R. Human aggression and enumerative measures of immunity // *Psychosom. Med.* 2000; 62, №4: 583–590.

27. Idova G., Alperina E.L., Cheido M.A. Contribution of brain dopamine, serotonin and opioid receptors in the mechanisms of neuroimmunomodulation: evidence from pharmacological analysis // *Inter. Immunopharmacol.* 2012; 12, №4: 618–625.
28. Idova G., Alperina E., Plyusnina I., Gevorgyan M.M., Zhukova E., Konoshenko M., Kozhemyakina R., Yur'ev D. Immune reactivity in rats with genetic predisposition to high and low aggressiveness toward humans // *Stress, Brain and Behavior.* 2014; 1: 20.
29. Janicki-Deverts D.I., Cohen S., Doyle W.J. Cynical hostility and stimulated Th1 and Th2 cytokine production // *Brain Behav. Immun.* 2010; 24, №1: 58–63.
30. Konoshenko M.Y., Timoshenko T.V., Plyusnina I.Z. c-Fos activation and intermale aggression in rats selected for behavior toward humans // *Behav. Brain Res.* 2013; 237: 103–106.
31. Laundeslager M.L., Kennedy S. Social dominance and immunity in animals // *Psychoneuroimmunology* (4th ed). San Diego (Ca): Elsevier Academic Press / Ed. Ader R. — 2007; 1: 475–496.
32. Marsland A.L., Prather A.A., Petersen K.L., Cohen S., Manuck S.B. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality // *Brain Behav. Immun.* 2008; 22, №5: 753–761.
33. Miczek K.A., Fish E.W., DeBold J.F., DeAlmeida R.M. Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems // *Psychopharmacology.* 2002; 63, №3–4: 434–458.
34. Mommersteeg P.M., Vermetten E., Kavelaars A., Geuze E., Heijnen C.J., Hostility in related to cluster T-cell-cytokines and chemokines in healthy men // *Psychoendocrinology.* 2008; 33, №8: 1041–1050.
35. Naumenko E.V., Popova N.K., Nikulina E.M., Dygalo N.N., Shishkina G.T., Borodin P.M., Markel A.L. Behavior, adrenocortical activity, and brain monoamines in norway rats selected for reduced aggressiveness towards man // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989; 33, №1: 85–91.
36. Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.F., Kulikov A.V., Popova N.K. Serotonin 5-HT1A receptor in infancy-onset aggression: comparison with genetically defined aggression in adult rats // *Behav. Brain Res.* 2013; 243: 97–101.
37. Patel A., Siegel A., Zalcman S.S. Lack of aggression and anxiety-like behavior in TNF receptor (TNF-R1 and TNF-R2) deficient mice // *Brain, Behavior and Immunity.* 2010; 24, №8: 1276–1280.
38. Petitto J.M. Behavioral genetics and immunity. *Psychoneuroimmunology* (3rd ed.). — San Diego (Ca): Elsevier Academic Press / Ed. Ader R et al. — 2001; 2: 173–186.
39. Petitto J.M., Lysle D.T., Garipey J.L., Lewis M.H. Association of genetic differences in social behavior and cellular immune responsiveness: effects of social experience // *Brain Behav. Immun.* — 1994; 8, №2: 111–122.
40. Plyusnina I.Z., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans // *Physiol. Behav.* 1997; 61: 381–385.
41. Rostene W., Kitabgi P., Parsadaniantz S.M. Chemokines: a new class of neuroimmunomodulator? // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007; 8, №11: 895–903.
42. Sarkar C., Basu B., Chakroborty D., Dasgupta P.S., Basu S. The immunoregulatory role of dopamine: an update // *Brain Behav. Immun.* 2010; 24, №4: 525–528.
43. Suchankova P., Henningson S., Baghaei F. et al. Genetic variability within the innate immune system influences personality traits in women // *Genes Brain Behav.* 2009; 8, №2: 212–217.
44. Suvisaari JI, Mantere O. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review // *Infect. Disord. Drug Targets.* 2013; 13, №1: 59–70.
45. Vegas O., Fano E., Brain P.F. et al. Social stress, coping strategies and tumor development in male mice: behavioral, neuroendocrine and immunological implications // *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31, №1: 69–79.
46. Yang Z.J., Blaha V., Meguid M.M., Laviano A., Oler A., Zadak Z. Interleukin-1 α injection into ventromedial hypothalamic nucleus of normal rats depresses food intake and increases release of dopamine and serotonin // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1999; 62, №1: 61–65.
47. Zalcman S.S., Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines // *Brain Behav. Immun.* 2006; 20, №6: 507–514.

Psychoneuroimmunomodulation. Aggression and immunity

Idova G.V., Alperina E.L., Gevorgyan M.M., Zhukova E.N.