

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической  
иммунологии»

*На правах рукописи*



Серенко Евгений Владимирович

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ И НЕЙРОПСИХОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ  
АМИНАЗИН-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК  
В МОДЕЛИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГРЕССИИ

3.2.7. - Иммунология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д-р мед. наук, доцент  
Маркова Евгения Валерьевна

Новосибирск – 2025

## Оглавление

Введение .....	6
Глава 1 Обзор литературы.....	19
1.1 Агрессия как социально значимая проблема .....	19
1.2 Нейроиммунные механизмы в патогенезе агрессии.....	21
1.2.1 Врожденный и адаптивный иммунитет при агрессии.....	24
1.2.2 Роль микроглии как иммунных клеток мозга в механизмах агрессии .....	27
1.2.3 Роль цитокинов в механизмах агрессии .....	34
1.2.4 Нейромедиаторные системы в патогенезе агрессии.....	39
1.2.5 Нейроэндокринные механизмы в патогенезе агрессии .....	44
1.3 Нейроанатомия агрессии.....	47
1.4 Моделирование агрессивного фенотипа .....	51
1.5 Подходы к коррекции агрессивного поведения .....	53
1.6 Иммуномодулирующие свойства аминазина .....	58
Глава 2 Материалы и методы исследования .....	62
2.1 Экспериментальные животные.....	62
2.2 Вещество.....	62
2.3 Моделирование агрессивного фенотипа .....	62
2.4 Получение неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции.....	63
2.5 Подготовка и трансплантация иммунокомпетентных клеток. ....	64
2.6 Тестирование поведения животных. ....	64
2.6.1 Тест «Открытое поле». ....	64
2.6.2 Тест «Перегородка».....	65
2.6.3 Тест «Агонистическое взаимодействие».....	65

2.7	Определение количества антителообразующих клеток в селезенке .....	66
2.8	Определение высоты реакции гиперчувствительности замедленного типа .....	67
2.9	Определение уровня пролиферативной активности лимфоцитов селезенки....	67
2.10	Определение количественного содержания цитокинов .....	68
2.11	Определение количественного содержания нейротрофического фактора в структурах головного мозга.....	69
2.12	Проточная цитофлуориметрия головного мозга и селезенки .....	69
2.13	Оценка показателей гемопоэза .....	70
2.14	Гистологическое исследование головного мозга .....	70
2.15	Иммуногистохимический метод определения экспрессии Iba-1 в структурах головного мозга. ....	71
2.16	Статистическая обработка результатов .....	72
2.17	Дизайн исследования .....	72
Глава 3	Результаты собственных исследований .....	75
3.1	Характеристика агрессивных мышей (CBA×C57Bl/6)F1.....	75
3.1.1	Паттерны поведения.....	75
3.1.2	Интенсивность иммунного ответа.....	78
3.1.3	Уровень пролиферативной активности спленоцитов .....	78
3.1.4	Продукция цитокинов спленocyтaми.....	79
3.1.5	Показатели гемопоэза.....	81
3.1.6	Содержание цитокинов в структурах головного мозга .....	83
3.1.7	Экспрессия маркера активированной микроглии Iba-1 в отдельных структурах головного мозга.....	84
3.1.8	Уровень BDNF в отдельных структурах головного мозга.....	85

3.2 Влияние аминазина на функциональную активность иммунокомпетентных клеток селезенки <i>in vitro</i> .....	86
3.3 Влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных доноров на параметры функциональной активности иммунной и нервной систем сингенных агрессивных реципиентов.....	90
3.3.1 Показатели функциональной активности иммунной системы агрессивных реципиентов.....	90
3.3.1.1 Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа.....	90
3.3.1.2 Пролиферативная активность спленоцитов .....	92
3.3.1.3 Продукция цитокинов спленocyтaми.....	94
3.3.1.4 Визуализация аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов .....	97
3.3.2 Показатели гемопоэза и состав их периферической крови.....	98
3.3.3 Структурно-функциональные показатели нервной системы реципиентов ..	102
3.3.3.1 Поведенческий фенотип.....	102
3.3.3.2 Уровень цитокинов в отдельных структурах головного мозга .....	107
3.3.3.3 Плотность пирамидных нейронов в отдельных структурах головного мозга .....	112
3.3.3.4 Экспрессия маркера активированной микроглии Iba-1 в отдельных структурах головного мозга.....	115
3.3.3.5 Уровень нейротрофического фактора BDNF в отдельных структурах головного мозга .....	125
3.3.4 Визуализация аминазин-модифицированных лимфоцитов селезенки в паренхиме головного мозга агрессивных реципиентов .....	127
Глава 4. Обсуждение результатов .....	130
Заключение .....	142

Выводы .....	145
Список сокращений .....	147
Список литературы .....	149

## **Введение**

### **Актуальность работы**

Агрессия, представляющая собой сложное социальное поведение, важное для выживания индивида, широко распространена как среди людей, так и среди животных [Лоренц, 2016]. В мире животных проявление агрессии часто связано с половым отбором, поиском пищи и борьбой за территорию. Однако, постоянная конкуренция может приводить к физическим травмам и гибели представителей популяции. Среди людей постоянное использование агрессивной стратегии поведения способно вызывать ответную агрессию. В результате формируется немотивированное, деструктивное поведение, противоречащее нормам морали, враждебность, конфликты, применение физической силы, буллинг. Нередко агрессия становится результатом влияния социальной среды, в которой требуется проявлять агрессивное поведение долгое время, пример тому – участие в военных конфликтах [Козачук, Вдовина, 2023]; в некоторых видах профессионального спорта, например, в хоккее и различных видах единоборств [Greitemeyer, 2022]. По данным ВОЗ ежегодно более 20 миллионов людей гибнут из-за межличностного насилия [WHO, 2014, 2022; Grünebaum et al., 2023], что определяет актуальность исследования патогенеза агрессии и поиска эффективных подходов к ее купированию.

Повышенная агрессивность входит в структуру девиантного поведения и является одним из патологических поведенческих паттернов, сопутствующих ряду психических расстройств (шизофрения, реактивные психозы, депрессивные расстройства, расстройства адаптации), нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), которые, как известно, характеризуются иммунологической дисфункцией, показанной также и на экспериментальных моделях указанных патологий [Wu, Zhang, 2023; Lv, et al., 2024; Hartmann, et al., 2024].

Достаточно большое число клинических данных и результатов экспериментальных исследований свидетельствует о взаимосвязанных изменениях функциональной активности иммунной и нейроэндокринной систем при

формировании агрессивной стратегии поведения. Ключевыми элементами при этом выступают нарушения в продукции и регуляции цитокинов, нейромедиаторов, гормонов, нейропептидов, факторов роста, эффекты которых реализуются посредством клеток иммунной системы. В частности, формирование агрессивной стратегии поведения сопровождается повышенной иммунореактивностью с усилением Т-клеточной пролиферации, изменением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в крови и селезенке, профиля про- и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками со смещением баланса Th1/Th2 цитокинов в сторону Th1; при этом показана положительная корреляционная связь между повышенной агрессивностью и уровнем провоспалительных цитокинов в периферической крови человека [Гомазков, 2007; Вялова и др., 2014; Маркова и др., 2015; Аникеева, Маркова 2017; Макушкина и др., 2020; Валеева и др., 2022; Coccato et al., 2023, Yu et al., 2024; Шестакова и др., 2024]. Периферические цитокины, попадая в мозг, вовлекаются в центральные механизмы регуляции агрессивного поведения, в том числе на нейрохимическом уровне через дофамин-, серотонин-, ГАМК-, норадренергическую и опиоидную системы мозга [Kulikov et al., 2012, 2016; Toshchakova et al., 2018; Chaïbi et al., 2021; Nordman, 2022; Moskaliuk et al., 2023; Takahashi et al., 2018, 2022, 2024]. В силу чего, поиск новых подходов к коррекции агрессии в рамках нейроиммунного взаимодействия в настоящее время считается чрезвычайно перспективным.

Изменение цитокинового профиля как в ЦНС, так и на периферии, равно как и изменение активности нейромедиаторных систем, опосредуют также иммуномодулирующие и поведенческие эффекты антипсихотиков, используемых для купирования повышенной агрессивности [Das et al., 2016; Coccato et al., 2022; Takahashi et al., 2022]. Они используются как для однократного приема при приступе агрессивности, так и для постоянного приема при лечении болезней, сопровождающихся агрессивным поведением. Современная эра психофармакологии началась с открытия хлорпромазина (аминазина), первого эффективного антипсихотика, в начале 1950-х годов. Несмотря на наличие антипсихотиков следующего поколения, аминазин одобрен и продолжает

использоваться для лечения таких заболеваний, как мания, шизофрения и биполярное расстройство. Действие данного препарата проявляется, в частности, в достижении седативного эффекта. Однако, при этом позитивное седативное действие аминазина сопровождается рядом побочных эффектов, ограничивающих возможность его длительного использования, к ним относятся, в частности, возникновение привыкания и зависимости к препарату, эндокринные нарушения, индуцирование поздних психозов (так называемых «психозов отдачи» или психозов сверхчувствительности к дофамину), что утяжеляет течение основного заболевания [Chokhawala, Stevens, 2023]. Кроме того, растет количество пациентов, резистентных к стандартной терапии, что обуславливает своевременность и целесообразность поиска новых подходов к коррекции патологической агрессии.

Многие психоактивные вещества, включая аминазин, оказывают влияние как на нервную, так и на иммунную системы, посредством рецепторного связывания с их клеточными элементами и последующим изменением их функциональной активности. Данный факт открывает возможность использования аминазина не напрямую, а через модифицированные им *ex vivo* иммунокомпетентные клетки для коррекции поведенческих расстройств, включая агрессию.

### **Степень разработанности**

Моделирование агрессии - один из основных экспериментальных подходов для изучения ее патогенетических механизмов, равно как и для разработки новых эффективных средств терапии. Данный подход, разработанный в последние годы 20 века и активно развиваемый в последние два десятилетия, позволяет формировать агрессивный тип поведения у самцов мышей в результате повторяющегося опыта побед в ежедневных агонистических конфронтациях [Kudryavtseva, Avgustinovich D, 1998, 2005, 2014; Idova et al., 2015; Смагин, 2016; Ambrée et al., 2018; Smagin et al., 2019; Alperina et al., 2023]. Исследования ряда авторов показали, что состояние агрессивных животных по своим проявлениям и последствиям для организма очень сходно с таковым у людей; патофизиологические механизмы агрессии (как нейробиологические, так и иммунологические), являются общими, видоспецифическими могут быть только



условия и стимулы, запускающие или провоцирующие формирование агрессивной стратегии поведения [Kudryavtseva, 2014, 2017, 2020; Ambrée et al., 2018; Takahashi et al., 2022]. Установлено, что при стресс-индуцированной агрессии, выработанной в результате многократного опыта побед в межсамцовых конфронтациях, происходит перераспределение субпопуляций лимфоцитов в центральных и периферических органах иммунной системы, проявляющееся в повышении количества CD4<sup>+</sup> лимфоцитов и уменьшении CD8<sup>+</sup> клеток [Idova et al., 2015; Gevorgyan et al., 2020], активацией миелопоэза, усилением миграции костномозговых клеток моноцитарного ряда на периферию и приобретение ими провоспалительного потенциала [McKim, et al., 2018], чему, в частности, способствует высокое содержание в крови у агрессивных животных моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), одного из ключевых хемокинов, регулирующего миграцию моноцитов [Идова и др., 2014]. Более того, хемокины, включая MCP-1, представлены не только в иммунной системе, но и в мозге, где они могут играть роль нейромодуляторов [Rostene et al., 2007]. Костномозговые моноциты способны мигрировать также и в головной мозг с последующей дифференцировкой в макрофаги M1-фенотипа, обладающие провоспалительной активностью [Torres-Platas, et al., 2014; Wohleb, et al., 2015; Reader et al., 2015]. Активация M1-микроглии с повышением содержания в мозге провоспалительных цитокинов, известных регуляторов настроения и поведения, изменяет нейрохимическую установку мозга, влияет на нейропластичность, а также индуцирует нейроэндокринные сигналы, модулирующие функционирование центральных и периферических иммунных органов [Takahashi, et al., 2018; Alperina, et al., 2023]. Так, установлена роль цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\gamma$  и INF- $\alpha$  в механизмах формирования агрессивного поведения [Idova et al., 2015; Alperina et al., 2019; Gevorgyan et al., 2020, Takahashi et al., 2018, 2022, 2024]. Показана также роль цитокинов в модуляции нейрохимической установки мозга, вовлеченной в нейробиологические механизмы, контролирующие различные типы агрессивного поведения. В частности, повышенная агрессивность, индуцированная длительными стрессирующими воздействиями, сопровождается снижением

активности серотонинергической системы и доминированием дофаминергической системы мозга [Гомазков, 2007; Adams et al., 2014; Alegria et al., 2016], что, в свою очередь, обуславливает иммуностимуляцию у агрессивных мышей. Почти все типы иммунных клеток экспрессируют различные уровни как D1-, так и D2 рецепторов, а также других белков, участвующих в синтезе, обратном захвате, транспорте и метаболизме дофамина, таких как DAT, TH, VMAT2 и MAO [Nolan, Gaskill, 2019; Prado et al., 2021; Wieber et al., 2022]. Растущее количество доказательств убеждают в том, что дофамин через указанные рецепторы может модулировать различные иммунные функции, включая пролиферацию, хемотаксис, презентацию антигенов, фагоцитоз, секрецию цитокинов и клеточную адгезию [Nolan et al., 2020; Channer et al., 2023]. Эффект применяемых в терапии агрессии антипсихотиков, и аминазина, в частности, обусловлен ингибцией дофаминергической нейротрансмиссии, преимущественно через рецепторы D2, а также снижением активности холинергической, норадренергической и гистаминергической систем. На экспериментальных моделях показано, что аминазин истощает запасы дофамина и его рецепторов в базальных ганглиях и чёрной субстанции, вызывает гибель дофаминергических нейронов [Kołaczkowski et al. 2014; Khatoon et al. 2016], что приводит к двигательным нарушениям [Terry et al. 2008]; показано, что умеренные и высокие дозы аминазина (1,2 и 3,6 мг/кг) значительно снижают двигательную активность мышей, в то время как более низкая доза (0,4 мг/кг) не оказывает существенного влияния [Simon et al., 2000].

Помимо дофаминовых рецепторов на иммунных клетках имеются и другие молекулярные мишени для антипсихотиков. В частности, ионные каналы  $K_v 1.3$ , которые в избытке представлены на Т-, В-лимфоцитах, моноцитах-макрофагах и нейтрофилах [Feske et al., 2015; Tajti et al., 2020; Immler et al., 2022; Chandy et al., 2023]. Известно, что аминазин способен снижать активность  $K_v 1.3$  с последующим снижением выработки указанными клетками ряда провоспалительных цитокинов [Lee et al., 2025]. Иммуномодулирующее действие аминазина проявляется в снижении экспрессии/секреции провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2 и IL-6 иммунокомпетентными клетками посредством

влияния на транслокацию фактора транскрипции NF-κB в ядро [Tanaka et al., 2016; Karwaciak et al. 2022].

Тем не менее, несмотря на позитивные нейротропные и иммуномодулирующие свойства аминазина, его применение для купирования агрессии, как уже указывалось выше, ограничено широким рядом побочных эффектов, что и определяет целесообразность поиска альтернативных способов применения препарата. В лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ впервые была продемонстрирована возможность и определены ведущие механизмы направленного изменения паттернов поведения трансплантацией иммунокомпетентных клеток с определенными функциональными характеристиками, в том числе и модулированными психоактивными веществами [Markova et al., 2000-2024; Маркова, 2006-2024]. В работах других исследователей впоследствии также была описана способность иммунных клеток после трансплантации изменять поведение и когнитивные функции реципиентов, при этом показан их прямой контакт с клетками головного мозга [Song, 2016; Clark, 2018]. Это подтверждает возможность и перспективность разработки нового подхода к терапии агрессии с помощью клеток иммунной системы, модифицированных антипсихотиками (в частности аминазином), что позволит достичь желаемого результата, исключив при этом нежелательные побочные эффекты непосредственного приема препарата.

Однако, для экспериментального обоснования перспективности данного подхода требуется проведение систематизированного исследования иммуно – и психонейромодулирующих эффектов аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток в организме агрессивного реципиента, что и определило цель и задачи исследования.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** изучение влияния модифицированных *in vitro* аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки на функциональную активность иммунной, гемопоэтической и нервной систем, а также поведенческий фенотип реципиентов в модели стресс-индуцированной агрессии.

### **Задачи:**

1. Оценить *in vitro* влияние аминазина на функциональные свойства (спонтанную и митоген-индуцированную пролиферативную активность, продукцию цитокинов) иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных самцов (CBA×C57Bl/6)F1.
2. Оценить влияние трансплантации модифицированных *in vitro* аминазином спленоцитов на параметры иммунной системы (гуморальный и клеточный иммунный ответ; пролиферация и продукция цитокинов спленоцитами) сингенных агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1.
3. Оценить показатели гемопоэза (колониеобразующую активность костномозговых гемопоэтических предшественников и клеточный состав периферической крови) у агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации модифицированных *in vitro* аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки сингенных агрессивных доноров.
4. Исследовать содержание цитокинов, уровень нейротрофического фактора мозга BDNF, экспрессию маркера активированной микроглии Iba-1 и плотность пирамидных нейронов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга (гиппокампе, гипоталамусе, фронтальной коре и стриатуме) у реципиентов с агрессивным поведением после трансплантации сингенных аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки.
5. Охарактеризовать поведенческий фенотип агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации модифицированных *in vitro* аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки сингенных агрессивных доноров.

### **Научная новизна**

В работе впервые продемонстрировано, что модифицированные *in vitro* аминазином иммунокомпетентные клетки селезёнки агрессивных самцов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам оказывают выраженное позитивное иммуно- и нейропсихомодулирующее влияние, путем воздействуя на патогенетические механизмы агрессии.

Впервые установлено, что аминазин-модифицированные иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных доноров (CBA $\times$ C57BL/6)F1 после внутривенного введения сингенным агрессивным реципиентам вызывают у последних позитивные изменения функциональной активности иммунной системы, обеспечивая снижение повышенных в состоянии агрессивности антителобразования при системном иммунном ответе, пролиферативной активности спленоцитов, спонтанной и митоген-стимулированной продукции этими клетками провоспалительных цитокинов IL-2, IFN- $\gamma$ , а также стимулированной продукции IL-6, TNF- $\alpha$  при повышении продукции IL-4.

Впервые выявлен корригирующий эффект аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров (CBA $\times$ C57BL/6)F1 на показатели гемопозза у сингенных агрессивных реципиентов, что проявилось в ослаблении в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГМ) направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки, равно как и в снижении в периферической крови популяций лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, которые были повышены при стресс-индуцированной агрессии.

Впервые выявлено снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  в гиппокампе, IFN- $\gamma$ , IL-6 в гипоталамусе, IL-1 $\beta$  во фронтальной коре при повышении уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в гиппокампе и гипоталамусе, а также IL-4 в гипоталамусе и стриатуме, регистрируемое на фоне снижения экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, во фронтальной коре и гипоталамусе у агрессивных реципиентов (CBA $\times$ C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных иммунокомпетентных клеток селезенки, что указывает на снижение нейровоспаления.

Впервые выявлено повышение уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре, а также плотности пирамидных нейронов в зоне СА3 гиппокампа у агрессивных реципиентов (CBA $\times$ C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов сингенных агрессивных доноров, свидетельствующее о повышении уровня пластичности мозга.

Впервые установлено, что трансплантация аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных доноров (CBAxС57BL/6)F1 приводит к редактированию агрессивного поведения сингенных реципиентов, проявляющемуся в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательского поведения.

Установлено, что редактирующее агрессивный фенотип влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки преимущественно опосредуется лимфоцитами в их составе.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о роли иммунокомпетентных клеток и, в частности, изменения их функционального фенотипа в патогенетических механизмах агрессии. В результате проведенного исследования показана возможность редактирования агрессивного фенотипа аминазин-модифицированными иммунокомпетентными клетками, которые путем воздействия на патогенетические механизмы агрессии оказывают корректирующий эффект в отношении пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток, изменении продукции ими ряда патогенетически значимых для стресс-индуцированной агрессии цитокинов в сторону снижения ряда провоспалительных цитокинов и повышения IL-4, ограничивающего провоспалительную активность Th1; нормализуют повышенную при агрессии интенсивность гуморального иммунного ответа и показатели гемопоэза (гранулоцитарно-макрофагальное направление дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки в костном мозге и клеточный состав периферической крови); цитокин-опосредованным путем индуцируют изменения структурно-функциональных показателей нервной системы (снижение нейровоспаления и повышении уровня пластичности мозга), обусловленными, в том числе и поляризацией активированной микроглии в сторону M2-фенотипа, равно как и купирование агрессивного поведения. Показана ведущая роль лимфоцитов в составе спленоцитов в большинстве вышеуказанных эффектов.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные в ходе

диссертационного исследования результаты могут служить экспериментальным обоснованием возможности и перспективности иммунотерапии повышенной агрессивности аутологичными иммунокомпетентными клетками с модифицированной *ex vivo* антипсихотиком функциональной активностью, что обеспечивает им терапевтический потенциал. Данный подход исключает негативные побочные эффекты, возникающие при непосредственном приеме антипсихотиков, расширяя возможности их использования. Клеточная иммунотерапия позволит также преодолеть проявляющуюся в настоящее время в психиатрии резистентность пациентов к общепринятым психофармакологическим средствам. Практическая значимость диссертационного исследования заключается также в том, что его результаты используются в лекционном материале и при проведении научных семинаров для аспирантов и ординаторов, обучающихся в НИИФКИ.

### **Методология и методы исследования**

Согласно поставленным задачам выбраны современные методические подходы к исследованию эффектов аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки при агрессии. В качестве объекта исследования были использованы самцы (СВАхС57BL/6)F1 интактные и в состоянии агрессивности, сформированной в результате длительного социального стресса (метод парного дистантного сенсорного контакта). Основные методы исследования включали иммунологические: выделение, культивирование и трансплантация иммунокомпетентных клеток селезенки и их лимфоцитарной фракции; оценка интенсивности иммунного ответа (реакция гиперчувствительности замедленного типа, количество антителообразующих клеток), клеточного состава периферической крови *in vivo*; исследование пролиферативной активности и продукции цитокинов спленоцитами, количества костномозговых гемопоэтических предшественников *in vitro*; метод иммуноферментного анализа (оценка количественного содержания цитокинов и нейротрофического фактора BDNF); проточная цитофлуориметрия головного мозга

и селезенки; иммуногистохимический метод определения экспрессии Iba-1 в структурах головного мозга; гистологическое исследование отдельных структур головного мозга с окраской по Ниссля; поведенческое фенотипирование (тесты «Открытое поле», «Агонистическое взаимодействие», «Перегородка»); математические (статистический анализ результатов исследования).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Аминазин-модифицированные иммунокомпетентные клетки селезенки посредством продуцируемых цитокинов оказывают выраженный иммунокорригирующий эффект при трансплантации сингенным агрессивным самцам (СВА×С57Вl/6)F1, нормализуя повышенную при стресс-индуцированной агрессии интенсивность гуморального иммунного ответа, митоген-стимулированную пролиферацию и баланс Th1 /Th2 цитокинов (путем снижения Th1) в культуре спленоцитов.

2. Иммунокорригирующий эффект, обусловленный цитокинами, продуцируемыми аминазин-модифицированными иммунокомпетентными клетками селезенки у агрессивных реципиентов сопровождается снижением нейровоспаления, повышением уровня пластичности мозга, а также редактированием агрессивного поведения.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация соответствует требованиям Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11–2011. Текст диссертации занимает 194 страниц машинописного текста, на которых размещены 29 рисунков и 8 таблиц. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, изложение полученных результатов, обсуждение, заключение и выводы. В списке использованной литературы представлено 407 источников, включающих работы отечественных и зарубежных авторов.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных мероприятиях: отчетные конференции аспирантов и ординаторов



НИИФКИ (Новосибирск, 2019-2022); Международная научно-практическая конференция «Проблемы и перспективы развития экспериментальной науки» (Тюмень, 2018); Российская конференция с международным участием «Актуальные проблемы нейробиологии психических и аддиктивных расстройств» (Томск, 2020); Конгресс молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 2020); XI International Academic Conference "Human Safety in Extreme Climate Environmental and Social Conditions" (Turkey, Kemer, 2021); 13th International Multiconference on "Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology" – BGRS/SB-2022 (Новосибирск, 2022); 30th European Congress of Psychiatry (EPA Virtual, 2022, Budapest, Hungary, 2022); IX российская конференция с международным участием «Нейроиммунопатология», посвященная 100-летию со дня рождения академика РАМН Г.Н. Крыжановского (Москва 2022); International scientific and practical conference "Mountain Medicine and Extreme Human Ecology", within the framework of the opening of the "5th Anniversary of Sustainable Mountain Development", declared by the United Nations General Assembly (Kyrgyzstan, Bishkek-Cholpon-Ata, 2022); 15th International Academic Conference "Innovations in psychology, medicine, pedagogy" (Türkiye, Kemer, 2024); 32nd European Congress of Psychiatry (EPA 2024, Hungary Budapest, 2024); Объединённый иммунологический форум (Пушкинские горы, 2024); Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2025); 33rd European Congress of Psychiatry (EPA 2025, Spain Madrid, 2025).

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 15 научных работ. Из них 8 статей – в журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России (в том числе 4 статьи по специальности Иммунология (медицинские науки)). 7 публикаций – в изданиях, индексируемых международными базами данных Scopus и Web of Science.

### **Степень достоверности результатов**

Представленные в работе результаты получены с использованием высокоинформативных современных методов исследования *in vivo* и *in vitro*. Выборка экспериментальных животных и полученный объём фактических данных являются достаточными для проведения адекватного статистического анализа, позволяющего с высокой степенью достоверности обосновать полученные данные и получить достаточно исчерпывающую качественную и количественную оценку проводимых исследований.

### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в разработке дизайна экспериментов; все результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии. Автором лично проведена статистическая обработка данных, обобщение и интерпретация полученных результатов, оформление рукописи диссертации и автореферата.

# **Глава 1 Обзор литературы**

## **1.1 Агрессия как социально значимая проблема**

В современном обществе проявление агрессии играет важную социальную и физиологическую роль и выражается различными реакциями. Она обеспечивает самозащиту, дает возможность отстаивать свои права, удовлетворять желания и достигать целей. Правильно организованная агрессия играет важную роль в способности адаптироваться к обстановке, приводит к личному успеху, помогает в трудных обстоятельствах отстаивать свои интересы. Агрессия представляет собой сложное социальное поведение, которое играет важную роль в выживании индивида и находится на разных уровнях эволюционного развития [Лоренц, 2016].

В мире животных проявление агрессии часто связано с половым отбором, поиском пищи и борьбой за территорию. Однако постоянная конкуренция может приводить к физическим травмам и гибели представителей популяции. Среди людей постоянное использование агрессивной стратегии поведения способно вызывать ответную агрессию. В результате формируется немотивированное, деструктивное поведение, противоречащее нормам морали, враждебность, конфликты, применение физической силы, буллинг. Так, основным поводом проявления агрессии в человеческом обществе являются факторы социальной и политической жизни. Помимо социальных, существуют также другие факторы, способные вызывать агрессивное поведение: генетическая предрасположенность, проблемы с психическим здоровьем, военные конфликты, террористические акты, эмоциональное выгорание и употребление алкоголя и психоактивных веществ.

Например, при расстройствах аутистического спектра агрессия, в дополнение к проблемам, вызванным основными симптомами расстройства, такими как нарушение социального взаимодействия, коммуникации и ограниченными/повторяющимися моделями поведения [APA, 2013], может усугублять течение заболевания и ухудшает качество жизни пациентов [Im et al., 2021].

На протяжении последних десятилетий проводились исследования, которые показали наличие тесной связи между употреблением алкоголя и агрессией [Fritz et al., 2023]. Алкоголь провоцирует агрессивное поведение, что нередко становится причиной домашнего насилия или серьёзных преступлений. Кроме того, исследования демонстрируют, что травма и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) могут существенно влиять на поведение человека, связанное с употреблением алкоголя, а также с насилием [Zeng et al., 2022; Yalch et al., 2023]. ПТСР способствует проявлению гнева и агрессии, особенно у ветеранов и военнослужащих [Miles et al., 2019]. Почти половина ветеранов с симптомами ПТСР сообщили о проявлении физической агрессии, из них 20% проявляли насильственное поведение в отношении других людей в течение первого года после возвращения из горячих точек [Elbogen et al., 2014]. Связь между ПТСР, гневом и агрессией в настоящее время привлекает особое внимание исследователей во всем мире, учитывая, что у 7-20% вернувшихся военнослужащих и ветеранов выявляются симптомы ПТСР [Fulton et al., 2015].

Коморбидность агрессии и большого депрессивного расстройства (БДР) была продемонстрирована в многочисленных исследованиях [Satyanarayana et al., 2015; Palma et al., 2018; Bak et al., 2019]. Депрессия, вызванная тревогой или агрессией, была даже предложена в качестве подтипа БДР, при котором нарушение регуляции агрессии является симптомом [Fries et al., 2022; Strekalova et al., 2022]. Фактически, суицидальное поведение, наиболее проблемное последствие депрессии, можно рассматривать как форму эскалации агрессии по отношению к себе. У пациентов наблюдалась высокая коморбидность самоубийства и агрессии [Torres-Platas et al., 2014].

Следовательно, чрезмерная или патологическая агрессия, особенно вызванная негативными последствиями длительного стресса, и зачастую проявляющуюся при различных психоэмоциональных и неврологических расстройствах – важная проблема, решением которой занимаются специалисты в областях медицины, биологии и социологии. Поэтому одна из важных задач

медицинской науки заключается в том, чтобы найти новые действенные методы коррекции такого поведения.

## **1.2 Нейроиммунные механизмы в патогенезе агрессии**

Иммунная система является основной активной защитой организма от патогенов. Подобные поражения активируют иммунные клетки, которые вырабатывают цитокины и вызывают воспалительные реакции. Отклонения уровня цитокинов от нормы могут привести к различным заболеваниям, среди симптомов которых — снижение активности, ухудшение аппетита и взаимодействия с окружающими, а также повышенная сонливость и ангедония [Dantzer et al., 2008]. Появляется все больше подтверждений «гипотезы воспаления» в реализации агрессивного поведения, согласно которой некоторое сложное взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов риска запускают воспалительную реакцию, которая затем предрасполагает к развитию агрессии, депрессии и тревоги [Costello et al., 2019; D'Ambrosio et al., 2022; Takahashi et al., 2018; 2022; 2024]. Изначально гипотеза о влиянии воспаления на поведение подтверждалась результатами перекрёстных исследований, которые показали наличие периферического воспаления у пациентов с некоторыми психическими расстройствами, сопровождающимися агрессией [Miller, Raison, 2016; Takahashi et al., 2022]. Последующие исследования продемонстрировали, что исходные показатели маркеров воспаления в крови, таких как С-реактивный белок, интерлейкин  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и IL-6, могут предсказывать развитие агрессивного и интернализирующего поведения как у животных, так и у людей [Valkanova et al., 2013; Costello et al., 2019; Lamers et al., 2019]. Недавнее исследование с участием 482 детей показало, что более высокие уровни GlycA (показатель кумулятивного воспаления) при рождении были связаны с проблемами экстернализации и интернализации в возрасте двух лет, что подчеркивает влияние воспаления в чувствительные периоды раннего развития мозга [Pham et al., 2022]. У людей различные сочетания воздействия окружающей среды и генетической уязвимости

приводят к периферическому воспалению, которое в итоге может способствовать их психическим отклонениям.

Одной группой компонентов иммунной системы, влияющих на мозг посредством нескольких механизмов, являются цитокины, которые вырабатываются либо вне центральной нервной системы (ЦНС), либо внутри ЦНС. Существует два основных пути воздействия периферических цитокинов на ЦНС: нейронный путь через блуждающий нерв и гуморальный путь через преодоление гематоэнцефалического барьера [Hodes et al., 2015 ; Pfau, Russo, 2015]. Примечательно, что повышенные уровни периферических маркеров повреждения ГЭБ, таких как кальций-связывающий белок S100B, указывают на повреждение ГЭБ у пациентов с шизофренией и доступность периферических цитокинов к ЦНС [Hong et al., 2016]. Помимо периферических цитокинов, микроглия, астроциты, эндотелиальные клетки и даже нейроны могут продуцировать многие цитокины в ЦНС [Altamura et al., 2014]. Более того, несмотря на преобладающее мнение о том, что мозг является иммунопривилегированной областью, ряд исследований показали, что иммунные клетки, расположенные в мозговых оболочках, способны проникать в паренхиму головного мозга при патологических состояниях [Shechter et al., 2013; Louveau et al., 2017].

На мышинной модели «резидент-интродер», о чем будет сказано ниже, доминирующие и подчиненные отношения вызывали изменение высвобождения периферических цитокинов у мышей-самцов C57BL/6j (Stewart et al. 2015). Подчиненные самцы, которые подвергались хроническому стрессу поражения (т. е. 15-минутному столкновению в течение 20 дней), демонстрировали повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-7 и IL-15; у доминирующих самцов с неоднократным опытом побед регистрировали увеличение уровня цитокинов Th1: IL-2 и IFN- $\gamma$  и снижение выработки TNF- $\alpha$  спленоцитами *in vitro* по сравнению с контрольной группой (Idova et al., 2016). Таким образом, эти результаты указывают на то, что длительный социальный стресс, вызванный агонистическими столкновениями, индуцирует усиление периферического высвобождения цитокинов одинаково как у агрессивных, так и у

неагрессивных животных; однако, повторяющийся опыт побед неодинаково изменяет иммунный профиль у доминантных/агрессивных животных по сравнению с подчиненными мышами. Так, постоянно доминирующие животные характеризуются повышенной иммунологической реактивностью, в то время как повторяющиеся поражения у подчиненных животных вызывают сдвиги аллостатической нагрузки [McEwen, 1998], что приводит к снижению иммунных функций.

В центральной нервной системе активированные клетки микроглии, астроциты, нейроны и эндотелиальные клетки могут вырабатывать цитокины и имеют множество рецепторов, чувствительных к цитокинам [Soltani Khaboushan et al., 2022; Liu et al., 2024], что обуславливает важную роль цитокинов мозга, равно как и цитокинов, продуцируемых периферическими иммунными клетками, как в нормальных физиологических условиях для обеспечения и регулирования функционирования клеток ЦНС, так и при патологических, в том числе воспалительных процессах.

Функциональная активность иммунной системы и иммунокомпетентных клеток (ИКК) также подвержены влиянию со стороны ЦНС. Например, стресс или отрицательные эмоции повышают активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпатoadреналовой системы, что сопровождается повышенным выделением гормонов гипофиза и надпочечников: адренокортикотропного гормона, глюкокортикоидов, пролактина, гормона роста. Эти гормоны напрямую влияют на активность многих иммунных клеток, у которых есть к ним рецепторы [Tausk 2023]. Например, глюкокортикоиды ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов, действуя непосредственно на глюкокортикоидные рецепторы лейкоцитов, и их широко применяют при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний [Jia et al., 2022; Auger et al., 2024].

Таким образом, существует огромный вклад нейроиммунных факторов в формировании агрессивного поведения. Наибольший вклад вносит семейство цитокинов, продуцируемых различными клетками: врожденного и адаптивного иммунитета, клетками микроглии, астроцитами, нейронами и эндотелиальными

клетками. Помимо этого, большое значение в патогенезе агрессии имеют системы нейромедиаторов, гормонов, а также генетические аспекты.

### **1.2.1 Врожденный и адаптивный иммунитет при агрессии**

Врожденные и адаптивные иммунные механизмы работают при инфекции и аутоиммунитете. Инфекции могут вызывать хроническое воспаление, которое повреждает когнитивные функции. У людей было замечено, что предыдущая госпитализация по поводу аутоиммунного заболевания или инфекционного заболевания может увеличить риск серьезного расстройства настроения на 45% и 62% соответственно. Исследования с грызунами показали, что инфекции и системное воспаление у плода в пренатальный или перинатальный период могут вызывать долгосрочные когнитивные нарушения. Такие модели могли бы объяснить, почему ранние инфекции увеличивают риск психоза в молодом возрасте [Pape et al., 2019].

Врожденный иммунитет действует как через неиндуцируемые, так и через индуцируемые механизмы. У организма есть естественные анатомические и физиологические барьеры, которые действуют неспецифически для предотвращения инфекций. Если эти барьеры пересекаются, паттерны распознавания, опосредованные либо растворимыми молекулами, секретируемыми во внеклеточном пространстве, либо рецепторами, экспрессируемыми на поверхности врожденных лейкоцитов, запускают индуцируемые врожденные механизмы. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) не является строго анатомическим барьером врожденной иммунной системы, однако его взаимодействие с клетками врожденного иммунитета (такими как макрофаги, тучные клетки и полиморфноядерные лейкоциты) все чаще рассматривается как фундаментальное в регуляции иммунного состояния ЦНС.

Хотя действие врожденного иммунитета обычно играет полезную роль в защите хозяина, современная литература показывает, что иногда оно оказывает отрицательное влияние. Действительно, при предрасполагающих условиях врожденный иммунитет может способствовать болезням человека,



характеризующимся неконтролируемым усилением воспаления, даже поддерживая нейровоспалительный цикл. Нарушенная регуляция врожденных иммунных клеток и неконтролируемые нейровоспалительные процессы, по-видимому, имеют решающее значение при многих психиатрических заболеваниях [Salam et al., 2018].

Микроглия, которая представляет собой популяцию фагоцитов, находящихся в мозге, может быть активирована для выполнения сложных функций врожденного иммунитета в контексте воспалительных или инфекционных событий. Однако они также могут взаимодействовать с нейронными клетками во время эмбриональной и взрослой жизни, регулируя их активность и, следовательно, количество и качество синаптических связей. Эти события представляют собой основу тонких морфофункциональных изменений мозга, которые могут влиять на развитие психиатрических заболеваний.

Хронический социальный стресс у грызунов способен индуцировать воспаление. Так, повторное социальное поражение у мышей вызывает тревогу, связанную с активацией и распространением воспалительных сигналов между нейронами, микроглией, эндотелием мозга и моноцитами [McKim et al., 2018; Yin et al., 2022]. Активация микроглии, резидентной врожденной иммунной клетки мозга, является критическим медиатором воспалительного ответа на повторное социальное поражение, увеличивая выработку воспалительных хемокинов и цитокинов (CCL2, IL-1 $\beta$ ) [McKim et al., 2018]. Эта активация приводит к привлечению циркулирующих моноцитов в мозг, особенно в областях, связанных со страхом и угрозой. Кроме того, высвобождение IL-1 $\beta$  из этих моноцитов и микроглии после RSD может оказывать обратное воздействие на нейроны или эндотелий через IL-1R1, влияя на когнитивные способности и тревожное поведение [DiSabato et al., 2022; Yin et al., 2022]. В совокупности активация нейронов и микроглии, вызванная повторными социальными поражениями, увеличивает привлечение моноцитов, тревожное поведение и передачу сигналов через зависимые от IL-1 механизмы.

Также изучение врождённого иммунитета при агрессии, свидетельствуют о наличии существенной связи между агрессией и выработкой TNF- $\alpha$

стимулированными липополисахаридом (ЛПС) моноцитами периферической крови у мужчин [Suarez et al., 2002]. Было обнаружено, что у женщин с высокой враждебностью моноциты после ЛПС-стимуляции вырабатывают больше IL-1 $\beta$  и IL-8, чем моноциты периферической крови женщин с низкой враждебностью [Suarez et al., 2004]. Также сообщалось о повышенной цитотоксичности естественных киллеров (NK) у крайне враждебных людей [Miller et al., 1999]. Таким образом, люди с высокими чертами агрессии, как правило, имеют высокие врожденные иммунные реакции, хотя до сих пор неясно, связаны ли они с агрессивным поведением.

Врожденный иммунитет может влиять на прогрессирование ПТСР [Breen et al 2015]. Гены, такие как TNFAIP3, TRAFD1 и PML, участвуют во врожденном иммунном ответе, и их экспрессия быстро индуцируется фактором некроза опухоли (TNF). Белок, кодируемый TNFAIP3, представляет собой фермент, редактирующий убиквитин, который ингибирует активацию ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных В-клеток (NF-kB), а также апоптоз, опосредованный TNF. TRAFD1 представляет собой ген, индуцируемый LPS и IFN, который подавляет активацию NF-kB, опосредованную Toll-подобным рецептором 4. Продукт гена PML, фосфопротеин, который локализуется в ядерных тельцах, где он функционирует как фактор транскрипции и супрессор опухолей, является ключом к активации микроглии и продукции основных воспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RN, CXCL10, CCL12 и TNF $\alpha$  [Doostparast Torshizi et al., 2017].

За последние несколько лет иммунопатогенез стал одной из наиболее убедительных этиопатологических моделей шизофрении и агрессивного поведения, предполагая хроническую иммунную, слабо выраженную воспалительную основу этого расстройства [Howes et al., 2017]. Всё больше данных указывает на то, что адаптивная иммунная система играет важную роль в развитии агрессивного поведения у людей, страдающих шизофренией. Предполагается, что происходят изменения в защитных механизмах организма, в том числе в функциональных фенотипах Т-клеток и В-лимфоцитов [Debnath et al., 2015].

Обнаружено, что у пациентов с шизофренией в острой фазе были повышены соотношения В-лимфоцитов в периферической крови, чем у здоровой популяции. Кроме того, у пациентов были значительно повышены соотношения CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и снижены соотношения CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, чем у здоровой популяции [Zheng et al., 2023]. Было высказано предположение, что соотношение CD4/CD8 может быть маркером состояния острого обострения шизофрении, поскольку результаты метаанализа показали, что соотношение CD4/CD8 значительно увеличено у пациентов в острой фазе шизофрении, в то время как оно значительно снижено после медикаментозного лечения [Miller et al., 2013]. Однако в исследованиях есть различные недостатки, например, некоторые исследования не учитывали помехи, вызванные полом, возрастом, курением и другими факторами. В исследовании после исключения сопутствующих факторов пола, возраста, курения и антипсихотических препаратов соотношение CD4/CD8 у пациентов с острой шизофренией было значительно увеличено [Zheng et al., 2023]. Что также согласуется с макрофагально-Т-лимфоцитарной теорией иммунной гипотезы шизофрении, которая предполагает, что цитокины, продуцируемые хронически активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, являются основными медиаторами шизофрении [Smith, Maes 1995].

### **1.2.2 Роль микроглии как иммунных клеток мозга в механизмах агрессии**

Микроглия – это резидентные макрофаги в мозге, которые поддерживают динамический гомеостаз в ЦНС, равно как и связаны с нейродегенеративным и нейровоспалительным компонентами в патогенезе многих заболеваний [Малиновская и др., 2014; Hansen et al., 2018; Pape et al., 2019; Li et al., 2022; Шестакова и др., 2024]. Микроглия составляет приблизительно 8–12% от общего числа клеток мозга. Они происходят из клеток-предшественников желточного мешка в период раннего эмбрионального развития. В нормальных условиях клетки микроглии поддерживаются независимо путем самопролиферации, в то время как они частично поддерживаются циркулирующими моноцитами в условиях патологии [Sarlus, Heneka, 2017].

Помимо того, что у микроглии как иммунных клеток головного мозга основными функциями являются иммунный надзор, иммунная защита и фагоцитоз, они также обеспечивают трофическую поддержку, обеспечивая восстановление тканей и поддержание гомеостаза в ЦНС [Sarlus, Heneka, 2017; Hansen et al., 2018; Li et al., 2022]. Кроме того, микроглия принимает участие в нейрогенезе, например, в сохранении пула нейронных клеток, в миелинизации аксонов и создании нейронных сетей [Pierre et al., 2017], а также в синаптической обрезке путем удаления ненужных нейронов и синапсов; в поддержке выживания и дифференциации нейронов играя, таким образом важную роль в создании и поддержании нормальных нейронных связей [Eyo and Dailey, 2013]. Микроглия также связана с когнитивными функциями, такими как обучение и память, способствуя формированию синапсов, связанных с обучением, в частности, посредством передачи сигнала нейротрофического фактора мозга (BDNF) [Merighi et al., 2024]. Система BDNF и серотониновая система головного мозга тесно взаимосвязаны и связаны с агрессией. Авторы показали связь между регуляторными экзонами BDNF и агрессией, вызванной страхом, с учётом генетической предрасположенности [Moskaliuk et al., 2023].

На поверхности клеток микроглии экспрессируются многие виды рецепторов распознавания иммунных образов (pattern recognition receptors, PRR), среди них – Toll-подобные рецепторы (TLR), Nod-подобные (NLR) рецепторы, и рецепторы-мусорщики (SR) [Doens, Fernandez et al., 2014]. Данные рецепторы способны идентифицировать молекулярные образцы, ассоциированные с патогенами (PAMP) и молекулы собственного организма, известные как молекулярные образцы, ассоциированные с повреждением (DAMP) [Zindel, Kubes et al., 2020]. У микроглиальных клеток PAMP активируют воспаление в ответ на инфекцию, в то время как DAMP вызывают тип воспалительного ответа, вызванного активацией поверхностных рецепторов при гипоксии, травмах и нейродегенеративных заболеваниях. При взаимодействии микроглиальных рецепторов распознавания образов (PRR) с молекулярными образцами, ассоциированными с повреждением (DAMP), и молекулярными образцами, ассоциированными с патогенами (PAMP),

инициируются сложные внутриклеточные процессы. Они включают активацию киназ и факторов транскрипции, что в итоге приводит к высвобождению молекулярных медиаторов воспаления и других клеточных реакций [Wendimu, Hooks 2022].

Активация микроглии сопровождается изменениями в экспрессии рецепторов на поверхности клеток и высвобождением различных медиаторов. Эти медиаторы могут способствовать либо восстановлению тканей, либо развитию нейротоксического ответа реакции [Fišar et al., 2023]. Для упрощённого представления существуют два основных состояния поляризации активированной микроглии:

- классически активированный фенотип M1, связанный с провоспалительными и нейротоксическими реакциями;
- альтернативно активированный фенотип M2, который в основном опосредует противовоспалительные и нейропротекторные функции (Рис. 1)

Поляризация микроглии осуществляется по запускающим стимулам, экспрессии фенотипических маркеров и секретируемых цитокинов и медиаторов [Wu et al., 2021; Wang et al., 2022, 2023; Darwish et al., 2023].

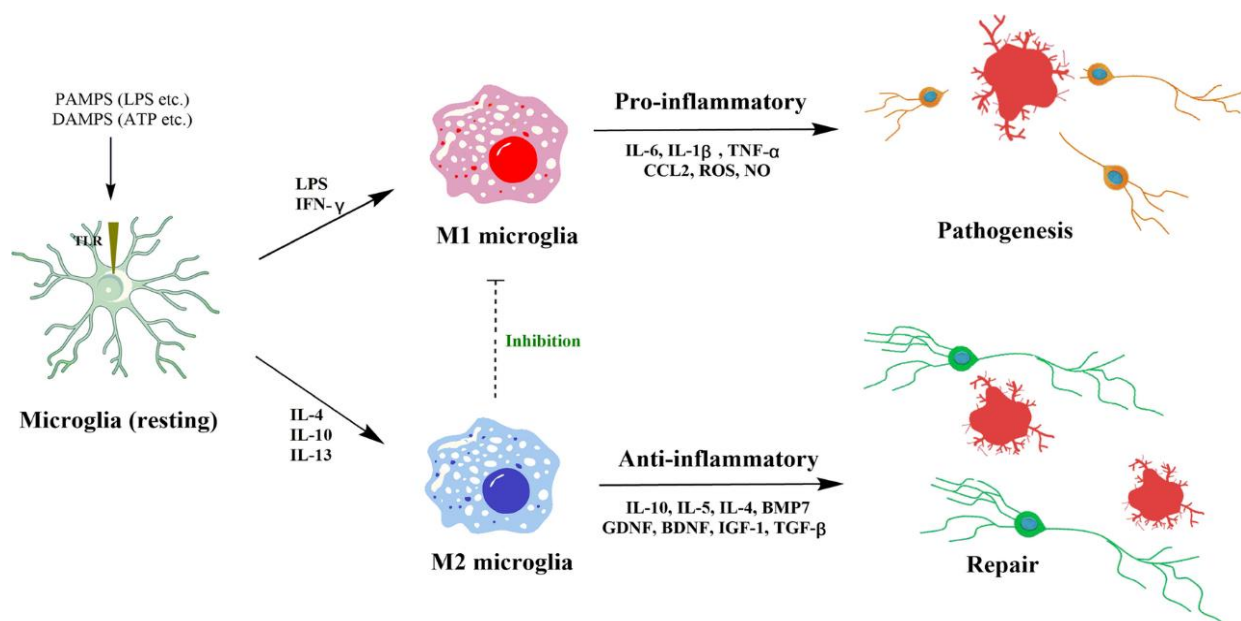


Рис. 1. Микроглиальная поляризация M1/M2 и их регуляторная функция в ЦНС [по Wang et al., 2022].

M1 фенотип микроглии индуцируется *in vitro* интерфероном- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и/или липополисахаридом (ЛПС) грамотрицательных бактерий. ЛПС является лигандом для Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), который связывается с корецепторами для активации различных провоспалительных факторов транскрипции, включая NF $\kappa$ B, AP1, STAT5 и IRF, через содержащий домен TIR адаптер, индуцирующий пути, зависящие от IFN $\beta$  (TRIF) и белка первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88) [Platanitis, Decker 2018; Gouloupoulou et al., 2016; Fišar et al., 2023]. IFN $\gamma$  действует на рецепторы IFN $\gamma$  1 и 2 (IFN $\gamma$ R 1/2) и активирует путь JAK/STAT, который приводит к фосфорилированию и ядерной транслокации STAT1 и других IRF [Ivashkiv et al., 2018]. Факторы транскрипции, активированные микроглией M1 фенотипа, вызывают повышение уровня провоспалительных маркеров клеточной поверхности, таких как МНСII и кластер маркера дифференцировки 86 (CD86) [Chhor et al., 2013]. Клетки M1 микроглии активно участвуют в запуске врождённых иммунных реакций, направленных на борьбу с чужеродными патогенами, и инициируют адаптивный иммунный ответ. Они стимулируют производство различных провоспалительных медиаторов, включая цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и интерлейкины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23), хемокины, такие как CCL12 и CXCL10, а также активные формы кислорода и азота, индуцируемую синтазу оксида азота и циклооксигеназу-2 [Chauhan et al., 2021; de Bartolomeis et al., 2022]. Однако при длительной, хронической активации, наблюдаемой при патологических состояниях, M1 способствует окислительному стрессу, нейровоспалению и нейротоксичности [Lehnardt 2010].

Микроглия, поляризованная в M2 фенотип, может принимать состояние «альтернативно активированной» или «приобретенной дезактивации», выполняя основную функцию иммунного разрешения и восстановление тканей посредством секреции противовоспалительных и нейротрофических факторов [Tang, Le 2016; Song, Suk 2017]. Во время хронического стресса или травм головного мозга, нарушая его гомеостаз, в ЦНС запускаются эндогенные защитные механизмы, способствующие восстановлению тканей; микроглия трансформируется в

защитный фенотип, похожий на M2 (Diaz-Jimenez et al., 2021). Известно, что противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- $\beta$  способны активировать микроглию типа M2 (Jurga et al., 2020). TGF- $\beta$  — многофункциональный цитокин, который играет важную роль в образовании новых кровеносных сосудов, регуляции иммунной системы и восстановлении тканей. Вместе с IL-10 он вызывает состояние приобретённой дезактивации (Tang, Le, 2016).

Фенотипы M2 микроглии делятся на три подтипа: M2a, M2b и M2c, имеющие схожие биохимические функции, но отличающиеся по активирующим стимулам, экспрессии маркеров и механизму действия [Franco et al., 2015].

M2a — это подтип, который обладает противовоспалительными, фагоцитарными и ранозаживляющими свойствами. Его активация происходит при воздействии цитокинов IL-4 или IL-13 [Song, Suk, 2017]. Это приводит к активации пути JAK1/3-STAT6 и повышению регуляции маркеров клеточной поверхности, таких как CD206 (маннозный рецептор), Arg1 (аргиназа-1), YM1 (хитиназоподобный белок), Fizz1 (обнаружен в воспалительной зоне 1) и различных SR [Zhao et al., 2015]. Фенотип M2a участвует в защите от паразитов, образовании коллагена и восстановлении тканей [Chhor et al., 2013].

Микроглия M2b обычно рассматривается как регуляторный подтип воспалительных реакций. [Mosser, Edwards, 2008]. Тем не менее, микроглия M2b имеет отличительную способность привлекать регуляторные Т-клетки и вырабатывать противовоспалительный цитокин IL-10 [Edwards et al., 2006].

Иммуносупрессивный подтип M2c активируется под воздействием глюкокортикоидов, IL-10 и TGF- $\beta$ . Микроглия M2c характеризуется состоянием «приобретённой дезактивации», способствуя регуляции иммунной системы, ремоделированию матрицы и восстановлению тканей. Поляризация микроглии в M2c осуществляется с помощью цитокина IL-10. Цитокин взаимодействует с рецепторами IL-10R1 и IL-10R2, что ведёт к активации пути JAK1/STAT3, в результате повышается регуляция маркера клеточной поверхности CD163,

цитокинов TGF- $\beta$ , а также подавляется выработка провоспалительных цитокинов, связанных с M1 фенотипом [Chhor et al., 2013].

Микроглия способна динамически менять состояния поляризации между фенотипами M1 и M2 [Palasz et al. 2023]. Вместо того, чтобы использовать два отдельных активированных состояния, M1 и M2 представляют собой непрерывный спектр различных фенотипов активации, и различные фенотипические маркеры могут сосуществовать вместе, что предполагает несколько промежуточных фенотипов [Song, Suk 2017]. Достижения в исследованиях по профилированию экспрессии по всему геному дополнительно прояснили биологическую сложность реакции поляризации микроглии, в которой смешанные фенотипы очевидны с одновременной экспрессией маркеров M1 и M2, особенно в моделях старения и ряда заболеваний [Grabert et al., 2016]. Например, наличие смешанного переходного фенотипа, известного как Mtran, было продемонстрировано в модели черепно-мозговой травмы, в которой значительная часть TGF- $\beta$  (маркер M2 микроглии) также коэкспрессировала маркер M1 – D16/32 [Kumar et al., 2016]. Промежуточное состояние поляризации, называемое «M1  $\frac{1}{2}$ », также продемонстрировано в мышинной модели дегенерации сетчатки rd1 [Zhou et al., 2017].

Атипичное фенотипическое состояние M2 микроглии – M2d, индуцируемое путем преобразования фенотипа M1 в проангиогенное/противовоспалительное активированное фенотипическое состояние M2, и это фенотипическое переключение опосредовано коактивацией с лигандами TLR и аденозиновым рецептором A2A (A2AR) [Ferrante et al., 2013]. Фенотип поляризации M2d изучается в первую очередь в макрофагах, связанных с опухолью, и его значение в микроглии неясно.

Следует отметить, что одним из механизмов активации микроглии с модуляцией нейровоспаления является изменение пропускной способности ионных каналов, с регуляцией микроглиальной поляризации, хемотаксиса, фагоцитоза, продукции активных форм кислорода и высвобождения цитокинов [Izquierdo et al., 2019]. В частности, канал Kv1.3 участвует в механизмах нейровоспаления и вовлечен в патогенез ряда психических/неврологических



заболеваний [Butovsky, Weiner, 2018; Luo et al., 2021]. Системное воспаление, вызванное ЛПС, сопровождается увеличением микроглии Kv1.3 в мозге [Fordyce et al., 2005]. Отток  $K^+$  через микроглиальный канал Kv1.3 поддерживает отрицательный мембранный потенциал, что усиливает последующий приток  $Ca^{2+}$  и активирует микроглию [Nguyen et al., 2020]. Наоборот, когда канал Kv1.3 ингибируется, секреция провоспалительных цитокинов, индуцированная ЛПС, снижается, а изменения в синаптической пластичности восстанавливаются, что позволяет предположить, что ЛПС частично запускает воспалительную реакцию через каналы Kv1.3 [di Lucente et al., 2018; Nguyen et al., 2017]. Исследования *in vitro* показали, что экспрессия потенциалзависимого калиевого канала Kv1.3 преимущественно увеличивается в ЛПС-дифференцированной M1-подобной, но не в IL-4-дифференцированной M2-подобной микроглии [Nguyen et al., 2017].

Дисфункция микроглиальных клеток вовлечена в механизмы психических/неврологических заболеваний, сопровождаемых агрессией. Так как микроглия способна экспрессировать рецепторы для многих нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, способных влиять на поведение (глутамат, аденозинтрифосфат (АТФ), ГАМК, дофамин, норадреналин, серотонин и эндоканнабиноиды) [Beardsley et al., 2014], а активация этих рецепторов может регулировать высвобождение ряда эффекторов микроглии, таких как IL-1 $\beta$ , нейротрофический фактор мозга (BDNF) и оксид азота. Сообщается, что стимулирование нейрогенеза и синаптогенеза путем секреции нейротрофических факторов является нормальной функцией микроглии [Perez-Rodríguez et al., 2021]. Известно, что BDNF, вырабатываемый микроглией и усиливающий синаптогенез, связанны с обучением, в образцах плазмы пациентов с агрессивным поведением, в частности шизофренией, оказался ниже контрольных значений [Nieto et al. 2021]. Существует большое количество доказательств, указывающих на гипofункцию рецепторов N-метил-D-аспартата глутамата и последующее повышенное высвобождение глутамата в этиологии шизофрении с агрессивным компонентом [Mei et al., 2018]. Похоже, что активация микроглии и повышение уровня провоспалительных цитокинов при шизофрении происходят до появления

психотических симптомов, что позволяет предположить, что воспалительный статус может предсказывать последующее появление психотических симптомов [Bloomfield et al., 2016]. Предполагается также, что глутамат взаимодействует с микроглияльными клетками, стимулируя избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, нейровоспаление, дендритный апоптоз и чрезмерное синаптическое сокращение при психозе [Zhang et al., 2020; Parellada et al., 2021; Hu et al., 2022]. При этом повышенная активация микроглии и нейровоспаление положительно коррелируют с тяжестью психического заболевания; кроме того, они также были зарегистрированы у людей с очень высоким риском развития психоза.

Следовательно, микроглия представляет собой иммунные клетки мозга, выполняя очень важную роль как в обеспечении нормального функционирования ЦНС, так и вовлечена в патогенез ее патологических состояний, в том числе сопровождаемых агрессией.

### **1.2.3 Роль цитокинов в механизмах агрессии**

**IL-1  $\beta$**  — провоспалительный цитокин, который впервые был определён как эндогенный пироген из-за его способности влиять на центр терморегуляции в гипоталамусе. Указанный цитокин продуцируется большинством клеток иммунной системы, а также ЦНС, включая нейроны и глиальные клетки. Являясь одним из ключевых цитокинов IL-1 $\beta$ , влияет как на свой собственный синтез, так и на продукцию ряда других цитокинов.

IL-1 $\beta$  является одним из основных посредников в перекрестных взаимодействиях между иммунной и нервной системами, как в нормальных физиологических условиях, поддерживая нейроиммунный динамический гомеостаз, так и при патологии. В частности, при психических расстройствах повышается индуцированная стрессом скорость экспрессии гена IL-1 $\beta$  и регистрируются более высокая продукция IL-1 $\beta$  [Kovacs et al., 2016]. Он индуцирует синтез простагландинов, активацию нейтрофилов, Т- и В-клеток и выработку антител, а также способствует пролиферации фибробластов и выработке

коллагена. Следует помнить о его синергизме с IL-12, который индуцирует синтез IFN- $\gamma$  клетками Th1 после стимуляции клеток IL-12 [Tominaga et al., 2000].

Интересно, что фармакологические или генетические изменения рецепторов IL-1 в дорсальном ядре шва последовательно усиливали агрессивное поведение у мышей [Takahashi et al., 2022]. Наконец, введение ЛПС у крыс, отобранных по признаку «агрессивность», вызывали повышения уровня IL-1 $\beta$  в лобной коре, но снижение в гиппокампе по сравнению с контрольной группой животных [Alperina et al. 2019, 2021]. Известно, что IL-1 $\beta$  повышает метаболизм норадреналина и серотонина (5-HT) [Anisman et al., 2008], увеличивает выработку кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) гипоталамусом и, таким образом, активирует ось стресса ГГНО [Angeli et al., 1999]. IL-1  $\beta$  активирует также сигнальный путь NF- $\kappa$ B [Osborn et al., 1989], который, как известно, вовлечен в индукцию воспаления и модулирует синаптическую пластичность [Boersma et al., 2011]. Так, показана активация NF- $\kappa$ B и повышенный уровень TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в ткани головного мозга пациентов с шизофренией [Murphy et al., 2021].

Известно, что при агрессии также повышается уровень продукции IL-1 $\beta$  периферическими иммунными клетками [Idova et al., 2015]. Интересно, что при ожидании агрессивного столкновения также повышается уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, в том числе IL-1 $\beta$ . Так, у регбистов за два часа до матча, когда чувство спортивной злости особенно сильное, в крови повышается уровень IL-1 $\beta$  по сравнению с обычными показателями [Pesce et al., 2013]. При этом установлена прямая зависимость между уровнем IL-1 $\beta$  за два часа до игры и степенью спортивной злости. То есть как переживание агрессивного опыта, так и ожидание агрессивного события вызывают повышение центрального и периферического уровней провоспалительных цитокинов, причиной повышенной продукции которых, по всей видимости, является активация симпатической нервной системы с повышенной продукцией моноцитами провоспалительных цитокинов [Takahashi et al., 2021].

**IL-2.** IL-2 является одним из плеiotропных цитокинов, широко представленных в различных областях мозга, включая гипоталамус, гиппокамп,

область перегородки, кору и полосатое тело [Bhatt et al. 2008] и синтезируется централизованно [Varabanova et al., 2008]. Было показано, что, в дополнение к своим множественным иммунорегуляторным функциям и биологическим свойствам, связанным с Т-клетками, IL-2 влияет на нейроэндокринные функции [Hassanain et al. 2003], усиливает гипоталамический норадреналин, ингибирует высвобождение дофамина *in vivo* в прилежащем ядре, и стимулируют высвобождение аргинин-вазопрессина и КРФ из гипоталамуса и миндалевидного тела [Zalcman, Siegel 2006]. Более того, в мезэнцефальных культурах после обработки IL-2 наблюдалось увеличение высвобождения дофамина, вызванное NMDA и каином [Pouget et al., 2022]

Микроинъекции IL-2 в медиальный гипоталамус подавляют защитную ярость, и это подавление опосредуется через рецепторы ГАМК(A), тогда как микроинъекции IL-2 в PAG потенцируют защитную ярость, при этом эти эффекты опосредуются через рецепторы NK-1 [Zalcman, Siegel, 2006].

**IL-4.** IL-4 представляет собой плеiotропный цитокин, играющий решающую роль в сдерживании воспалительных реакций в ЦНС и на периферии. IL-4 связывается с рецепторами IL-4 на микроглии/макрофаге (Mi/Мф) и индуцирует реакции Mi/Мф путем активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции 6 (STAT6) и рецептора, активируемого пролифератором пероксисом [Cai et al., 2018, 2019]. Помимо этого, IL-4 запускает экспрессию Arg1 и PPAR $\gamma$  в Mi/Мф и смещает реакции микроглии на фенотипы разрешения воспаления и нейропротекторы в таламус. Увеличение количества микроглии Arg1<sup>+</sup> в гиппокампе путём усиления передачи сигналов IL-4 восстанавливало нейрогенез в гиппокампе и устойчивость к стрессовому воздействию. Было обнаружено, что нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) необходим для пронеурогенных эффектов микроглии, управляемой IL-4. В совокупности результаты свидетельствуют о том, что управляемая IL-4 микроглия в гиппокампе запускает BDNF-зависимый нейрогенез в ответ на хронический стресс, часто сопровождаемый агрессивным поведением [Zhang, et al., 2021]. Некоторые исследования показали повышенные уровни IL-4 и противовоспалительного

цитокина IL-10 у пациентов с ПТСР, что указывает на то, что ПТСР характеризуется не только провоспалительной реакцией [Renner et al., 2022a; Renner et al., 2022b].

**IL-6.** Интерлейкин-6 (IL-6) — это цитокин, который способен оказывать как противовоспалительное, так и провоспалительное действие, в зависимости от того, в каком состоянии находятся рецептор IL-6 и преобразователь сигнала гликопротеина 130: связанном с мембраной или растворённом. Как и IL-1 $\beta$ , IL-6 вырабатывается в клетках многих типов. IL-6 выполняет ряд важных функций являясь фактором дифференцировки В-клеток и Т-клеток, участвуя в продукции белков острой фазы в печени, способствуя ангиогенезу, метаболизму костей и росту нейронов [Hodes et al., 2016]. Также обнаружено повышение биомаркера периферического воспаления, IL-6 и СРБ у людей с экстернализацией и интернализацией поведения [Mitchell, Goldstein, 2014; Belem da Silva et al., 2017; Pham et al., 2022].

Результаты исследований, посвящённых агрессии, показывают, что у людей с большим депрессивным расстройством (БДР) уровень циркулирующего IL-6 повышен [Hodes et al., 2015 ; Kiraly et al., 2017]. Это позволяет предположить, что повышенный уровень циркулирующего IL-6 может быть важным показателем депрессивноподобного поведения.

**IL-10** является основным цитокином, участвующим в подавлении воспалительных реакций. IL-10 способен подавлять выработку провоспалительных цитокинов [Kenis et al., 2002]. IL-10 также контролирует нейрогенез [Perez-Asensio et al., 2013]; способствует образованию синапсов и, следовательно, обучению и формированию памяти у мышей [Worthen et al., 2020]. Диапазон клеток, способных продуцировать IL-10, довольно широк и включает В-клетки, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и эозинофилы [Lobo-Silva et al., 2017], а также астроциты и микроглию [Патлай и др. 2020].

У мышей с дефицитом IL-10 наблюдалась более выраженная депрессия, подобна беспомощности, в тестах с принудительным плаванием, что корректируется путем инъекции IL-10. И наоборот, мыши со сверхэкспрессией IL-10 снижают уровень депрессии и повышают агрессивное поведение [Mesquita et al.,

2008]. Существующие данные показывают, что IL-10 отрицательно регулирует ось ГГНО как у мышей, так и у людей.

**IL-13 и TGF- $\beta$**  способствует альтернативному состоянию активации M1 микроглии, как уже указывалось в предыдущем разделе.

**IFN- $\gamma$ .** Механизмы, лежащие в основе активности IFN- $\gamma$  при аффективно-подобных расстройствах поведения, находятся в центре внимания многих исследований. IFN- $\gamma$  в головном мозге регулирует экспрессию и/или метаболизм таких гормонов как адренокортикотропный гормон (АКТГ), гормон роста и пролактин, последний также является центральным регулятором метаболизма липидов [Reyes-Vazquez et al., 2012], мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [Abd-El-Basset et al., 2020, 2021] и нейротрансмиттеры, такие как серотонин [Janach GMS et al., 2022; Döhne et al., 2022] и норадреналин. В соответствии с этими данными, у мышей с дефицитом IFN- $\gamma$  наблюдается ослабление гормональной и дофаминергической реакции при хроническом стрессе [Hauley et al., 2015]. IFN- $\gamma$  также может контролировать локальные метаболические пути, так как путь метаболизма индоламин-2,3-диоксигеназы-1 (IDO1) у мышей со сверхэкспрессией IFN- $\gamma$  повышен [Momtazmanesh et al., 2019]. Сверхактивный IDO1 нарушает регуляцию метаболизма L-триптофана, способствуя выработке кинуренина и его нейротоксичных метаболитов 3-гидроксикинуренин и хинолиновой кислоты, тем самым снижая биодоступность L-триптофана для производства серотонина. В целом нейропротекторные и/или нейромодулирующие эффекты, опосредованные IFN- $\gamma$ , сильно влияют на поведение: мыши со сверхэкспрессией IFN- $\gamma$  проявляют ангедоническое и депрессивноподобное поведение [Momtazmanesh et al., 2019], а животные с недостатком IFN- $\gamma$  проявляют повышенную тревожность и агрессивное поведение [Hauley et al., 2015]. Важное место этого цитокина в социальном взаимодействии у разных биологических видов дополнительно подтверждается тем фактом, что в определенных социальных контекстах усиливаются управляемые IFN- $\gamma$  генные сигнатуры, а мыши, у которых отсутствует продукция IFN- $\gamma$ , проявляют социальный дефицит в группах [Clark et al., 2022]. В последнем случае прямая цереброспинальная инъекция IFN- $\gamma$  или репопуляция мозговых оболочек

IFN- $\gamma$ -продуцирующими Т-клетками возвращали социальное взаимодействие животных к норме за счет усиления секреции тормозного нейромедиатора  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и предотвращения повышенной возбудимости в префронтальной коре [Clark et al., 2022]. Связь между IFN- $\gamma$  и поведением, показанная у мышей, также прослеживается у людей и, по-видимому, особенно важна в контексте агрессии.

**TNF- $\alpha$**  (фактор некроза опухоли альфа). Экспериментальные данные, полученные как на грызунах, так и в клинических исследованиях, указывают на участие TNF- $\alpha$  в расстройствах, связанных со стрессом, таких как ПТСР [Liu et al., 2024; Bommaraju et al., 2024; Lauten et al., 2024]. Кроме того, TNF- $\alpha$  влияет на обучение и память, а также на работу мозга. Вероятно, он связан с поведением, которое вызывает страх. [Zolfaghari et al., 2021; Qing et al., 2022].

Показано, что введение TNF- $\alpha$  в дорсальный гиппокамп блокирует извлечение и реконсолидацию контекстуальных воспоминаний о страхе, а увеличение TNF- $\alpha$  при воспалении связано с функциональной модификацией возбуждающих синапсов гиппокампа [Takahashi et al., 2021]. Кроме того показано, что системная блокада TNF- $\alpha$  ослабляет тревожность и депрессивно-подобное поведение у мышей [Alshammari et al., 2020], а также уменьшает тревожно-подобное поведение в доклинической модели ПТСР [Bommaraju et al., 2024]. Также известно, что передача сигналов TNF- $\alpha$  играет роль в развитии парадигмы усиленного обучения страху [Parekh et al., 2023].

#### **1.2.4 Нейромедиаторные системы в патогенезе агрессии**

Установлено, что изменение активности основных нейромедиаторных систем играют важную роль в патогенезе агрессии, включая формирование агрессивного поведения [Fritz et al., 2023].

**Дофамин** – это нейромедиатор, являясь химическим фактором внутреннего подкрепления придающий стимулам особую значимость, генерирующий валентность восприятия и тем самым стимулирующий мотивацию к действию и избеганию негативных последствий. Дофаминергические рецепторы относятся к семейству GPCR. За счет белка  $G_s$  и  $G_i$  подразделяют 2 семейства: D1-подобных и

D2—подобных рецептора. В первую группу входят D1- и D5-рецепторы, а во вторую — D2-, D3- и D4-рецепторы [Альперина и др. 2006].

Исследования показали, что патологическая агрессия у самцов-мышей связана с механизмом, опосредованным D2-рецептором в боковой части перегородки. В то же время самоуправление агрессией и агрессивное поведение контролируются нейронами вентрального полосатого тела (NAc) с D1-рецептором через транскрипционный фактор  $\Delta$ FosB [Aleyasin et al., 2018; Golden et al., 2019; Mahadevia et al., 2021]. Также было обнаружено, что у высокоагрессивных грызунов уровень рецепторов D1- значительно снижен в лобной коре, с низкими концентрациями дофамина — в префронтальной коре и гиппокампе [Patki et al., 2015; Felipe et al., 2021]. Эти результаты были подтверждены масштабным исследованием экспрессии Slc-генов, выявившим изменения с повторяющимися победоносными агрессивными столкновениями у мышей [Smagin et al., 2021]. В этом исследовании гены Slc, связанные среди прочего с переносчиком дофамина, были значительно снижены в вентральной покрышке (VTA), и в NAc, с паттернами повышенной регуляции в префронтальной коре. Введение блокатора переноса дофамина (метилфенидата) способствует взаимодействию между особями и снижению агрессии у мышей [Zoratto et al., 2019].

В организме деградация важных нейромедиаторов – дофамина и серотонина контролируется двумя ключевыми ферментами: моноаминоксидазой А (МАОА) и катехол-О-метилтрансферазой (COMT) [Kolla et al., 2020]. Исследования выявили, что данные ферменты обладают различными генетическими вариантами, которые могут оказывать влияние на антисоциальное поведение и склонность к агрессии [Iofrida et al., 2014]. В частности, в регуляторной области гена МАОА обнаружены уникальные последовательности – тандемные повторы с переменным числом (uVNTRs). Среди них особенно интересен вариант с двумя повторами (2R, известный как МАОА-low), который характеризуется более низкой эффективностью работы по сравнению с вариантами, содержащими три или четыре повтора (3R и 4R, или МАОА-high) [Kolla et al., 2020]. Механизм действия этих ферментов различается: МАОА отвечает за разрушение как серотонина, так и



дофамина, тогда как COMT регулирует концентрацию дофамина во внеклеточном пространстве, преобразуя его в 3-метокситирамин (3-МТ), который впоследствии превращается в гомованиловую кислоту под действием МАОА. Примечательно, что наиболее часто встречающийся генетический вариант COMT – Val108/158Met – характеризуется заменой аминокислоты метионина на валин, что значительно (в 2-4 раза) повышает активность данного фермента [Qayyum et al., 2015].

Масштабные исследования показали, что влияние uVNTRs-вариантов гена МАОА на антисоциальное поведение и патологическую агрессию оказалось незначительным [Ficks, Waldman, 2014]. В исследовании на мышах используя генетическую модификацию экспрессии длинной не кодирующей РНК, регулирующей МАОА в гиппокампе, привела к снижению фермента и обострению импульсивной агрессии. Аналогичные результаты были получены при фармакологическом ингибировании МАОА на разных этапах развития мышей [Yu et al., 2014]. За последние несколько лет исследования показали, что патофизиология агрессивного поведения может выходить за рамки дофаминовой гипотезы и включать другие молекулярные мишени, такие как глутаматергические, холинергические и рецепторы ГАМК [Kishimoto et al., 2019].

**Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-НТ)** играет важную роль в высших когнитивных функциях, а также в настроении и считается одним из важных нейромедиаторов, способствующим агрессии [Макушкина и др. 2020; da Cunha-Bang et al., 2023; Rivalan et al., 2024].

Существует гипотеза о так называемом “дефиците серотонина” [Linnoila et al., 1983], в исследовании на людях измеряли содержание 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НІАА), метаболита серотонина, было показано значительное снижение данного метаболита в спинномозговой жидкости у преступников. Несмотря на это, обширный метаанализ исследований, в которых приняли участие более 6500 человек, продемонстрировал незначительно значимый эффект [Duke et al., 2013]. Несмотря на это в современной нейробиологической гипотезе агрессии продолжают указывать на серотонинергическую роль. Известно, что ЦНС обладает собственным ферментом для синтеза серотонина

(триптофангидроксилаза-2 (Tph-2). Продemonстрировано, что частичный или полный нокдаун Tph-2 приводил к усилению агрессивного поведения у грызунов [Kulikov 2012, 2016; Kästner et al., 2019; Meng et al., 2022; Svirin et al., 2022; Gorlova et al., 2020] и может быть связана с уменьшением 5-HT<sub>1A</sub> [Peeters et al., 2019]. С другой стороны, у высокоагрессивных мышей дикого происхождения были более высокие уровни мРНК Tph-2, чем у других лабораторных животных [Takahashi et al., 2014]. Существуют функциональные полиморфизмы Tph2 G-703 / T (G / G вместо G / T и TT) и могут быть связаны с чертами, связанными с гневом, уменьшением объема, а также изменение синтеза серотонина орбитофронтальной коры у агрессивных субъектов [Booij et al., 2012].

Исследования механизмов агрессии на уровне нейронных рецепторов показали, что серотониновая система играет важную роль в регуляции агрессивного поведения. При увеличении активности серотониновых рецепторов 1а типа (5-HT<sub>1A</sub>), как через генетические модификации у взрослых мышей, так и при их фармакологической активации, наблюдается резкое усиление агрессии. [Harter et al., 2024]. Примечательно, что блокирование этих рецепторов с помощью антагониста 8-ОН-DРАТ эффективно подавляет агрессию, вызванную социальной изоляцией животных [Tan et al., 2020]. Особенно интересно, что активация 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов в гипоталамусе вызывает различные поведенческие реакции в зависимости от пола: самки хомяков становятся агрессивнее, тогда как самцы, напротив, проявляют меньшую агрессивность [Terranova et al., 2022]. Противоречивые результаты были получены при введении агониста 5-HT<sub>1A</sub> в орбитофронтальную кору, где вещество проявляло подавляющую агрессию свойства [Stein et al., 2013]. Рецепторы 5-HT<sub>2C</sub> также оказались вовлечены в регуляцию агрессии: их блокада снижает агрессивное поведение, вызванное социальной изоляцией у лабораторных животных [Yu et al., 2018].

**Глутаматная система** представлена двумя основными типами рецепторов: ионотропными и метаботропными. Среди ионотропных наиболее значимы AMPA ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и NMDA (глутамат-N-метил-D-аспартата) рецепторы [Nordman et al., 2022]. Исследования

показали, что AMPA-рецепторы напрямую связаны с агрессивным поведением: мыши с генетически модифицированными или функционально ослабленными AMPA-рецепторами проявляли сниженную агрессивность [Araki et al., 2014]. У агрессивных особей наиболее высокий уровень AMPA-рецептора зарегистрированы в миндалевидном теле и префронтальной коре [Mao et al., 2022].

NMDA-рецепторы в агрессивном поведении демонстрируют более сложную картину и дают двухфазный ответ: их блокада кетаминотом в высоких дозах снижает агрессию, а в низких – усиливает её у юных особей мышей [Shin et al., 2019].

При этом селективное блокирование NMDA-рецепторов в префронтальной коре эффективно уменьшает агрессию у мышей с дефицитом MAOA [Nguyen et al., 2023; Frau et al., 2022]. Модификация отдельных субъединиц NMDA-рецепторов, таких как GluN1 и GluN2b, также влияет на агрессивное поведение: мыши с нокаутом GluN1 проявляют сниженную агрессивность, а изменение экспрессии GluN2b в латеральной миндалине связано с агрессией у социально изолированных грызунов [Bacq et al., 2020].

**γ-аминомасляная кислота (ГАМК)** является тормозным нейротрансмиттером в центральной нервной системе и связывается с двумя классами рецепторов: ГАМК-А – рецептором, управляемым лигандом ионным каналом, и ГАМК-В – метаботропным рецептором, связанным с G-белком [Kim et al., 2021; Shaye et al., 2021]. Оба рецептора играют важную роль в развитии агрессии. Известно, что алкоголь опосредует некоторые из своих эффектов на ЦНС через ГАМК-ергические рецепторы [Narvaes et al., 2014].

Недавний систематический анализ связал 40% снижение ГАМК в АСС (передней поясной извилиной коры) вместе с 20-кратным увеличением ГАМК-деградации фермента Abat у мышей с выраженной патологической агрессией [Jager et al., 2020]. Фармакологический подход с микроинфузией агониста рецепторов ГАМК А мусцимола в АСС продемонстрировал увеличение гиперагрессивности у мышей [Chaïbi et al., 2021]. В подходе к глобальной генетической модификации с использованием мышей с точечной мутацией определили, что рецепторы ГАМК-А, содержащие субъединицу  $\alpha 2$ , опосредуют агрессию [Newman et al., 2015].

### 1.2.5 Нейроэндокринные механизмы в патогенезе агрессии

Хронический стресс оказывает серьёзное влияние на ГГНО и тесно связан с проявлением агрессивного поведения. Одним из ключевых последствий хронического стресса для ГГНО является нарушение регуляции кортизола — основного глюкокортикоидного гормона, выделяемого во время стресса. Кортизол играет важнейшую роль в регулировании различных физиологических процессов, включая иммунную функцию, метаболизм и когнитивные способности. Однако в условиях хронического стресса уровень кортизола может нарушаться, что приводит либо к гиперсекреции, либо к ослаблению реакции на кортизол. В обоих случаях приводит к развитию агрессивного поведения.

Гиперактивация ГГНО, приводящая к повышению уровня кортизола, связана с повышенной агрессивностью. Предполагается, что хронически повышенный уровень кортизола в крови снижает чувствительность гипоталамуса к кортизолу, тем самым препятствуя его механизму отрицательной обратной связи [Gjerstad et al., 2018]. Ослабленный гипоталамус теряет способность координировать поступающую информацию от лимбической системы, ретикулярных зон, таламуса, миндалевидного тела и гиппокампа [Calderon et al., 2016]. Эта потеря контроля создает преувеличенные нейрохимические, эмоциональные и физические реакции в симпатической нервной системе, которые еще больше нарушают регуляцию ГГНО, приводя к изменениям в поведении, таким как агрессия [Herman et al., 2016]. Было показано, что повышенный уровень кортизола оказывает прямое влияние на области мозга, участвующие в регуляции эмоций, такие как миндалина и префронтальная кора [Veer et al., 2012]. Миндалевидное тело играет важнейшую роль в обработке и формировании эмоциональных реакций, в том числе страха и агрессии. Повышенный уровень кортизола может усиливать реакцию миндалевидного тела на сигналы об угрозе, что приводит к усилению эмоциональных реакций и склонности к агрессивному поведению [Nakamata et al., 2017]. В то же время хроническое повышение уровня кортизола, вызванное стрессом, может ухудшать исполнительные функции префронтальной коры, которые важны для регулирования импульсивного и агрессивного поведения. Такое

нарушение контроля со стороны префронтальной коры головного мозга может способствовать проявлению агрессивных наклонностей.

С другой стороны, хронический стресс также может привести к нарушению регуляции ГГНО, характеризующемуся притуплением реакции кортизола, часто называемой гипокортизолизмом. Гипокортицизм наблюдался у лиц с хроническим стрессом в анамнезе, таких как жертвы жестокого обращения в детстве или лица с ПТСР [Siever, 2008]. Считается, что эта дисрегуляция является результатом длительного воздействия гормонов стресса, что приводит к снижению регуляции ГГНО. Интересно, что ослабление реакции на кортизол также связано с повышенной агрессией. Точные механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, до конца не изучены, но считается, что изменения в системе реагирования на стресс могут приводить к компенсаторным механизмам, таким как повышенная активация симпатической нервной системы и изменения в других нейрохимических системах, которые могут способствовать проявлению агрессии.

Рецепторы глюкокортикоидов повсеместно распространены в головном мозге (как в глиальных клетках, так и в нейронах) и в периферических тканях и бывают двух типов: минералокортикоидные (тип I) и глюкокортикоидные (тип II) [Nicolaidis et al., 2020]. Рецепторы I типа в высокой степени экспрессируются в лимбических областях, таких как энторинальная кора и гиппокамп, которые участвуют в формировании и улучшении памяти, в то время как рецепторы II типа обнаруживаются в лимбических областях (миндалевидном теле, гиппокампе и гипоталамусе) и в коре головного мозга, особенно в префронтальной коре [Viho et al., 2019]. При длительном стрессе, при котором уровни глюкокортикоидов высоки, их повышенная активность может привести к атрофии гиппокампа из-за вмешательства в структуры мозга и химические процессы, которые участвуют в формировании и восстановлении памяти. Результаты *in vivo* и *in vitro* показали, что глюкокортикоиды имеют тенденцию ингибировать/снижать нейрогенез гиппокампа посредством активации обоих типов рецепторов [Anacker et al., 2013]. Однако некоторые исследования на грызунах показывают, что предсказуемый хронический умеренный стресс, такой как повседневный стресс,

увеличивает нейрогенез во взрослом возрасте в зубчатой извилине гиппокампа и улучшает настроение и когнитивные функции [Kirby et al. 2013; Surget, Belzung 2021]. Хроническое воздействие глюкокортикоидов преимущественно активирует рецепторы II типа и вызывает гибель нейронов и ослабление нейрогенеза [Lupien et al., 1998]. Исследователи обнаружили, что у пациентов с синдромом Кушинга (заболеванием, при котором наблюдается аномально высокий уровень гормона кортизола) наблюдалось уменьшение объёма гиппокампа, сопровождавшееся серьёзными нарушениями памяти. Повреждение гиппокампа нарушает нормальный тормозной контроль над ГГНО, что приводит к избыточной секреции кортикотропин-рилизинг-фактора и, в итоге, к повышению уровня глюкокортикоидов, усугубляя атрофию гиппокампа [Resmini et al. 2012]. Изменения в структуре и функциях гиппокампа связаны с несколькими психическими расстройствами и поведенческими аномалиями, в том числе с агрессией. Многочисленные исследования продемонстрировали отрицательную корреляцию между объёмом гиппокампа и агрессивным поведением. Было обнаружено, что у людей с меньшим объёмом гиппокампа уровень агрессии выше, чем у людей с большим объёмом гиппокампа [Mbiydzennyu, Qulu 2024].

ГГНО играет важную роль в контроле воспаления, то есть врождённого иммунитета, посредством кортизола [Sapolsky et al., 1987]. Действительно, глюкокортикоиды являются мощными противовоспалительными средствами и действуют, вызывая апоптоз моноцитов, макрофагов и Т-клеток [Amsterdam et al., 2002] и подавляя путь NF-κB [De Bosscher et al., 2003]. Контроль над воспалением происходит в нормальном состоянии, тогда как может возникнуть дисбаланс, приводящих к усилению воспаления, связанному с ГГНО [Miller et al., 2002]. Этот процесс получил название «глюкокортикоидная резистентность», при которой иммунные клетки становятся менее чувствительными к воздействию глюкокортикоидов. При развитии резистентности к глюкокортикоидам реакции «бей или беги» на социальную угрозу изменяются и приводят к усилению воспаления, особенно если реакции возникают часто. Таким образом, резистентность к глюкокортикоидам, вызванная хроническим стрессом, может

приводить к снижению противовоспалительного и разрешающего действия глюкокортикоидов и к затяжному воспалительному процессу [Cohen et al., 2012]. Разные авторы считают, что эти механизмы могут влиять на психическое и физическое здоровье [Marques et al., 2009; McEwen, 2008]. Например, у людей с БДР суточные колебания уровня кортизола более плавные, чем у людей без БДР, и чувствительность к глюкокортикоидам может отчасти объяснять более высокие общие концентрации кортизола [Anacker et al., 2011; Jarcho et al., 2013].

Кортизол оказывает значительное влияние на адаптивный иммунный ответ. Кортизол способен поляризовать наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки в сторону Т-хелперов Th2. Такая поляризация делает человека более восприимчивым к инфекционным и аутоиммунным заболеваниям [Elenkov et al., 2002]. В этом контексте важно упомянуть Палумбо и др. [Palumbo et al., 2010], которые показали, что мыши линии BALB/c менее устойчивы к стрессу, чем мыши линии C57BL/6, что коррелирует с дифференциальной регуляцией баланса цитокинов Th1/Th2. На самом деле стресс вызывает реакцию Th1 у мышей линии C57BL/6 с повышением выработки интерферона, который может защищать от нейродегенеративных процессов. В то же время у мышей BALB/c повышение уровня цитокинов Th2 и снижение уровня интерферона коррелируют с ухудшением памяти при хроническом умеренном стрессе. Таким образом, может случиться так, что в состоянии резистентности к глюкокортикоидам кортизол поляризует иммунные функции в сторону реакции Th2 [Elenkov et al., 2002].

### 1.3 Нейроанатомия агрессии

Анализируя многочисленные исследования, посвящённые нейроанатомии агрессии, можно выделить несколько структур мозга, тесно связанных с формированием агрессивного поведения. Таковыми структурами являются: гипоталамус, гиппокамп, стриатум, фронтальная кора и миндалина.

**Кора головного мозга.** Большинство нейробиологических исследований, касающихся поведения и принятия решений, начинают с коры головного мозга. Существует связь между агрессией и структурами коры головного мозга. В

частности, специалисты тщательно изучили и проанализировали структурные и функциональные изменения в префронтальной и медиально-височной областях коры [Bertsch et al., 2020]. Например, контроль над агрессией связан с работой передней части поясной извилины коры. Было обнаружено, что изменения объема и активности нейронов коррелируют с социальным поведением и агрессией как у людей [Alegria et al., 2016], так и в экспериментальных моделях [van Heukelum et al., 2021]. Кроме того, в исследованиях, где применялся хемогенетический подход для активации нейронов передней части поясной извилины, было продемонстрировано почти полное подавление патологической агрессии у мышей [van Heukelum et al., 2021].

В процессе избирательной агрессии участвуют ещё две части префронтальной коры головного мозга (PFC): вентромедиальная и вентролатеральная [Chester et al., 2018, 2019]. Выяснилось, что уменьшение объема серого вещества в вентромедиальной PFC может быть причиной повышенной агрессии. А усиленная активация вентролатеральной PFC, вероятно, связана с ростом ответной агрессии. Участие этих областей префронтальной коры в цепях эскалации агрессии было отмечено также у грызунов [Miczek et al., 2015; Takahashi et al., 2014]. Стимуляция определённых участков префронтальной коры с помощью оптогенетических методов вызывает у мышей насильственные укусы, которые можно расценивать как проявление агрессии [Biro et al., 2018].

**Полосатое тело.** Полосатое тело (лат. corpus striatum) – скопление серого вещества в глубине полушарий переднего мозга, состоящее из хвостатого и чечевицеобразного ядра, последнее образование разделяется на две части: скорлупу и бледный шар. В то время как последний получает сильные дофаминергические сигналы от вентральной тегментальной области (VTA), скорлупа в основном иннервируется черной субстанцией (дорсальная часть).

Увеличенные объёмы прилежащего ядра (NAc), путамена и хвостатого тела связаны с усилением реактивной агрессии [Yang et al., 2017]. Функциональная MPT показала, что повышенная активность в черной субстанции (дорсальная часть) сопровождается мотивацией наказывать за несправедливость [White et al., 2014]. В



ходе экспериментов на животных было обнаружено, что «высокоэффективный» аспект агрессии и насилия связан с дофаминоцептивными D1-нейронами в НАс. Этот «эффект победителя» описывает явление, при котором мыши-победители проявляют агрессивное поведение с большей вероятностью [Golden et al., 2019].

**Лимбическая система.** Известно, что у разных видов млекопитающих враждебность и гнев связаны с обширной нейронной сетью лимбической системы. Эта сеть соединяет миндалину, вентральную область покрышки (VTA), гипоталамус, гиппокамп и даже затрагивает префронтальную кору головного мозга [Lischinsky et al., 2020; Cupaioli et al., 2021]. Благодаря современным нейробиологическим исследованиям структур с использованием оптогенетики у мышей удалось выяснить, что глутаматные сигналы из области CA2 гиппокампа и дофаминовые иннервации от VTA к перегородке способствуют проявлению агрессии [Leroy et al., 2018; Mahadevia et al., 2021]. С другой стороны, было показано, что общее торможение и активация нисходящих каналов от боковой части перегородки к гипоталамусу модулируют агрессию в двух направлениях. Ингибирование боковой части перегородки усиливало агрессию через ГАМК-ергический механизм у грызунов [Menon et al., 2022], тогда как активация связи боковой части перегородки с гипоталамусом снижала агрессивное поведение [Wong et al., 2016]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о причастности гипоталамуса к агрессии независимо от вида млекопитающих [Hashikawa et al., 2017], даже появился термин “гипоталамическая зона атаки”, расположенная на вентролатеральном полюсе вентромедиального ядра гипоталамуса. Эксперименты показали, что подавление активности этого участка гипоталамуса снижает агрессию между самцами мышей, а его стимуляция заставляет животных атаковать неодушевлённые предметы и других особей, в том числе самок [Lin et al., 2011]. У людей «гипоталамическую зону атаки» предположительно можно найти в задней медиальной части гипоталамуса, которую ещё называют «Треугольником Сано» [Gouveia et al., 2019]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты первых хирургических операций, глубокая

стимуляция мозга в области заднемедиального гипоталамуса при патологической агрессии не всегда эффективная. [Torres et al., 2020].

Ещё одна область мозга, которая связана с агрессивным поведением и отвечает за формирование воспоминаний — это гиппокамп. Недавнее исследование на мышах с использованием хемогенетического метода показало, что вентральная часть гиппокампа контролирует агрессию, вызванную стрессом [Chang et al., 2019]. Исследование с участием 67 человек, страдающих от прерывистого взрывного расстройства, выявило изменения в структуре гиппокампа. Авторы исследования предполагают, что эти изменения связаны с потерей нейронов в этой области [Cossaro et al., 2015]. Согласно некоторым исследованиям, соотношение объёмов гиппокампа и миндалины может быть связано с различными психопатологическими состояниями, включая повышенную агрессию [Gilliam et al., 2015].

Миндалина играет роль в формировании всех эмоционально окрашенных форм поведения, включая агрессивное, а также косвенно в реализации ряда когнитивных функций, таких как обучение и память. При этом миндалина также вовлечена в такие патологические состояния, как тревожное расстройство или зависимость. Халлер предположил в своем обзоре [Haller et al., 2018], что хищническая агрессия особенно опосредована центральной частью миндалины. Применение хемогенетического метода исследования позволили идентифицировать подтип нейронов в заднедорсальномедиальной части миндалины способных контролировать агрессивное поведение у мышей в независимости от пола [Unger et al., 2015]. Проявление межсамцовой агрессии регулируется нейронами несущих рецептор эстрогена в задней части миндалины, передающие сигналы гипоталамусу [Yamaguchi et al., 2020]. Применение оптогенетического метода исследования, с помощью высокочастотной стимуляции, позволил определить, что задний вентральный сегмент медиальной части миндалины отвечает за инициацию агрессивного поведения у мышей [Nordman et al., 2020]. Общее хемогенетическое ингибирование медиальной миндалины устраняло агрессию кормящих самок к самцам мышей [Abellán-Álvaro et al.,

2022]. Напротив, лонгитюдное обсервационное исследование связало агрессию и экстернализацию, проходящие по семейным линиям, с увеличением объема правой миндалины [Saxbe et al., 2018].

Наконец, недавно было продемонстрировано, что первичная популяция дофаминергических клеток в VTA, проецирующаяся на боковую часть перегородки, сильно модулирует агрессию у грызунов. D2-рецепторы экспрессируемые на ГАМК-ергических нейронах играют важную роль в проявлении агрессивного поведения у животных [Mahadevia et al., 2021]. Интересно, что конкуренция за территорию у мышей активизирует иннервации VTA к вентральному полосатому телу, повышая тем самым проявление агрессивного поведения [Fuxjager et al., 2010]. Наряду с этими типами наблюдений недавнее исследование смогло связать гиперреактивность VTA с импульсивной агрессией и антисоциальным поведением [Buckholtz et al., 2010].

#### **1.4 Моделирование агрессивного фенотипа**

Из-за этических, практических и технических причин большинство исследований агрессии в области биомедицины проводится на лабораторных животных. Это происходит потому, что поведение часто бывает непредсказуемым и зависит от контекста, который затрудняет его изучение в естественных условиях. В таких исследованиях животным создают специальные условия среды, которые провоцируют проявление агрессивного поведения. Чаще всего для этого используют мелких грызунов — мышей и крыс, так как их легко содержать, и они доступны для исследований.

Одна из первых лабораторных моделей исследования агрессии — гипоталамическая агрессия. Она вызывается электрической стимуляцией определённой области гипоталамуса, которая называется зоной атаки гипоталамуса. Эта модель используется уже почти сто лет. [Roeling et al., 1994]. Однако поведение, вызванное стимуляцией, сильно отличается от поведения в других классических моделях и похоже на то, что наблюдается в моделях психопатологической агрессии.

Чаще всего для изучения агрессии используют парадигму «резидент/интродер» [Kudryavtseva et al., 1998–2023]. Незнакомое животное (интродера) помещают в клетку другого животного (резидента). Схватка начинается через несколько минут и обычно заканчивается за 5–10 минут, что очень удобно для исследователей. Кроме того, эта модель легко устанавливается: есть клетка, которую можно удобно разместить и использовать разные методы исследования, даже самые простые (например, видеозапись для детального изучения поведения), до самых сложных (например, оптогенетика) [Oliveira et al., 2021; Kwiatkowski et al., 2021; Plekanchuk et al., 2022]. В этой модели предполагается, что животные демонстрируют территориальную агрессию. Предполагается также, что клетка для животного — это его территория, где он находит пищу, защиту от хищников, партнёров для спаривания. Конечно, клетка — упрощённая версия природных территорий, особенно для социальных видов вроде крыс, у которых территории защищают всей колонией, а не поодиночке [Schweinfurth, 2020]. Но считается, что защита территорий в природе достаточно похожа на поведение в клетке, чтобы можно было выдвинуть общие гипотезы о территориальной агрессии и об агрессии в целом.

В моделях агрессии, вызванной страхом, наблюдается агрессивное поведение, которое отличается от того, что можно увидеть в парадигме «резидент-интродер». Страх у грызунов вызывают разными способами: например, с помощью более крупного сородича, хищника или человека. Когда грызуны испытывают страх, они атакуют его источник, особенно если не могут убежать. Такое поведение называют защитной агрессией — в отличие от наступательной агрессии из парадигмы «резидент-интродер». Два вида агрессии заметно отличаются друг от друга по поведению и нейронному контролю [Blanchard, 2017].

Одним из первых и наиболее распространённых методов, используемых для вызова или усиления агрессии у животных, является модель социальной изоляции. Самцов мышей помещали в изоляцию на 2–8 недель, а затем подсаживали в их домашнюю клетку других животных-самцов [Takahashi, 2022]. В результате не более 20% изолированных животных проявляли агрессивное поведение по

отношению к партнёру. У многих видов животных после отлучения от матери или социальной изоляции в подростковом возрасте наблюдается неадекватно сильная агрессия [Watanabe et al., 2022].

Шоковая модель агрессии, популярная в 70–80-х годах, может рассматриваться как разновидность агрессии, вызванной страхом, с той разницей, что вызывающий страх фактор в этом случае неодушевлённый. В последнее время эта процедура использовалась редко [Mamiya et al., 2017]. Модель работает следующим образом: через решётчатый пол в клетку к двум грызунам подают электрический ток. Обычно грызуны в таких условиях ведут себя спокойно, но после удара током они начинают драться. То есть их поведение — это сочетание наступательных угроз и защитных поз с редкими укусами [Madeshia et al., 2022].

Существует ещё один вид агрессии, который можно наблюдать в рамках эксперимента, связанного с защитой потомства. В этом случае самки яростно атакуют незнакомых самцов, которые могут навредить их детёнышам, но редко нападают на самок, не представляющих угрозы или представляющих минимальную опасность [Gandelman, 1972]. В отличие от агрессии самцов, материнская агрессия носит жестокий характер и направлена на уязвимые части тела противников (обычно голову и шею). Самки не предупреждают о своём нападении с помощью социальных угроз [Muroi et al., 2020; Georgescu et al., 2022]. Хотя такое поведение напоминает модели аномальной агрессии, у матерей оно является функциональным и служит для передачи генов следующему поколению [Haller et al., 2022].

### **1.5 Подходы к коррекции агрессивного поведения**

Повышенная агрессивность входит в структуру девиантного поведения и является неотъемлемой частью многих психических расстройств. Антипсихотики являются основными психотропными препаратами для купирования агрессивного поведения пациентов. Они используются как для однократного приема при приступе агрессивности, так и для постоянного приема при лечении болезней, сопровождающихся агрессивным поведением. Антипсихотические препараты

делятся на две отдельные категории и используются для лечения и контроля симптомов при различных психических состояниях. Антипсихотики первого поколения, обычно называемые «типичными антипсихотиками», были впервые разработаны в 1950-х годах. Антипсихотики второго поколения, или «атипичные антипсихотики», стали доступны в 1980-х годах. Что касается механизма действия, антипсихотики первого поколения работают путем ингибирования дофаминергической нейротрансмиссии (при этом отмечается, что они наиболее эффективны, когда блокируют приблизительно 72% дофаминовых рецепторов D2 мозга), а также холинергической, норадренергической и гистаминергической активности, тогда как антипсихотики второго поколения работают путем блокирования дофаминовых рецепторов D2, а также серотониновых рецепторов, наиболее часто подтипа 5-HT<sub>2A</sub> [ Chokhawala, Stevens, 2023].

Современная эра психофармакологии началась с открытия хлорпромазина (аминазина), первого эффективного антипсихотика, в начале 1950-х годов. Аминазин является антипсихотическим средством первого поколения (класс: фенотиазин; подкласс: алифатическая боковая цепь; формула: 2-хлор-10-(3-диметиламинопропил) (Рисунок 2). Он одобрен для использования у людей в качестве антипсихотического средства для лечения таких заболеваний, как мания, шизофрения и биполярное расстройство. Аминазин используют также для купирования неразрешимой икоты, тошноты, рвоты, предоперационного беспокойства, а также для лечения серьезных поведенческих проблем у детей [Mann, Marwaha, 2023; Anagnostis et al., 2023].

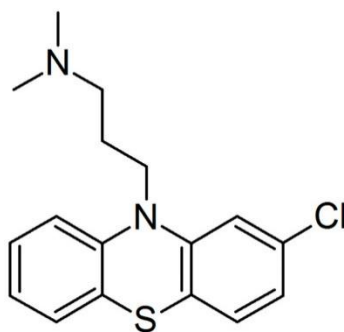


Рисунок 2 – Молекулярная структура хлорпромазина.

Антипсихотики первого поколения хорошо всасываются при приеме внутрь или парентерально. Как и в случае с большинством препаратов, прием внутрь приводит к менее предсказуемой абсорбции, чем парентеральное введение. Концентрации препаратов в плазме обычно достигают пиковых уровней через 1–4 часа после приема внутрь и через 30–60 минут после внутримышечного введения. Несмотря на то, что антипсихотики второго поколения все чаще вытесняют антипсихотики первого поколения в промышленно развитых странах, первые по-прежнему являются довольно часто назначаемыми препаратами во многих регионах мира, являясь препаратом выбора. Однако при этом использование препарата часто ограничивается побочными эффектами. Аминазин — классический нейролептик, известный своей способностью вызывать экстрапирамидные симптомы, ухудшение памяти и кататонию из-за блокады дофаминовых рецепторов D2 в полосатом теле [Riaz et al. 2018; Naeem et al. 2017]. Он вызывает окислительный стресс в мозге, что приводит к двигательным нарушениям [Terry et al. 2008]. Помимо блокирования дофаминовых рецепторов D2, аминазин также вызывает каталепсию у людей и животных, снижая дофаминергическую передачу в базальных ганглиях (Cairo et al. 2006; Dauer and Przedborski 2003).

Каталепсия, вызванная аминазином, является широко используемой моделью болезни Паркинсона на животных [Naeem et al. 2017]. Она вызывает симптомы, похожие на симптомы болезни Паркинсона, нарушая хранение катехоламинов в нервных окончаниях и синапсах, что приводит к снижению доступности дофамина, 5-гидрокситриптофана и норадреналина в нервных окончаниях [Wakade et al. 2002; Parikh et al. 2003]. Аминазин истощает запасы дофамина и его рецепторов в базальных ганглиях и чёрной субстанции и вызывает гибель дофаминергических нейронов, что можно наблюдать на животных моделях, оценивая их двигательные симптомы и кататонию [Kołaczowski et al. 2014].

Гистопатологическое исследование тканей головного мозга крыс показало, что у крыс, получавших аминазин, наблюдалась выраженная дегенерация, глиоз и нарушение архитектуры с умеренным количеством тёмных клеток, лежащих на

поверхности нейронов, что указывает на окислительный стресс по сравнению с контрольной группой [Naeem et al., 2019]. Аминазин вызывает окислительный стресс, провоцируя воспаление в мозге и приводя к повреждению тканей [Khatoon и др. 2016]. Аминазин вызывает паркинсонизм, препятствуя накоплению катехоламинов во внутриклеточных гранулах, что может привести к истощению запасов дофамина в нервных окончаниях и вызвать гипокинезию и мышечную ригидность [Guldborg, Yates 1969].

Острая дистония, акатизия, нейролептические злокачественные синдромы и поздняя диакинезия являются распространенными экстрапирамидными побочными эффектами, связанными с использованием антипсихотиков первого поколения. Помимо экстрапирамидных побочных эффектов, последствия приема антагонистов дофаминовых рецепторов проявляется и на периферии, такие как: тахикардия, седация, нечеткость зрения, сухость во рту, запор, задержка мочи [Ayano 2016; Mann, Marwaha 2023].

В тесте «Открытого поля» было показано, что умеренные и высокие дозы хлорпромазина (1,2 и 3,6 мг/кг) значительно снижали двигательную активность мышей, в то время как более низкая доза (0,4 мг/кг) не оказывала существенного влияния [Simon et al., 2000]. В исследованиях на крысах малые дозы хлорпромазина (4 мг/кг, внутривентрикулярно) вызывают снижение общего поведения и двигательной активности, которое легко обратимо с помощью D- амфетамина. Эффекты больших доз хлорпромазина (16 мг/кг, внутривентрикулярно) не могут быть отменены одним D - амфетамином, но могут быть отменены комбинацией D -амфетамина и холинергических блокаторов, таких как атропин [Maickel, 1986]. Кроме этого, снижается исследовательское поведение у крыс и наблюдается заметное подавление поведенческой активности при относительно более высоких дозах (8 мг/кг, внутривентрикулярно) [Nakama et al., 1972; Honma, Kitagawa 1977].

Другие психотропные препараты, такие как нормотимики и антидепрессанты, были исследованы в качестве вспомогательных средств при лечении заболеваний, сопровождающихся агрессией [Wang et al., 2016]. Литий, который был основным средством лечения биполярного расстройства, действует на



рецептор ГАМК, восстанавливая уровни возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров [Szalach et al., 2023]. Вальпроат также действует на рецептор ГАМК и может воздействовать на другие сигнальные пути, такие как каскад арахидоновой кислоты [Jang et al., 2023]. Поэтому в зависимости от заболевания симптоматика агрессивного поведения купируется различными классами лекарственных препаратов и подбирается индивидуально с учетом наибольшего терапевтического эффекта и минимальным побочным действием препаратов.

Стабилизаторы настроения — это ещё один фармакотерапевтический подход, используемый для лечения расстройств, связанных с агрессией. Такие препараты, как литий и вальпроат, часто назначают людям с биполярным расстройством. Эти препараты помогают стабилизировать перепады настроения и импульсивное поведение, которые могут приводить к агрессивным вспышкам. Стабилизаторы настроения эффективно снижают агрессию, регулируя активность нейромедиаторов и способствуя эмоциональной стабильности. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обычно используются для лечения агрессии, связанной с депрессивными расстройствами, тревожными расстройствами и некоторыми расстройствами личности. Такие препараты, как флуоксетин и сертралин, повышают уровень серотонина в мозге, подавляя его обратный захват, тем самым улучшая настроение и снижая импульсивность и агрессивность. СИОЗС эффективны при лечении эмоциональной дисрегуляции, которая может способствовать агрессии [O'donnell et al. 2022].

В острых ситуациях, когда необходимо немедленное вмешательство для купирования агрессии и возбуждения, можно использовать бензодиазепины. Такие препараты, как диазепам и лоразепам, обладают седативным и успокаивающим действием, помогая облегчить острые приступы агрессии [Zaman et al., 2018]. Они воздействуют на рецепторы ГАМК в мозге, которые участвуют в снижении возбудимости и способствуют расслаблению. Для людей с СДВГ или расстройством поведения агонисты альфа-2-адренорецепторов, такие как клонидин и гуанфацин, могут быть полезны для контроля агрессии [Mechler et al. 2022]. Эти препараты регулируют уровень норадреналина в мозге и улучшают контроль над

импульсами. Воздействуя на альфа-2-адренорецепторы, они помогают снизить гиперактивность, импульсивность и агрессивное поведение, часто связанные с этими расстройствами.

В клинической практике для оценки антипсихотиков принято сравнивать с нейролептиком I поколения аминазином, как эталонного антипсихотика [Adams et al., 2014]. Учитывая, что аминазин имеет большое количество молекулярных мишеней, влияя не только на клетки ЦНС, но и на периферии, позволяют рассматривать данный препарат как идеальный кандидат для модуляции функциональной активности ИКК селезенки.

### **1.6 Иммуномодулирующие свойства аминазина**

Иммуномодулирующее действие антипсихотических препаратов было обнаружено еще в 1950-х годах. Вскоре после того, как аминазин ввели в клиническую практику, было обнаружено, что он помогает защитить мышей от сепсис-подобного шока, вызванного эндотоксинами [Chedid, 1954]. Интересно, что аминазин и ряд антипсихотических препаратов связаны с противовоспалительными эффектами [Miller et al., 2011], такими как ингибирование вызванной ЛПС продукции провоспалительных цитокинов [Bian et al., 2008; Sugino et al., 2009]. В то же время появились сообщения о том, что аминазин оказывает противотуберкулезное действие у человека [Massagnani, 1959]. Кроме того, побочные эффекты аминазина и других препаратов из группы фенотиазинов, такие как уменьшение количества гранулоцитов и тромбоцитов в крови, а также способность вызвать системную красную волчанку [Mann, Marwaha 2023], подтверждают мнение, что антипсихотические препараты сильно влияют на иммунную систему.

Учитывая, что аминазин является антипсихотиком первого поколения, его основными молекулярными мишенями на иммунокомпетентных клетках могут быть дофаминовые рецепторы. Почти все типы иммунных клеток экспрессируют различные уровни как D1-, так и D2-подобных рецепторов, а также других белков, участвующих в синтезе, обратном захвате, транспорте и метаболизме дофамина, таких как DAT, TH, VMAT2 и MAO [Nolan, Gaskill, 2019; Prado et al., 2021; Wieber

et al., 2022]. Растущее количество доказательств показывает, что дофамин через указанные рецепторы может модулировать различные иммунные функции, включая пролиферацию, хемотаксис, презентацию антигенов, фагоцитоз, секрецию цитокинов и клеточную адгезию [Nolan et al., 2020; Channer et al., 2023]. Исследования, определяющие иммуномодулирующие эффекты дофамина, часто дают противоречивые данные, предполагая, что дофамин вызывает активность или покой, или как про-, так и противовоспалительные состояния в зависимости от типа клеток и условий эксперимента [Nolan, Gaskill, 2019; Yoshioka et al., 2020]. Большая часть этих исследований была сосредоточена на миелоидных клетках, в частности макрофагах и микроглии, а также Т-лимфоцитах, хотя было показано, что дофамин влияет на иммунную функцию большинства типов иммунных клеток.

Из литературы известно, что аминазин оказывает иммуномодулирующее действие, например, снижает уровни провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-2. [Labuzek et al., 2005]. На мышинной модели также было показано, что аминазин ингибирует экспрессию/секрецию и индуцированную ЛПС продукцию IL-6 в макрофагах [Kodavanti et al., 1990; Masuda et al. 2013] и индуцирует экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 в головном мозге [Mengozzi et al., 1994]. Анализ клеточной передачи сигналов показал, что некоторые элементы, важные для активации моноцитов, например, передача сигналов MAPK [Zhao et al., 2008], также снижены в клетках, предварительно обработанных аминазином. Этот факт согласуется с результатами других исследований, показавших, что аминазин ингибирует активность p38 MAPK [Sarkar et al., 2012]. Также было показано, что p38 MAPK участвует в стабилизации мРНК IL-6 через AU-богатые элементы в 3'-UTR мРНК IL-6 [Zhao et al., 2008]. Кроме того, это соединение влияет на транслокацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в ядро [Karwasiak et al. 2022], что имеет решающее значение для синтеза провоспалительных цитокинов, включая IL-6, в ответ на стимулы, такие как бактериальный ЛПС и вирусы [Tanaka et al., 2016].

Помимо дофаминовых рецепторов, в ИКК могут быть другие молекулярные мишени, способные к связыванию с аминазином. Как известно, K<sub>v</sub> 1.3 в изобилии присутствуют как в клетках микроглии, о чем подробно было описано выше (раздел

1.2.2), так и представлены в Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах-макрофагах, и нейтрофилах [Feske et al., 2015; Tajti et al., 2020; Immler et al., 2022; Chandy et al., 2023]. Большинство исследований показывают, что аминазин способен снижать активность ионного канала  $K_v 1.3$  и выработку провоспалительных цитокинов клетками [Lee et al., 2025]. Учитывая, что аминазин имеет высокое сродство не только к дофаминовому рецептору D2R, но и к другим подтипам рецепторов дофамина [Pratt et al., 2012], чтобы исключить любое участие дофаминовых рецепторов, для оценки роли ионного канала  $K_v 1.3$  в исследовании [Lee et al., 2025] с использованием антагониста рецепторов D1, D2 (сульпирид – 10 мкМ, SCH23390 – 10 мкМ) показано, что аминазин вероятно, способен ингибировать канал  $K_v 1.3$  независимо от дофаминовых рецепторов. В подтверждение того, что аминазин может напрямую ингибировать  $K_v 1.3$ , в чистых культурах клеток было показано снижения тока  $K^+$  при использовании аминазина. Даже после вымывания аминазина ингибирование тока  $K_v 1.3$  сохранялось [Kazama et al., 2015; Lee et al., 2025 ].

Эти результаты свидетельствуют о том, что противовоспалительное действие аминазина опосредовано каналом  $K_v 1.3$  без ингибирования дофаминовых рецепторов. Учитывая эту точку зрения, разумно предположить, что аминазин оказывает иммуномодулирующее действие посредством влияния на различные мишени (например, дофаминовые рецепторы и  $K_v 1.3$ ) на клетках различных типов в том числе Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, моноцитах-макрофагах, микроглии и нейтрофилах.

Обобщая представленные в настоящем литературном обзоре данные, можно заключить, что повышенная агрессивность является актуальной медико-социальной проблемой в современном мире. В патогенез агрессивного поведения вовлечены различные механизмы, при этом все больше данных указывают на существенную роль изменений функциональной активности основных адаптационных систем организма, иммунной и нервной, с нарушением их регуляторного взаимодействия. Одним из ведущих механизмов формирования агрессивного фенотипа выступает, в частности, изменение иммунокомпетентных

клеток, что проявляется в перераспределении их популяций/субпопуляций в костном мозге, селезенке и периферической крови, с модуляцией пролиферативной активности клеток и нарушением баланса продуцируемых ими про- и противовоспалительных цитокинов, регистрируемое также в ЦНС. Фенотипическое и функциональное сходство клеточных элементов иммунной и нервной систем обуславливает возможность использования психоактивных препаратов, в частности аминазина, для направленного в позитивную сторону изменения функциональных свойств иммунокомпетентных клеток при агрессии, посредством воздействия на общие с клетками нервной ткани молекулярные мишени, с последующим использованием аминазин-модифицированных ИКК для редактирования агрессивного фенотипа.

## **Глава 2 Материалы и методы исследования**

### **2.1 Экспериментальные животные**

В исследовании были использованы мыши-самцы (СВА×С57BL/6)F1 (484 особей), полученные из ветеринарного хозяйства ФГБНУ «НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Гольдберга» Томского НИМЦ (Томск, Россия). Возраст экспериментальных животных составлял 3-4 месяца, масса тела - 25–30 гр. Мышей содержали в специализированных пластиковых клетках группами до 10 особей в условиях естественного светового режима, при свободном доступе к гранулированному корму для лабораторных животных (Производитель: АО «БиоПро», Новосибирск, Россия) и воде. Все процедуры с животными проводились в соответствии с регламентирующими документами по работе с экспериментальными животными (требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах или в иных научных целях) и были одобрены на заседании локально-этического комитета ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (протокол № 139 от 30.05.2022 г и №148 от 28.02.2025).

### **2.2 Вещество**

Психоактивный препарат, Аминазин, был использован в виде раствора (инъекционный раствор для внутривенного или внутримышечного введения, производитель - «Валента Фарм», ОАО «Новосибхимфарм», Россия). Основное действующее вещество — хлорпромазин, его содержание составляет 25 мг/мл. Для обработки ИКК *in vitro* раствор аминазина готовили путём разведения ампульного препарата физиологическим раствором до концентрации 150 мкг/мл.

### **2.3 Моделирование агрессивного фенотипа**

Учитывая выявленную ранее неоднородность самцов (СВА×С57BL/6)F1 по функциональным характеристикам иммунной систем и нервной, обуславливающих различную психофизиологическую реакцию на стрессирующие воздействия [Маркова, 2012-2021; Kwiatkowski et al., 2021; Plekanchuk et al., 2022], для

формирования однородных экспериментальных групп, всех мышей предварительно тестировали в тесте «Открытое поле» с выделением животных с активным и пассивным типами поведения, которые в последующем были подвергнуты агонистическому взаимодействию. Для этого мышей помещали в специальные экспериментальные клетки, которые были разделены на две половины прозрачной перегородкой с отверстиями для осуществления сенсорного контакта без возможности физического взаимодействия. В течение трёх дней мыши адаптировались к новым условиям среды; далее проводилось ежедневное (в течение 20 дней) агонистическое взаимодействие самцов. Во время межсамцовых конфронтаций особи с активным типом поведения доминировали: нападали и атаковали пассивного партнёра. После каждой проведенной конфронтации потерпевших поражение пассивных самцов, пересаживали в другую клетку; они оказывались на чужой подстилке вместе с новым доминантным самцом за перегородкой. У самцов с ежедневным опытом побед формировался агрессивный фенотип [Kudryavtseva, 2014, 2017, 2020]. Затем агрессивных самцов рассаживали по отдельным клеткам, чтобы избежать агонистического взаимодействия и использовали в качестве доноров и реципиентов ИКК.

#### **2.4 Получение неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции**

Мышей умерщвляли декапитацией, после чего в стерильных условиях извлекалась селезёнка. Во флаконе с охлаждённой до 4 °С средой RPMI-1640 в количестве 5 мл селезенку измельчали ножницами, ресуспензировали с помощью шприца с последующим центрифугированием в течение 15 секунд при относительном ускорении центрифуги 150g для удаления фрагментов соединительной ткани, дебриса, эритробластов и эритроцитов. Далее супернатант отделяли от клеточного осадка, последний ресуспензировали в среде RPMI-1640 и следовал второй этап центрифугирования (8 минут при 150g). После удаления надосадочной жидкости, спленоциты вновь ресуспензировали в среде RPMI-1640. Лимфоцитарную фракцию спленоцитов выделяли из суспензии клеток селезенки,

предварительно удалив моноцитарно-макрофагальную фракцию клеток адгезией на пластике в течение 1 часа при температуре 37°C. Полученная суспензия на 92 - 97% состояла из клеток лимфоидного ряда. Жизнеспособность выделенных спленоцитов составляла 93–95% (определялась с помощью окраски трипановым синим).

## **2.5 Подготовка и трансплантация иммунокомпетентных клеток.**

Спленоциты и их лимфоцитарную фракцию, выделенные у агрессивных мышей-доноров прекультивировали в течение 25 минут в присутствии аминазина (150 мкг/препарата на  $15 \times 10^6$  клеток) в присутствии 3% FCS (Hyclone), после чего клетки 3-кратно отмывали от аминазина и внутривенно (в ретроорбитальный синус) вводили сингенным агрессивным реципиентам из расчёта  $15 \times 10^6$  обработанных аминазином спленоцитов (неразделенной суспензии, либо лимфоцитарной фракции) в объёме 0,3 мл физиологического раствора. Контрольной группе агрессивных реципиентов трансплантировали спленоциты, прекультивированные в аналогичных условиях, только без присутствия аминазина в культуральной среде.

## **2.6 Тестирование поведения животных.**

Поведенческие тесты проводились с 10 до 14 часов. Мышей экспериментальных и контрольных групп тестировали в режиме один тест в день. Поведение мышей в тестах «Перегородка» и «Агонистическое взаимодействие» записывали на видео с помощью боковой и верхней камер, а затем анализировали, в том числе и с использованием программного обеспечения EthoVision XT (Noldus, Нидерланды). После тестирования каждого животного тестовые установки очищали 20%-ным раствором этанола и тщательно высушивали.

### **2.6.1 Тест «Открытое поле».**

Тест использовался для оценки ориентировочно-исследовательского поведения (ОИП) мышей [Буреш, 1991]. Для этого применялась специальная камера размером 100 x 100 см с пластиковыми бортами высотой 40 см. Над центром



камеры на высоте 100 см расположена бестеневая лампа мощностью 120 Вт, которая освещает установку. Пол камеры разделён на равные квадраты размером 10 х 10 см, что позволяет отслеживать и оценивать двигательную активность лабораторных животных. Животное помещали в угол камеры и в течение 5 минут с интервалом в 1 минуту регистрировали его моторную активность (число пересечённых центральных и периферических квадратов) и исследовательскую активность (количество вертикальных стоек (свободных и с опорой на стенки камеры) с учетом времени первого выхода в центральный квадрат). Эмоциональную реактивность животного оценивали по количеству оставленных им в камере фекальных болюсов за весь период тестирования.

### **2.6.2 Тест «Перегородка»**

Тест «Перегородка» предназначен для оценки поведенческой реакции животных на сородича в соседнем отсеке общей клетки. Клетка разделена прозрачной перегородкой с отверстиями для сенсорного контакта [Kudryavtseva, 2010]. В течение 5 минут теста подсчитывается количество подходов к перегородке и общее время, проведённое животным рядом с перегородкой (когда оно касается её лапами или носом, реагируя на партнёра в соседнем отсеке). Также фиксируется среднее время каждого подхода к перегородке. При этом не учитывается время, когда животное находится рядом с перегородкой, но не реагирует на партнёра. Многочисленные исследования показали, что результаты теста «Перегородка» отражают уровень агрессивной мотивации у самцов мышей, коррелируя с выраженностью агрессивного поведения, которое самцы демонстрируют после удаления перегородки [Kudryavtseva, 2006].

### **2.6.3 Тест «Агонистическое взаимодействие»**

Исследование агрессивного поведения проводилось в экспериментальных клетках, где животные заранее получали опыт побед (подробности в разделе «Моделирование агрессивного фенотипа»). За день до тестирования к агрессивному реципиенту за перегородкой подсаживали пассивного партнёра. На следующий день на 10 минут убрали разделяющую мышей перегородку и

регистрировали следующие формы поведения: прямые атаки (укусы, преследование); разбрасывание чужой подстилки (ворошение и разрывание подстилки пассивного самца на его территории); агрессивный груминг (покусывание морды, загривка и спины пассивного самца); обнюхивание морды, тела или гениталий партнера. Производилась регистрация следующих показателей: латентный период до начала действия (сек.), количество действий, их продолжительность (сек.). Общее время, потраченное животным на атаки, агрессивный груминг и разбрасывание чужой подстилки, было расценено как мера враждебного поведения (действий, которые так или иначе причиняют вред партнёру). Минимальное из значений времени до начала какого-нибудь из вышеперечисленных действий расценивалось как время до начала враждебного поведения. В том случае, если самец не проявлял указанных действий, то латентный период считался равным максимальному времени теста (600 секунд), а все остальные показатели приравнивались к нулю.

## **2.7 Определение количества антителообразующих клеток в селезенке**

Иммунный ответ у мышей на эритроциты барана (Т-зависимый антиген) оценивали на 5-е сутки после внутрибрюшинной иммунизации по количеству локальных зон гемолиза в полужидкой среде модифицированным методом A.J. Cunningham [Cunningham, 1965]. Для этого при температуре + 4°C получали суспензию спленоцитов путем измельчения селезенки ножницами до мельчайших кусочков в бюксе со средой RPMI – 1640 с последующим их пропусканием через стальную иглу шприца, фильтрованием и доведением конечного объема суспензии клеток до 5 мл. Далее равные объемы клеточной суспензии, 10% суспензии эритроциты барана и свежеприготовленного раствора комплемента смешивали в бюксе и заливали в специально подготовленные стеклянные камеры (между двумя предметными стеклами прокладывали полоску бумаги, верхние и нижние края стекол склеивали горячим парафином; после его застывания полоску бумаги вынимали и в щель между стеклами инсулиновым шприцем заливали указанную смесь). Фиксировали объём суспензии, залитой в камеры. Заполненные камеры

инкубировали в течение 45 минут в термостате при температуре 37°C; после чего подсчитывали количество локальных зон гемолиза в камере под бинокулярной лупой (увеличение в 20 раз). Зона гемолиза представляет собой округлый участок, почти полностью свободный от эритроцитов. Учитывая число зон гемолиза в камере, количество ядросодержащих клеток в 1 мл клеточной суспензии, объём заполненной камеры и клеточность селезенки, подсчитывали абсолютное число антителообразующих клеток (АОК) на селезенку и относительное (на  $10^6$  ядросодержащих клеток) число АОК. Подсчет ядросодержащих клеток селезенки производили в камере Горяева.

## **2.8 Определение высоты реакции гиперчувствительности замедленного типа**

Для определения высоты реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), мышей иммунизировали внутрибрюшинным введением эритроцитов барана (0,5% - 0,5 мл), через 96 часов под апоневроз задней стопы вводили разрешающую дозу указанного антигена (50% - 0,05 мл). Реакцию ГЗТ оценивали через 24 часа после введения разрешающей дозы по степени опухания лапы (сравнивали толщину лапы, в которую ввели антиген, с толщиной контрольной задней лапы того же животного, в которую была введена среда RPMI-1640). Индекс реакции ГЗТ вычисляли для каждой мыши по формуле:  $IP = (P_o - P_k) / P_k$ . Результат выражали в процентах [Yoshikai, 1979].

## **2.9 Определение уровня пролиферативной активности лимфоцитов селезенки**

Для оценки пролиферативной способности клеток селезенки использовали стандартный метод, основанный на включении радиоактивной метки, НЗ-тимидина, в состав нуклеопотеидных фракций клеток. Суспензию спленоцитов в полной культуральной среде (RPMI-1640, 2 mM L-глутамина, 5% инаktivированной эмбриональной телячьей сыворотки,  $5 \times 10^{-5}$  M 2-меркаптоэтанол (Sigma, USA), 10 mM HEPES-буфера и 80 мкг/мл гентамицина) вносили в 96-луночные круглодонные планшеты для иммунологических исследований (Linbro, USA) из расчета  $10^5$  клеток в объеме 50 мкл на одну лунку).

После чего, в каждую лунку добавляли по 50 мкл митогена (субоптимальные концентрации ЛПС *E.coli* 0111:B4 (Sigma, USA) - 5 мкг/мл и конкавалина А (concanavalin A, КонА) (Pharmacia Fine Chemicals, Sweeden) - 3 мкг/мл) и/или культуральной среды до полного объема в каждой лунке 150 мкл. Указанные субоптимальные концентрации используемых митогенов были определены в ходе предварительных экспериментов. Спленоциты культивировали в течение 48 часов при температуре 37 °С и 5% содержании углекислого газа в атмосфере. За 20 часов до окончания периода культивирования вносили НЗ -тимидин (1 мкКю на лунку). После завершения инкубации клетки собирали на специальные стекловолокнистые фильтры с помощью автоматического 12-канального Cell harvester-530 (Flow Lab. Inc.) с последующей оценкой радиоактивности в жидкостном сцинтилляционном счётчике SL-30 (Intertechinc, Франция). Результаты выражали в виде среднего числа импульсов в минуту (имп/мин).

## **2.10 Определение количественного содержания цитокинов**

Содержание цитокинов оценивали в культуральных супернатантах спленоцитов, а также в лизатах отдельных структур головного мозга мышей.

Спленоциты ( $1 \times 10^6$ /мл) культивировали в 24-луночных планшетах (Libro, USA). Культуральная среда содержала RPMI-1640, 2 mM L-глутамина, 10 mM HEPES-буфера, 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, 80 мкг/мл гентамицина. Для исследования митоген-стимулированной продукции клетками цитокинов в культуральную среду добавляли либо ЛПС *E.coli* 011:B4 (Sigma) для стимуляции продукции IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 либо КонА (Sigma) – для стимуляции продукции IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  в концентрациях, стимулирующих оптимальную продукцию каждого из цитокинов, определенную в серии предварительных экспериментов. Период культивирования составлял: 24 часа для исследования продукции цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ ; 48 часов для исследования продукции IL-2, IL-4, IL-6, IL-10; 72 часа для оценки продукции клетками IFN- $\gamma$ . По завершении периода культивирования клетки собирали, осаждали центрифугированием, а надосадочную жидкость, использовали для исследования.

Для исследования содержания цитокинов в головном мозге, ткани отдельных структур (гипоталамуса, гиппокампа, фронтальной коры и стриатума) измельчали в среде RPMI-1640 с добавлением 0,1% Triton X-100 от GERBU Biotechnik GmbH; центрифугировали в течение 3 минут при 409g. Надосадочную жидкость использовали для исследования.

Количественное содержание цитокинов в исследуемых образцах определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы «eBioscience» (Bender MedSystems, Австрия) для определения IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 и фирмы «R&D Systems Inc.» (США) для определения IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ . Оптическую плотность образцов измеряли на спектрофотометре Anthos 2020 («AnthosLabtec», Австрия) при длине волны 450 нм. Содержание цитокинов в образцах определяли также методом мультиплексного анализа, согласно инструкции фирм производителей (Mouse Magnetic Luminex Assays, «R&D Systems Inc.», США).

## **2.11 Определение количественного содержания нейротрофического фактора в структурах головного мозга**

Содержание нейротрофического фактора мозга BDNF оценивали в лизатах отдельных структур головного мозга, для которых характерна наиболее высокая его экспрессия (гиппокамп, фронтальная кора). Концентрацию нейротрофического фактора определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с применением специфической тест-системы фирмы «R&D Systems Inc.» (США) согласно прилагаемой инструкции.

## **2.12 Проточная цитофлуориметрия головного мозга и селезенки**

Для обнаружения введенных внутривенно спленоцитов в тканях головного мозга и селезенки сингенных агрессивных реципиентов, провели прижизненную окраску прекультивированных с аминазином спленоцитов с помощью витального красителя CFSE (Invitrogen, США) согласно методике производителя. Спустя 72 часа после трансплантации проводили эвтаназию агрессивных реципиентов с после чего извлекали головной мозг и селезенку. Перед цитометрическим исследованием

клеточную суспензию ткани головного мозга разделили на трёхступенчатом градиенте перколла (Sigma) для обогащения образцов лимфоцитами по описанной методике. Цитометрический анализ выполнили с помощью проточного цитофлюориметра «BD FACSVersе» и программного обеспечения «BD FACSuite».

### **2.13 Оценка показателей гемопоэза**

Для определения количества гемопоэтических предшественников костного мозга у мышей, из бедренной кости с помощью шприца вымывали костный мозг при помощи кондиционной среды RPMI1640 с добавлением 10% FCS. Количество клеток костного мозга в 1 мл определяли с использованием гематологического анализатора PCE-90 производства ERMA Inc (Япония). Чтобы выявить количество коммитированных предшественников клеток костного мозга ( $2,0 \times 10^4$ /мл) их инкубировали в 24-луночных планшетах ((Libro, USA) в метилцеллюлозной среде M 3434 (Stem Cell Technology, Canada), содержащей цитокины IL-3, IL-6, SCF, EPO. После 14 дней инкубации при температуре 37 °C во влажной атмосфере с содержанием 5% CO<sub>2</sub> подсчитывали гранулоцитарно-макрофагальные (КОЕ-ГМ) и гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарные (КОЕ-ЭММ) колонии с помощью инвертированного микроскопа в соответствии с рекомендациями Stem Cell Technologies (Канада). Результаты представляли в виде количества КОЕ на  $10^5$  клеток костного мозга.

Состав клеток периферической крови мышей анализировали на гематологическом анализаторе PCE-90 (ERMA Inc, Япония), а относительное количество форменных элементов крови определяли в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимзе.

### **2.14 Гистологическое исследование головного мозга**

Через 48 часов после трансплантации клеток селезёнки у агрессивных реципиентов проводили гистологическое исследование структур головного мозга. Под наркозом CO<sub>2</sub> мышам осуществляли транскардиальную перфузию фосфатно-солевым буфером (PBS), затем заменяли последний раствор 4% параформальдегидом в PBS. После декапитации головной мозг быстро извлекали и

помещали в фиксатор с 30% сахарозой при температуре 4 °С до полной дегидратации. Далее мозг замораживали в среде Tissue-Tek O.C.T. Compound («Sakura Finetek», США) и хранили при температуре -72 °С. Срезы мозга толщиной 30 мкм получали с помощью криотома HistoSafeMicroCut – SADV (Китай), поддерживающего рабочую температуру -20 °С, и фиксировали на стёкла, покрытые желатином для улучшения адгезии. Криосрезы окрашивались по методу Ниссля. Микрофотографии срезов, получали на микроскопе Nikon Eclipse Ci, соединенном с видеокамерой Nikon DS-Fi2. Для оцифровки микроскопических изображений использовали программу Image Pro Plus Software 6.0 (MediaCybernetics, CA, США). Оценивалась относительная плотность нейронов (%) в областях СА1, СА3 гиппокампа и фронтальной коре головного мозга, которая рассчитывалась как процент области интереса (136036 мкм<sup>2</sup> для фронтальной коры и 145907 мкм<sup>2</sup> для гиппокампа), занятой клетками, окрашенными по Ниссля.

### **2.15 Иммуногистохимический метод определения экспрессии Iba-1 в структурах головного мозга.**

Для выявления Iba-1-позитивных клеток в головном мозге, имеющих моноцитарно-макрофагальное происхождение использовали иммуногистохимический метод непрямого иммуноферментного анализа с антителами к кальций-связывающим адапторным молекулам. Криосрезы головного мозга были получены с помощи криотома HistoSafeMicroCut – SADV (China) от тех же животных, которые использовались для гистологического исследования головного мозга. Срезы обрабатывались по стандартному протоколу: сначала их инкубировали в 3% растворе перекиси водорода в течение 30 минут, чтобы подавить эндогенную пероксидазную активность, а затем промывали 0,1 М фосфатным буфером три раза. После этого срезы помещали в 10% козью сыворотку на один час при комнатной температуре, чтобы заблокировать неспецифическое связывание. Для обнаружения Iba-1 использовали 2 типа антител, в качестве первичных антител для обнаружения собственного белка Iba-1 использовали кроличьи антитела (разведение 1:500; Rabbit, Wako, Japan), инкубация с которыми

проходила в течение 18 часов при температуре 4 °C, после чего использовались биотилинированные антитела (1:250; goat anti-rat IgG; Vector Laboratories). Чтобы выявить биотиновую метку, срезы обрабатывали авидин-пероксидазным комплексом (ABC, Vector Laboratories). Для специфического коричневого окрашивания структур, содержащих белок Iba-1, была проведена инкубация с 3,3'-диаминобензидин тетрахлоридом (Sigma-Aldrich). Анализ проводили на криосрезах толщиной 30 мкм, границы анатомических структур мозга определяли по атласу: фронтальные срезы мозга вдоль лобной коры (AP: 2,93–2,45 мм), стриатума (AP: 1,21–0,73 мм) и гиппокампа (AP: от -1,67 до -2,45).

## **2.16 Статистическая обработка результатов**

Для статистической обработки данных использовали методы статистического анализа с применением программных пакетов «Statistica 10» (StatSoft, США). При анализе количественных данных проверяли нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для каждой непрерывной величины определяли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При нормальном распределении и равных дисперсиях в группах для сравнения независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента. Если распределение отклонялось от нормального, использовали U-критерии Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Для сравнения показателей трёх и более независимых групп применяли критерий Краскела-Уоллиса, а при наличии статистически значимых различий проводили апостериорный попарный анализ межгрупповых различий с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия частот в независимых группах анализировали с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным  $p \leq 0,05$ . Объём проведённых исследований позволял оценить результаты с достоверностью 95–99% при использовании соответствующих статистических методов.

## **2.17 Дизайн исследования**

На первом этапе среди популяции самцов (CBA×C57Bl/6)F1 производили отбор особей, демонстрирующих активный тип поведения в «открытом поле» с



последующим моделированием у них агрессивного фенотипа путем 20-кратных побед в ежедневных межсамцовых конфронтациях с пассивными партнерами. У агрессивных самцов (CBA×C57Bl/6)F1 подтверждалась сформированность агрессивного фенотипа по наличию характерных для состояния агрессивности паттернов поведения, показателей функциональной активности иммунной и нервной систем. Агрессивные самцы использовались далее в качестве доноров и реципиентов иммунокомпетентных клеток.

На втором этапе исследования у агрессивных самцов производилось выделение иммунокомпетентных клеток селезенки; обработка их *in vitro* аминазином с последующей оценкой функциональной активности (пролиферативная активность, продукция цитокинов) прекультивированных с аминазином и без препарата (контроль) спленоцитов.

На третьем этапе исследования модифицированные аминазином *in vitro* спленоциты (неразделенная суспензия клеток или их лимфоцитарная фракция) агрессивных доноров внутривенно вводились сингенным агрессивным реципиентам, которые составили экспериментальную группу реципиентов. Контрольной группе реципиентов трансплантировали соответствующие клетки селезенки, но, прекультивированные без аминазина.

У всех агрессивных реципиентов оценивали:

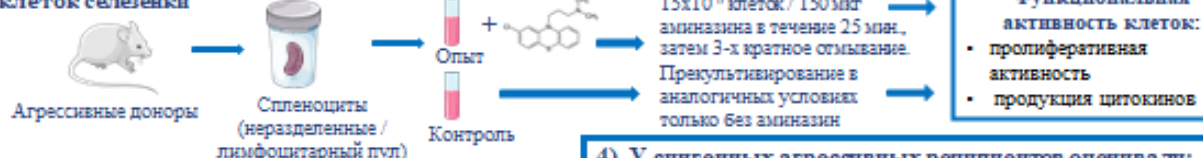
- а) показатели функциональной активности иммунной системы (*in vivo* и *in vitro*);
- б) показатели гемопоэза, клеточный состав периферической крови, уровень гемоглобина;
- в) показатели функциональной активности нервной системы и плотность пирамидных нейронов в отдельных структурах головного мозга, патогенетически значимых для агрессии.

У агрессивных реципиентов также в паренхиме селезенки и головного мозга визуализировали системно введенные прекультивированные с аминазином спленоциты доноров. Дизайн исследования представлен на нижеприведенном рисунке (Рис 3).

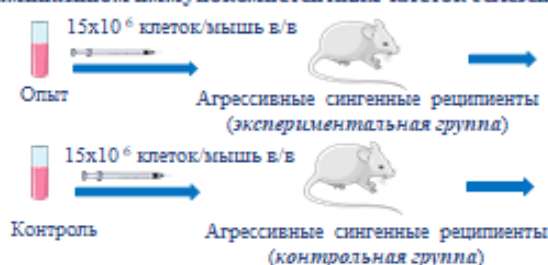
### 1) Отбор животных с активным типом ОИП



### 2) Выделение и прекультирование иммунокомпетентных клеток селезенки



### 3) Трансплантация прекультированных с аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки



### 4) У сингенных агрессивных реципиентов оценивали:

Нервная система:

- поведенческий фенотип
- содержание цитокинов, BDNF, экспрессия Iba1, плотность пирамидных нейронов в структурах головного мозга

Иммунная система:

- интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа
- пролиферативная активность спленоцитов
- продукция цитокинов спленоцитами

Показатели гемопоэза

- колониобразующую активность костномозговых гемопоэтических предшественников
- клеточный состав периферической крови
- уровень гемоглобина

Визуализация внутривенно введенных прекультированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров в паренхиме селезенки и головного мозга сингенных агрессивных реципиентов

Рисунок 3 - Дизайн исследования

## Глава 3 Результаты собственных исследований

### 3.1 Характеристика агрессивных мышей (CBA×C57Bl/6)F1

#### 3.1.1 Паттерны поведения

Анализ поведения включенных в исследование самцов (CBA х C57Bl/6)F1 в тесте «Открытое поле» подтвердил, что формирование агрессивной стратегии поведения сопровождается изменением поведения в указанном тесте, что проявляется повышением локомоторной активности в периферических квадратах поля при ее снижении в центральных квадратах. Последнее указывает на снижение исследовательской активности и подтверждается изменением показателей вертикальной двигательной активности (уменьшением числа свободных стоек) при сравнении выше указанных показателей с таковыми у интактных активных самцов, составивших контрольную группу (Таблица 1).

Таблица 1 - Показатели поведения агрессивных самцов (CBAxC57Bl6)F1 в тесте «Открытое поле» ( $M \pm SD$ ).

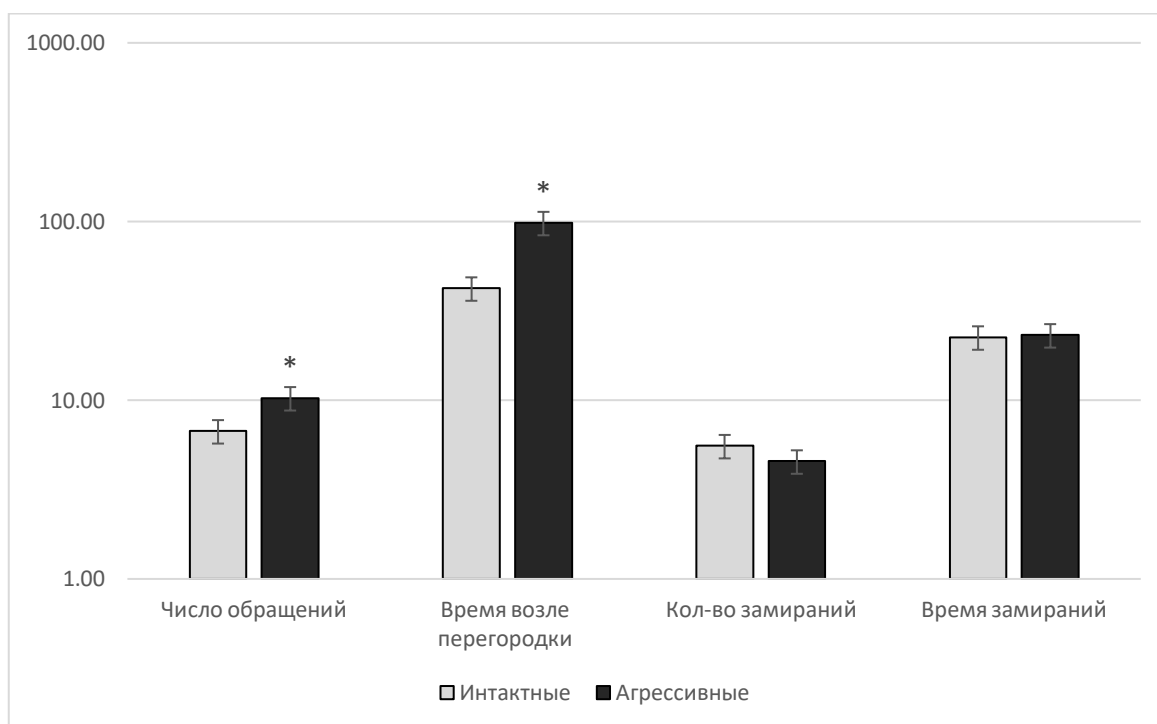
Группы	Горизонтальная двигательная активность			Вертикальная двигательная активность		
	Периферическая	Центральная	суммарная	Свободная	с опорой на стенку	Суммарная
Интактные самцы	170,24±13,04	18,24±4,2	188,48±17,24	3,1±1,2	6,8±1,2	9,9±2,4
Агрессивные самцы	208,32±14,04*	8,94±4,12*	217,26±18,16	1,1±0,5*	4,8±1,1	5,9±1,6*

Примечание:

\* -  $p < 0,05$ ; по сравнению с интактными животными (U критерий Манна-Уитни).

При этом зарегистрировано также повышение эмоциональной реактивности агрессивных самцов, проявляющейся в повышенном количестве фекальных болюсов (интактные -  $1,87 \pm 0,72$ ; агрессивные  $5,21 \pm 1,2$ ;  $p < 0,01$ ), что косвенно свидетельствует о повышенной тревожности.

Оценка агрессивной мотивации в тесте «Перегородка» агрессивных самцов (CBAxC57Bl6)F1 показала достоверное увеличение числа подходов (обращений) и времени, проведенном рядом с перегородкой (Рис.4).



Примечание:

■ Интактные – животные с активным типом поведения;

■ Агрессивные – агрессивные животные;

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с интактными животными (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 4 - Оценка агрессивной мотивации агрессивных самцов (CBAxC57Bl6)F1 ( $M \pm SD$ ).

Оценка уровня агрессии в тесте «Агонистическое взаимодействие» выявил у большинства агрессивных самцов (CBAxC57BL/6) F1 увеличение общего времени и числа атак; снижение латентного времени атак; а также увеличение времени враждебного поведения и агрессивного груминга с возрастанием количества угроз (Таблица 2).

Таблица 2 – Уровень агрессивности мышей (CBAxC57Bl6)F1 после 20-кратного опыта побед в межсамцовых конфронтациях.

<i>Параметры поведения</i>	Интактные	Агрессивные
<i>Атаки</i>		
<i>Латентное время, сек</i>	277,4±55,8	73,6±12,5***
<i>Число</i>	2,5±1,5	7,3±1,2**
<i>Общее время, сек</i>	11,1±6,9	28,3±2,6**
<i>Враждебное поведение</i>		
<i>Латентное время, сек</i>	25,3±11,3	22,1±12,8
<i>Число</i>	19,3±2,3	28,3±1,5*
<i>Общее время, сек</i>	245,6±215,1	115, 8±1,4*
<i>Разбрасывание чужой подстилки</i>		
<i>Латентное время, сек</i>	6,0±3,9	5,0±2,1
<i>Число</i>	6,4±7,0	5,8±1,8
<i>Общее время, сек</i>	2,2±1,8	2,3±1,6
<i>Аутогруминг</i>	8,6±15,5	8,2±5,3
<i>Угрозы</i>	1,7±0,5	2,2±3,3*
<i>Агрессивный груминг</i>	17,8±7,6	17,6±8,8

Примечание:

Интактные – животные с активным типом поведения;

Агрессивные – агрессивные животные;

Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ ); \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$ ; \* \* \* -  $p < 0,001$  (U критерий Манна-Уитни).

Следовательно, у мышей (СВАхС57Bl6)F1 после 20-кратного опыта побед в межсамцовых конфронтациях сформировалось агрессивное поведение.

### 3.1.2 Интенсивность иммунного ответа

Как и ожидалось, самцы с агрессивным поведением характеризовались повышенной относительно интактных мышей интенсивностью гуморального иммунного ответа, на что указывает более высокие показатели как относительного, так и абсолютного количества АОК селезенки (Таблица 3). Как видно из выше указанной таблицы 3, высота реакции ГЗТ была сопоставима с таковой у интактных активных самцов, составляющих контрольную группу.

Таблица 3 – Интенсивность гуморального иммунного ответа и высота реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) у интактных и агрессивных самцов СВАхС57Вl/6)F1.

Группы животных	Относительное число АОК ( $10^{-6}$ )	Абсолютное число АОК	Индекс реакции ГЗТ (%)
Интактные (n=29)	443,5±34,4	61540,1±1994,8	66,3±8,2
Агрессивные (n=19)	658,8±61,4*	92731,3±1331,2*	76,2±10,1

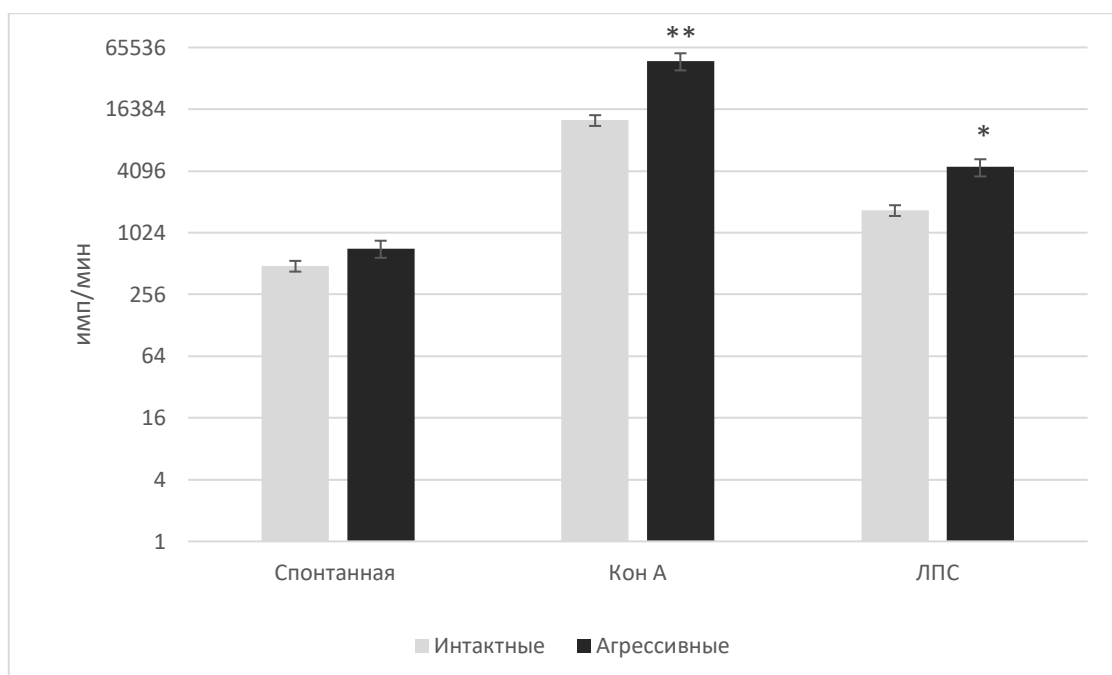
Примечания:

\*-  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими показателями в группе контрольных интактных самцов (U критерий Манна-Уитни).

Показанная стимуляция иммунного ответа вследствие формирования агрессивного поведения согласуется с известными данными [Идова и др. 2014; Takahashi et al, 2018].

### 3.1.3 Уровень пролиферативной активности спленоцитов

При исследовании функциональной активности клеток селезенки агрессивных самцов СВАхС57Вl/6)F1 показано, что спленоциты указанных мышей характеризуются более высокой митоген-индуцированной пролиферативной активностью по сравнению с таковой в группе интактных активных самцов (Рисунок 5).



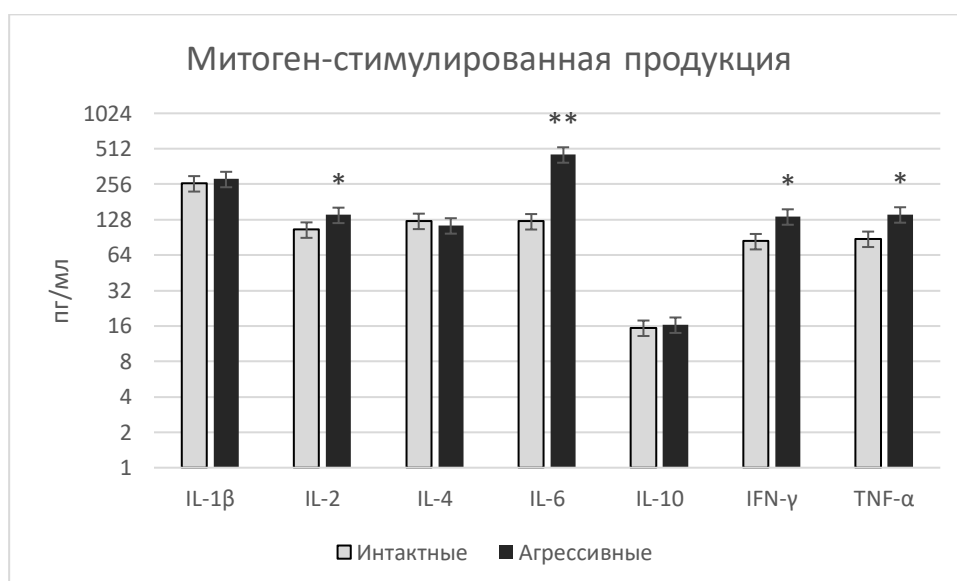
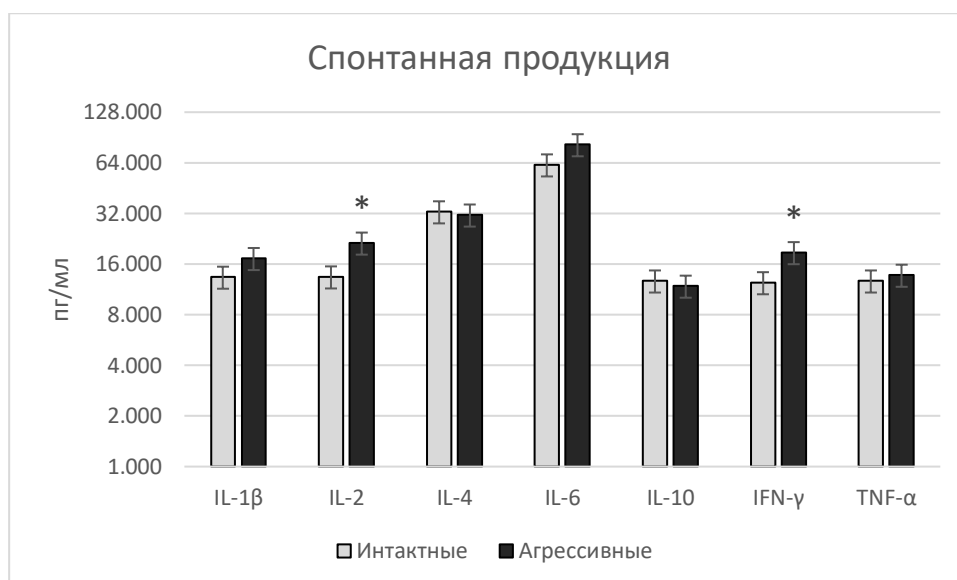
Примечания:

\*-  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующими показателями в группе контрольных интактных самцов (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 5. Пролиферативная активность (имп/мин) спленоцитов у интактных и агрессивных самцов (CBAx57Bl6)F1.

### 3.1.4 Продукция цитокинов спленоцитами

У агрессивных самцов (CBAx57Bl6)F1 показана более высокая по сравнению с интактными мышами спонтанная и митоген-стимулированная продукция цитокинов IL-2, INF- $\gamma$ . В культуральных супернатантах спленоцитов стимулированных митогенами продемонстрировано также более высокое содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  (Рисунок 6); что согласуется с ранее опубликованными данными о продукции цитокинов клетками селезенки при стресс-индуцированной агрессии [Idova et al., 2015].



**Примечания:**

■ – образцы супернатантов клеток селезенки интактных мышей, с активным типом поведения

■ – образцы супернатантов клеток селезенки агрессивных мышей.

Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n=10$  в каждой группе. Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) для спонтанной продукции цитокинов IL-2, IFN- $\gamma$ ; для митоген-стимулированной продукции IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в группах интактных и агрессивных мышей (U критерий Манна-Уитни).

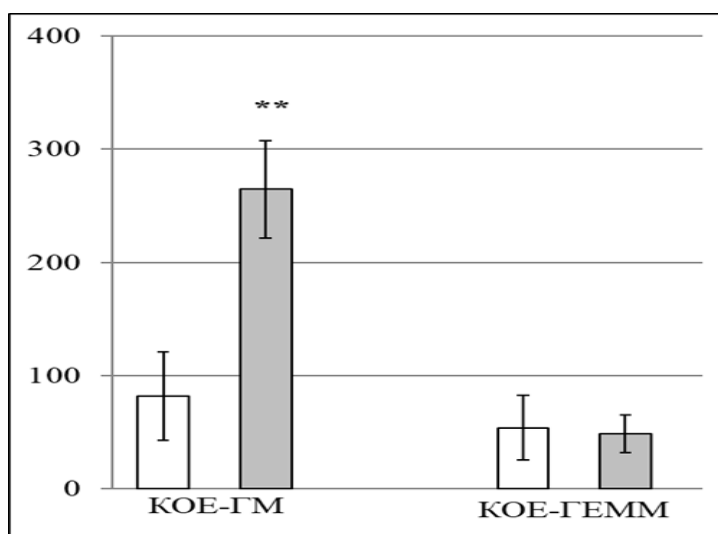


Рисунок 6 - Продукция цитокинов (пг/мл) спленоцитами интактных и агрессивных самцов (CBA×C57Bl6)F1.

Показанные изменения с продукции цитокинов клетками селезенки агрессивных самцов согласуется с результатами других исследователей [Идова и др. 2015; Takahashi et al, 2018, 2024].

### 3.1.5 Показатели гемопоэза

В проведенных исследованиях показано, что формирование агрессивного поведения у самцов (CBA×C57Bl/6)F1 сопровождалось, оживлением в костном мозге миелоидного направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки, что проявилось почти в трехкратном увеличении количества КОЕ – ГМ относительно такого в костном мозге интактных мышей контрольной группы (Рисунок 7).



Примечания:

КОЕ-ГМ – Гранулоцитарно-макрофагальная колониеобразующая единица.

КОЕ-ГЭММ – Гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарная колониеобразующая единица.

По оси ординат – количество КОЕ/10<sup>5</sup> клеток костного мозга.

□ – Интактный контроль (мыши с активным типом поведения).

■ – Агрессивные мыши.

Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n = 10 - 12$  в каждой группе \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$  – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем в группе интактного контроля (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 7 - Колониеобразующая активность костномозговых гемопоэтических предшественников у интактных и агрессивных самцов (CBA×C57Bl/6)F1.

Как следствие усиления миелоидной дифференцировки в костном мозге, в периферической крови агрессивных мышей наблюдалось значительное увеличение количества лейкоцитов и моноцитов (Таблица 4).

Таблица 4 – Количество форменных элементов в периферической крови у интактных и агрессивных мышей (CBA×C57Bl/6)F1.

Группы мышей	Лейкоциты ( $10^6/\text{мл}$ )	Моноциты (%)	Нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)
Интактные самцы (мыши с активным типом поведения)	$6,9 \pm 1,4$	$1,1 \pm 0,3$	$17,1 \pm 2,0$	$62,0 \pm 3,0$
Агрессивные самцы	$12,3 \pm 2,8^{**}$	$3,1 \pm 1,2^{**}$	$26,3 \pm 4,3^{**}$	$79,9 \pm 5,1^{**}$

Примечания:

\*\* -  $p \leq 0,01$  – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем в группе интактных животных; (U критерий Манна-Уитни).

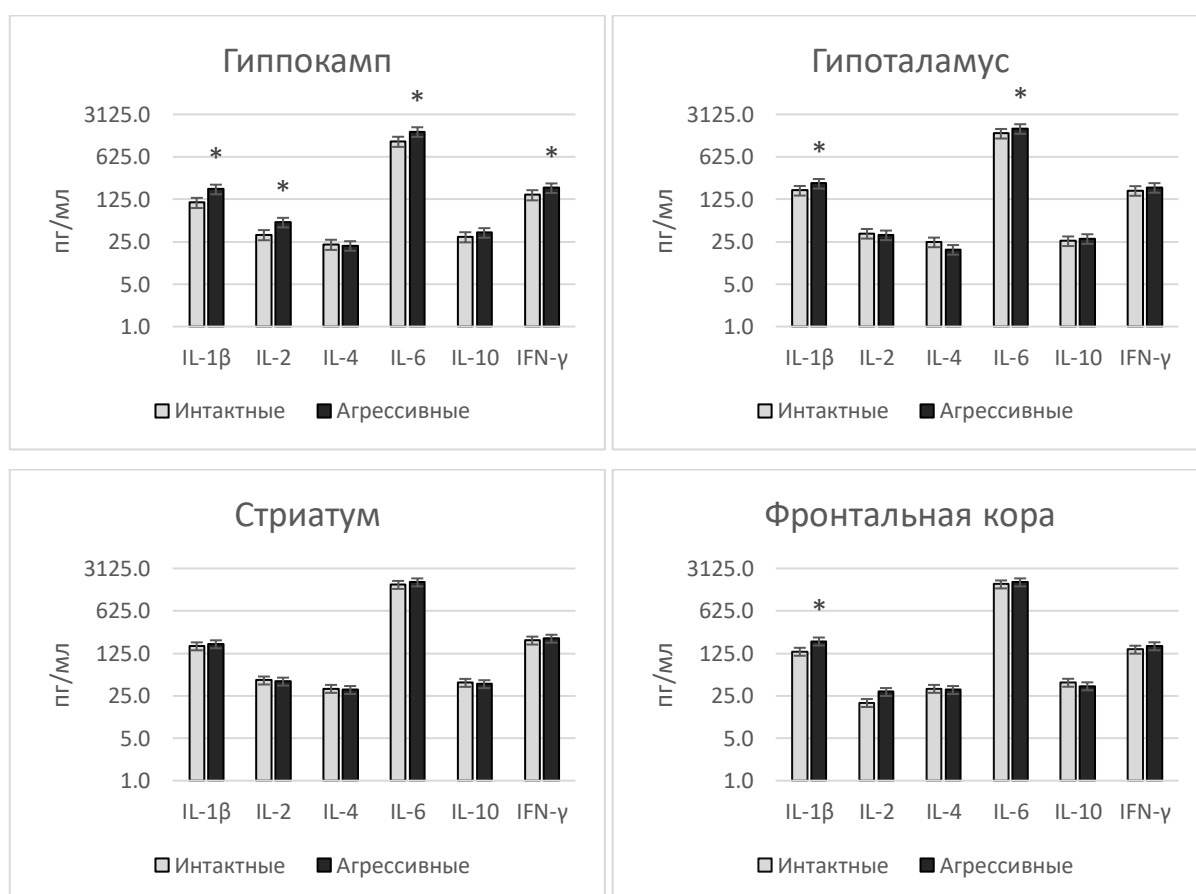
Как видно из вышеприведенной таблицы 4, у агрессивных самцов регистрировалось также увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови, что характерно для воспалительных реакций, в том числе и вследствие длительного воздействия стрессирующих факторов [McKim et al, 2018; Orlovskaya et al, 2018]. У агрессивных самцов зарегистрировано увеличение в крови количества лимфоцитов, что согласуется с ранее опубликованными данными [Идова и др. 2014; Takahashi et al, 2018].

### 3.1.6 Содержание цитокинов в структурах головного мозга

Как уже упоминалось выше, попадая в мозг, цитокины участвуют в центральных механизмах регуляции различных поведенческих реакций и вносят существенный вклад в развитие психических расстройств, включая патологическую агрессию [Alperina, 2019, 2021, 2023]. Как и ожидалось, формирование агрессивной стратегии поведения соотносится с изменением содержания цитокинов в некоторых структурах мозга, патогенетически значимых для агрессивного состояния:

- в гиппокампе: повышение уровня IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ ;
- в гипоталамусе: повышение уровня IL-1 $\beta$ , IL-6;
- во фронтальной коре: повышение уровня ИЛ-1 $\beta$ .

Существенных изменений уровня исследуемых цитокинов в стриатуме не выявлено (Рисунок 8).



Примечание:

- – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга интактных животных с активным типом поведения;
- – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга агрессивных мышей. Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) для цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ ; \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$  по сравнению с интактными животными (U критерий Манна-Уитни).

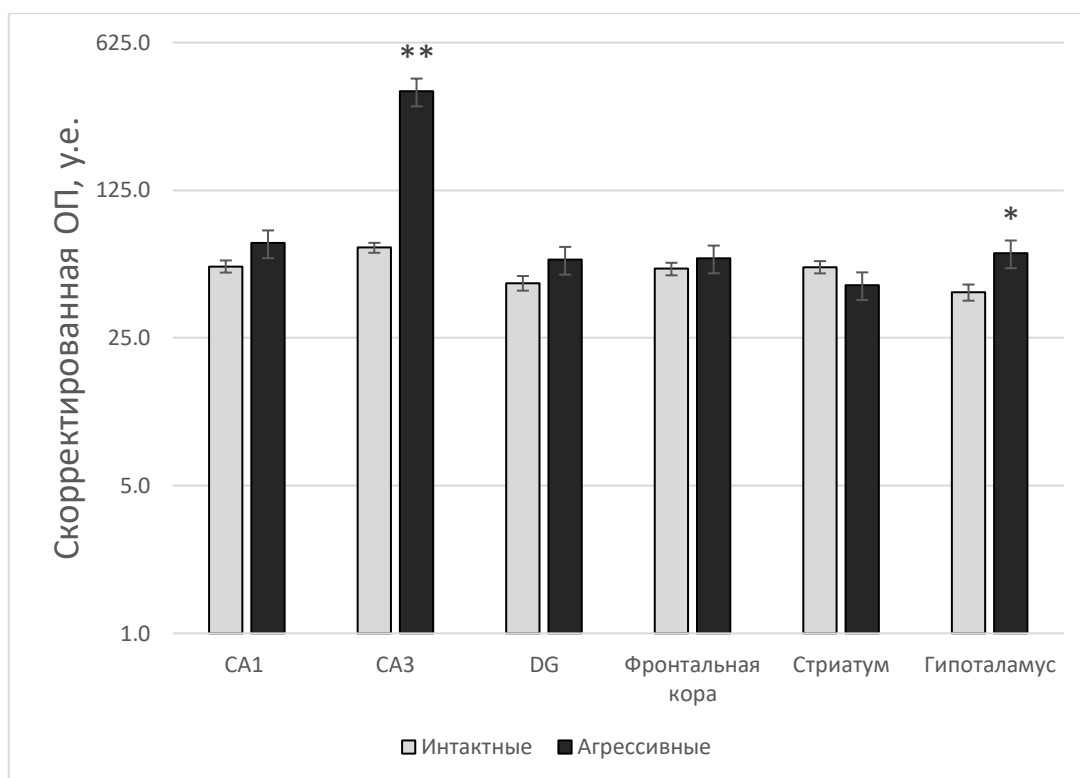
Рисунок 8 – Содержание цитокинов (пг/мл) в структурах головного мозга интактных и агрессивных самцов (CBA x C57BL/6)F1.

Полученные результаты подтверждают наличие описанного ранее [Alperina 2019, 2021, 2023] выраженного нейровоспалительного компонента в патогенезе агрессии.

### **3.1.7 Экспрессия маркера активированной микроглии Iba-1 в отдельных структурах головного мозга**

В исследовании оценивали уровень экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 в отдельных структурах головного мозга (зубчатой извилине (DG) и областях CA1, CA3 гиппокампа, гипоталамусе, фронтальной коре и стриатуме).

В результате исследований получены достоверные данные о повышении экспрессии Iba-1 в области CA3 гиппокампа. Достоверной разницы уровня экспрессии указанного маркера в правом и левом полушариях головного мозга не выявлено. При этом наблюдалось также повышение уровня экспрессии Iba-1 в гипоталамусе (Рисунок 9).



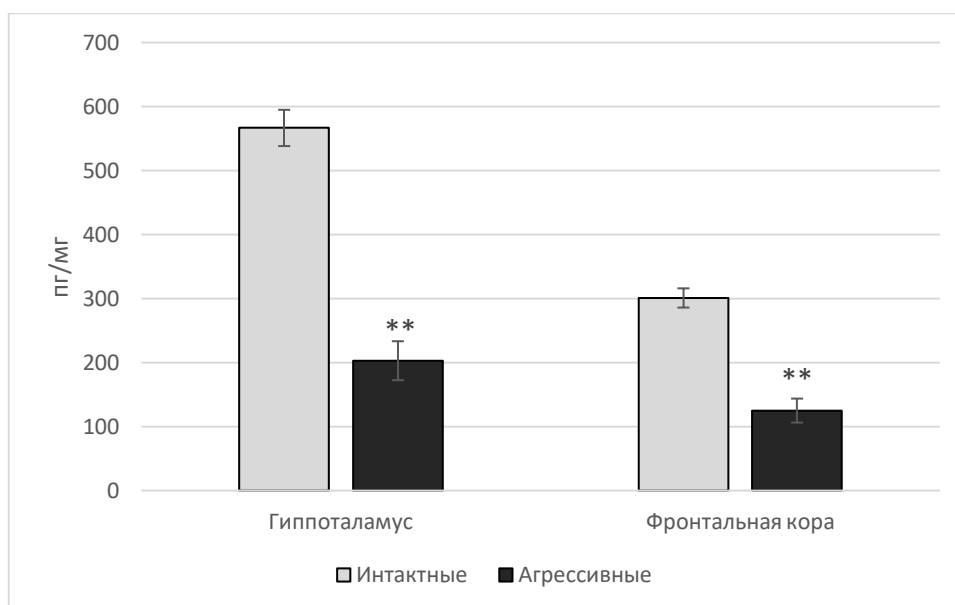
Примечание:

- – Интактные – животные с активным типом поведения;
- – Агрессивные – агрессивные животные; \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$  по сравнению с интактными животными (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 9 – Экспрессия Iba-1 в структурах головного мозга интактных и агрессивных мышей (CBAxC57BL/6).

### 3.1.8 Уровень BDNF в отдельных структурах головного мозга

В результате проведенных исследований показано, что продемонстрированное у агрессивных самцов повышение экспрессии Iba-1 в гиппокампе регистрировалось на фоне выраженного снижения уровня BDNF в указанной структуре мозга, а также во фронтальной коре (Рисунок 10), указывающего на низкий уровень пластичности мозга.



Примечание:

- – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга интактных животных с активным типом поведения;
- – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга агрессивных мышей с 20-кратным опытом побед; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с интактными животными (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 10 - Содержание BDNF (пг/мг ткани) в структурах головного мозга интактных и агрессивных мышей (CBAx57BL/6) F1.

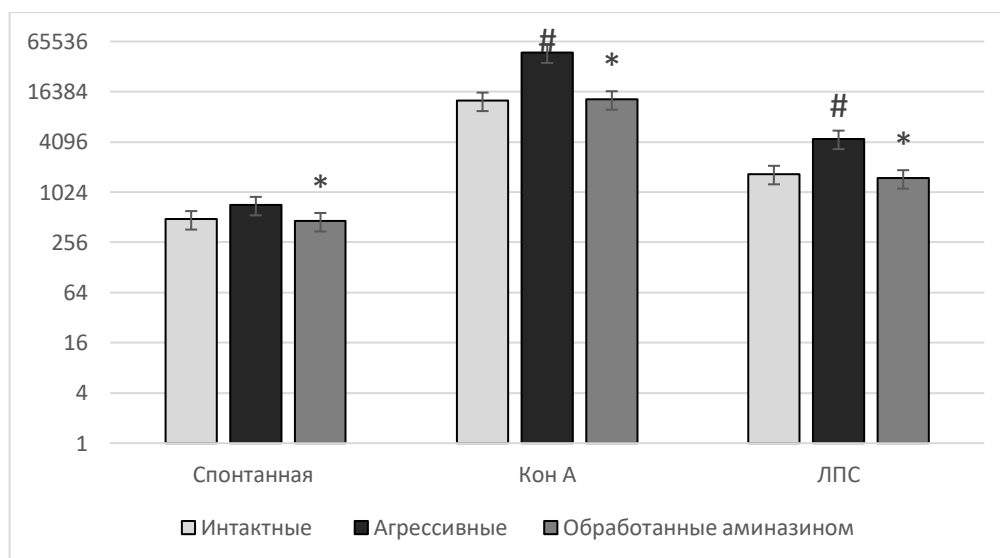
Таким образом, подтверждено, что у самцов (CBAx57BL/6) F1 после 20-кратного опыта побед в агонистических взаимодействиях формируется агрессивный фенотип.

### 3.2 Влияние аминазина на функциональную активность иммунокомпетентных клеток селезенки *in vitro*

При моделировании стресс-индуцированной агрессии авторами методики было отмечено вовлечение клеток селезенки в наблюдаемые у агрессивных самцов иммуномодулирующие, так и, возможно, компенсаторные реакции [Kudryavtseva, 2020]. Принимая во внимание рецептор-опосредованные иммуномодулирующие свойства аминазина, которые были описаны в главе 1.7, были исследованы

показатели функциональной активности иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных самцов (CBAx57BL/6)F1 после прекультивирования клеток с аминазином. Оптимальная концентрация указанного препарата для обработки спленоцитов *in vitro* (150 мкг /15x10<sup>6</sup> клеток / мышь) была определена ранее по выраженности нейрорепрессивного эффекта у реципиентов (активных самцов (CBAx57BL/6)F1), которым внутривенно вводили прекультивированные с аминазином в различных дозах спленоциты [Фомичева и др., 2009, 2011; Маркова и др., 2013] и подтверждена в предварительной серии экспериментов по влиянию трансплантации указанных клеток на параметры ОИП у сингенных агрессивных реципиентов.

Показано, что после обработки спленоцитов агрессивных самцов аминазином (150 мкг /15x10<sup>6</sup> клеток/мышь) регистрировалось снижение спонтанной, равно как и повышенной при состоянии агрессивности митоген-индуцированной пролиферативной активности указанных клеток (Рисунок 11).



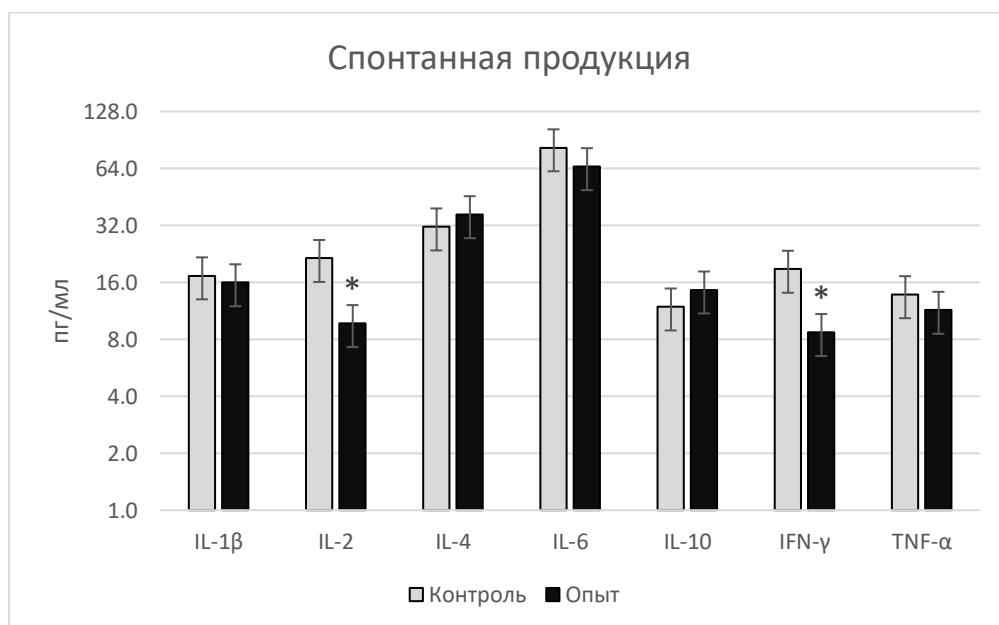
Примечание:

- – Спленоциты интактных животных, с активным типом поведения.
  - – Контрольная группа спленоцитов агрессивных самцов (клетки прекультивированны без аминазина).
  - – Спленоциты агрессивных самцов, прекультивированные с аминазином;
- p<0,05 для всех типов пролиферации (критерий Краскела-Уоллиса); #- p <0,05 по сравнению с соответствующим показателем у интактных животных; \*- p <0,05 по

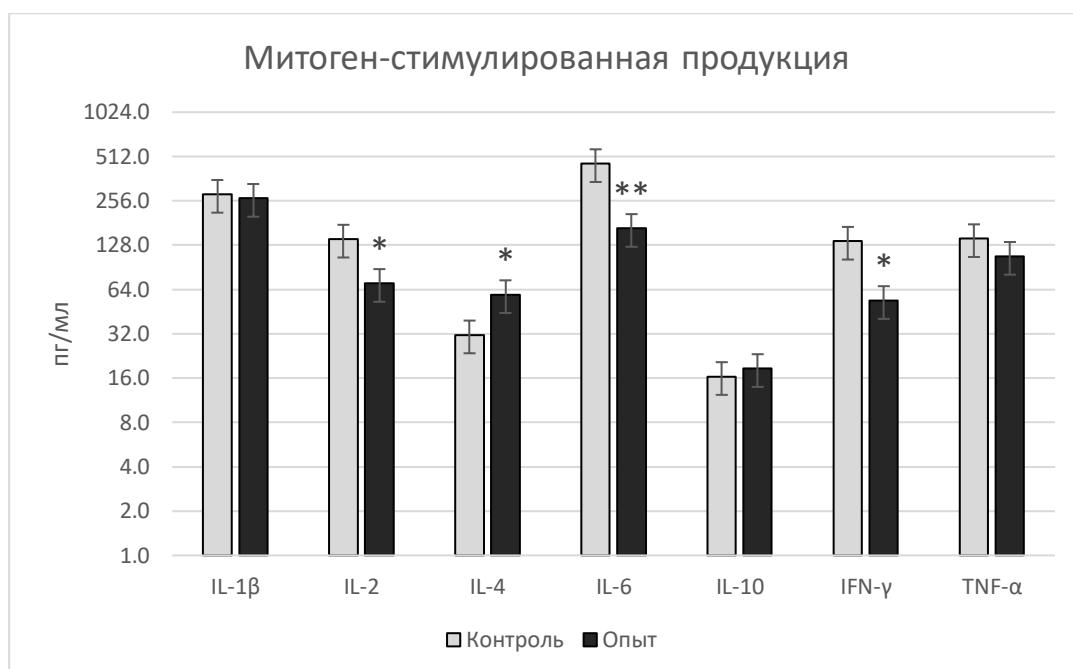
сравнению с соответствующим показателем у агрессивных животных (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 11 – Пролиферативная активность (имп/мин) спленоцитов агрессивных самцов (СВАхС57BL/6)F1 после обработки клеток *in vitro* аминазином.

В процессе исследования установлено также снижение спонтанной и митоген-стимулированной продукции прекультивированными с аминазином клетками селезенки цитокинов IL-2, IFN- $\gamma$  и стимулированной продукции IL-6 при повышении стимулированной продукции IL-4 (Рисунок 12).







Примечание:

■ – Контрольная группа спленоцитов агрессивных самцов (прекультивированные без аминазина клетки).

■ – Экспериментальная группа спленоцитов агрессивных самцов (прекультивированные с аминазином клетки).

Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) для спонтанной продукции цитокинов IL-2, INF- $\gamma$ ; для митоген-стимулированной продукции IL-2, IL-4, IL-6, INF- $\gamma$ ; \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$  по сравнению с соответствующим контролем (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 12 – Спонтанная и митоген-стимулированная продукция цитокинов (пг/мл) обработанными *in vitro* аминазином спленоцитами агрессивных самцов (CBA x C57BL/6)F1.

Следовательно, результаты проведенных исследований свидетельствует о том, что аминазин в условиях *in vitro* модифицирует функциональную активность спленоцитов агрессивных самцов (CBA x C57BL/6)F1, что выражается в изменении

пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток селезенки и продукции ими ряда цитокинов.

В нижеследующей главе 3.3 представлены результаты исследований, демонстрирующих влияние трансплантации аминазин-модифицированных ИКС (неразделенная суспензия спленоцитов и их лимфоцитарная фракция) агрессивных доноров на функциональную активность иммунной системы (раздел 3.3.1), показатели гемопоэза (раздел 3.3.2), а также структурно-функциональные параметры нервной системы, включая поведенческий фенотип (раздел 3.3.3) сингенных агрессивных реципиентов.

### **3.3 Влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных доноров на параметры функциональной активности иммунной и нервной систем сингенных агрессивных реципиентов.**

Экспериментальную группу реципиентов составили агрессивные самцы (CBA x C57BL/6)F1, которым были внутривенно введены сингенные клетки селезенки (неразделенная суспензия клеток и их лимфоцитарная фракция) агрессивных доноров с аминазин-модифицированной функциональной активностью.

Контрольную группу агрессивных реципиентов составили мыши, которым в аналогичных условиях эксперимента внутривенно вводили спленоциты, прекультивированные без присутствия аминазина. В качестве групп контроля использовались также агрессивные самцы.

#### **3.3.1 Показатели функциональной активности иммунной системы агрессивных реципиентов**

##### **3.3.1.1 Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа**

Формирование агрессивного фенотипа сопровождается, как известно повышением интенсивности гуморального иммунного ответа [Идова 2014. Takahashi et al, 2018, 2024], что подтверждено и в собственных исследованиях (глава 3.1.2). Результаты проведенного исследования, представленные в

нижеследующей таблице 5, свидетельствуют о том, что после системного внутривенного введения аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов (как неразделенной суспензии клеток, так и их лимфоцитарной фракции) у агрессивных сингенных реципиентов (CBA х C57BL/6)F1 наблюдается нормализация гуморального иммунного ответа, оцененного как по относительному, так и абсолютному числу АОК селезенки. При этом существенных изменений высоты реакции ГЗТ, отражающей интенсивность клеточного иммунного ответа, у реципиентов не наблюдалось (Таблица 5).

Таблица 5 – Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа агрессивных реципиентов (CBA×C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров.

Параметры	Группы реципиентов		Агрессивные самцы
	Контрольная группа	Экспериментальная группа	
<i>Относительное число АОК (АОК/10<sup>6</sup>)</i>			
Неразделенная суспензия спленоцитов	881,18±270,46	445,58±103,29 **	658,8±61,4
Лимфоцитарная фракция спленоцитов	793,56±222,76	473,31±127,86**	
<i>Абсолютное число АОК</i>			
Неразделенная суспензия спленоцитов	94298,75±1571,35	64784,05±2648,3 **	92731,3±1331,2
Лимфоцитарная фракция спленоцитов	91854,98±9250,84	66611,66±3744,9**	
<i>Уровень реакции ГЗТ (%)</i>			
Неразделенная суспензия спленоцитов	69,5 ± 7,92	73,0±6,2	76,2±10,1
Лимфоцитарная фракция спленоцитов	79,56 ± 9,65	80,83 ± 5,45	

Примечание:

Контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация ИКК селезенки, прекультивированных без аминазина).

Экспериментальная группа агрессивных реципиентов (трансплантация ИКК селезенки, прекультивированных с аминазином).

Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n = 12$  в каждой группе;  $p < 0,05$  для абсолютного и относительного числа АОК (критерий Краскела-Уоллиса); \*\* -  $p$

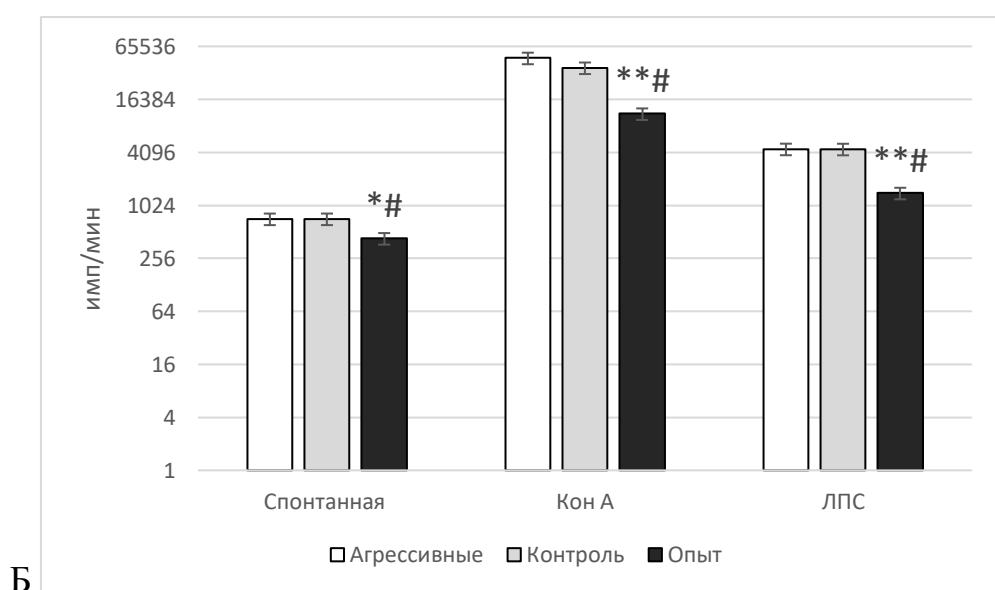
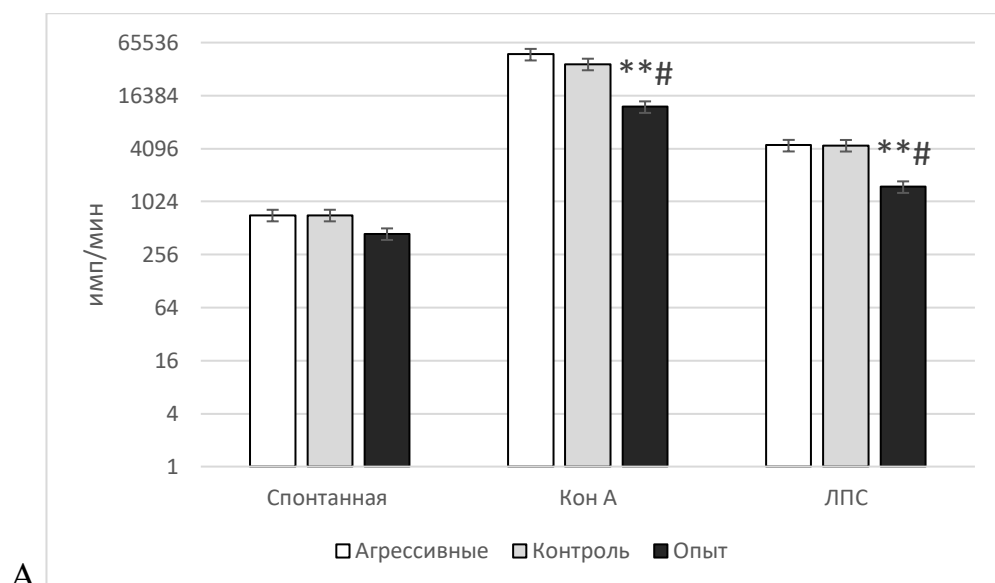
$<0,01$  относительно соответствующего показателя в контрольной группе реципиентов; #-  $p < 0,05$  между соответствующими показателями у агрессивных самцов и агрессивных реципиентов (U критерий Манна-Уитни).

Обращает на себя внимание тот факт, что количество АОК селезенки (как относительное, так и абсолютное) у агрессивных реципиентов соответствуют таковым у интактных активных самцов (Таблица 4), что свидетельствует о нормализации интенсивности гуморального иммунного ответа после трансплантации иммунокомпетентных клеток селезенки, модифицированных *in vitro* аминазином.

При этом, как видно из представленной таблицы 5, существенных изменений высоты реакции ГЗТ у реципиентов не наблюдалось.

### **3.3.1.2 Пролиферативная активность спленоцитов**

После трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки у сингенных агрессивных реципиентов (СВА х C57Bl/6)F1 показано значительное снижение индуцированной митогенами (Кон-А и ЛПС) пролиферативной активности спленоцитов, которая, как показано выше (п. 3.1.3), была повышена при стресс-индуцированной агрессии; при этом клетки неразделенной суспензии клеток селезенки и их лимфоидной фракции оказывают на указанные показатели аналогичные по направленности и сопоставимые по интенсивности эффекты (Рисунок 13). При этом, после введения аминазин-модифицированных лимфоидных клеток селезенки агрессивных доноров регистрировалось также снижение спонтанной пролиферативной активности спленоцитов сингенных агрессивных реципиентов (Рисунок 13-Б)



Примечания:

А – Пролиферативная активность спленоцитов после трансплантации аминазин-модифицированных неразделенных клеток селезенки.

Б – Пролиферативная активность спленоцитов после трансплантации аминазин-модифицированных лимфоидных клеток селезенки.

□ – Спленоциты агрессивных мышей.

■ – Спленоциты агрессивных реципиентов после трансплантации прекультивированных без аминазина клеток селезенки агрессивных доноров, (контрольная группа реципиентов).

■ – Спленоциты агрессивных реципиентов после трансплантация прекультивированных с аминазином клеток селезенки агрессивных доноров

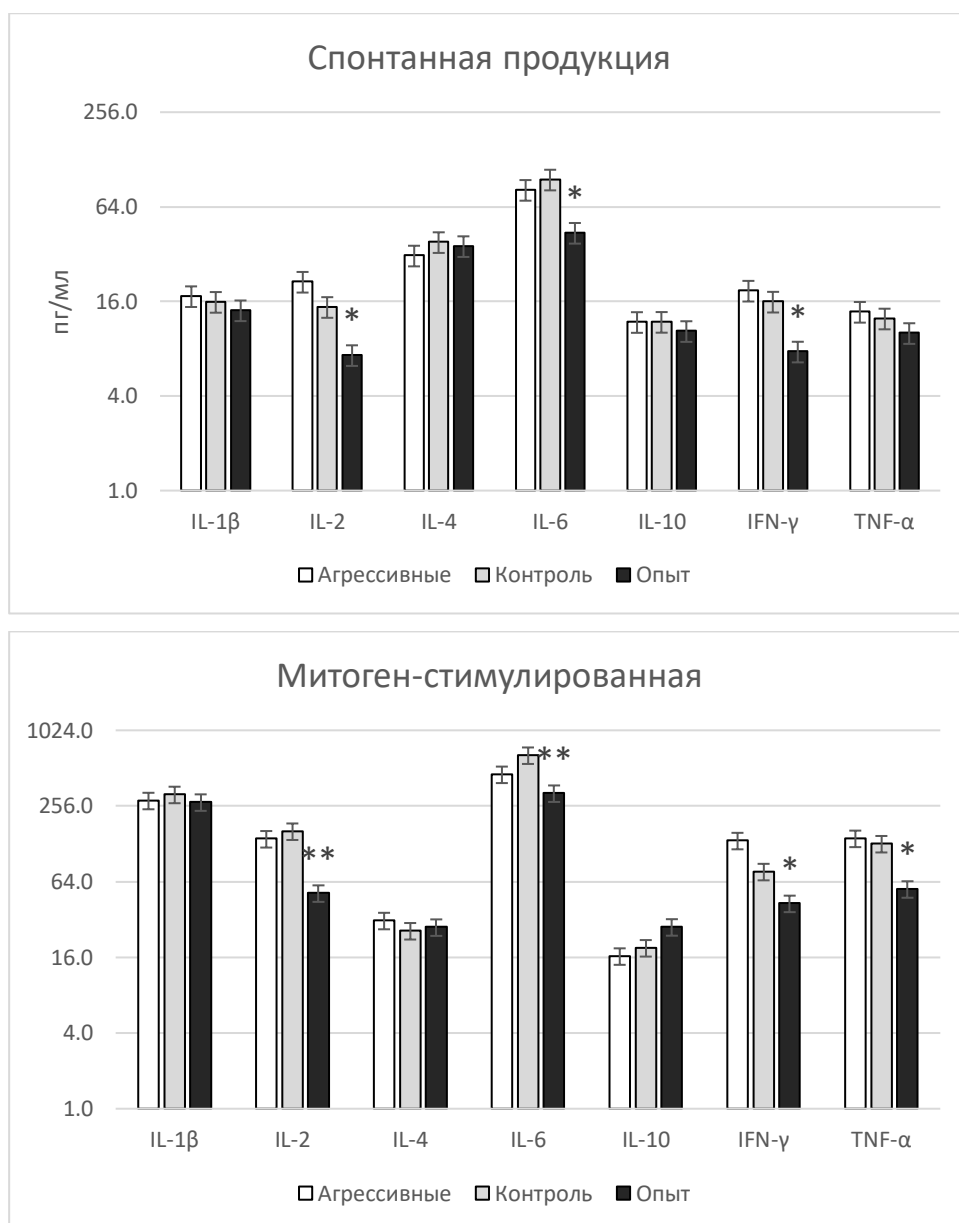
(экспериментальная группа реципиентов);  $n = 14$  в каждой группе; \*\* -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в контрольной и экспериментальных группах реципиентов; #-  $p < 0,05$  между соответствующими показателями у агрессивных самцов и агрессивных реципиентов (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 13 – Пролиферативная активность (имп/мин) спленоцитов агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров.

Следовательно, *in vitro* аминазин-модифицированные спленоциты (как неразделенная суспензия клеток, так и лимфоциты в их составе) после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам (CBA×C57BL/6)F1 индуцируют нормализацию антителообразования в селезенке и пролиферативной активности спленоцитов, что свидетельствует о корригирующем эффекте введенных клеток на указанные показатели.

### 3.3.1.3 Продукция цитокинов спленоцитами

В процессе исследования выявлено, что трансплантация аминазин-модифицированной неразделенной суспензии спленоцитов агрессивных доноров (CBA х C57BL/6)F1 вызывает у сингенных агрессивных реципиентов снижение спонтанной и стимулированной митогенами продукции клетками селезенки провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, INF- $\gamma$  и стимулированной продукции TNF- $\alpha$  (Рисунок 14). У агрессивных реципиентов аминазин-модифицированных клеток лимфоцитарной фракции спленоцитов также наблюдалось снижение продукции клетками селезенки провоспалительных цитокинов (спонтанной продукции IL-6, INF- $\gamma$ ; стимулированной митогенами продукции IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) при повышении спонтанной и стимулированной продукции IL-4. (Рисунок 15).



Примечание:

□ – спленоциты агрессивных мышей;

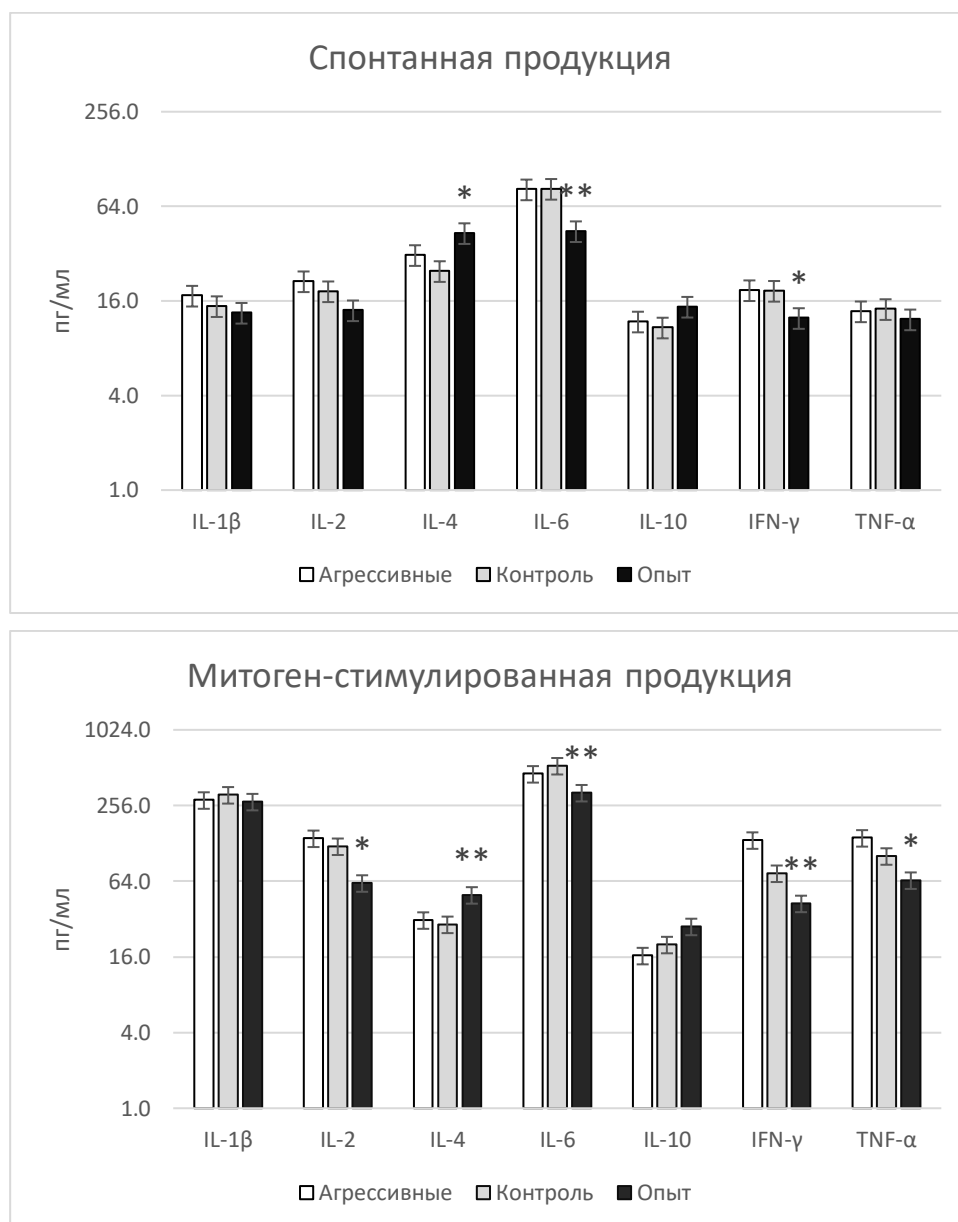
■ – спленоциты агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов (неразделенной суспензии), прекультивированных без аминазина;

■ – спленоциты агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов (неразделенной суспензии), прекультивированных с аминазином.

n = 14 в каждой группе; Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ ); Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) для спонтанной продукции цитокинов IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ ; для митоген-стимулированной продукции IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ ; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой реципиентов (U критерий Манна-

Уитни).

Рисунок 14 – Спонтанная и митоген-стимулированная продукция цитокинов (пг/мл) спленоцитами агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации неразделенной суспензии аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров



Примечание:

- – Спленоциты агрессивных мышей.
- – Спленоциты агрессивных реципиентов после трансплантации лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина.
- – Спленоциты агрессивных реципиентов после трансплантации лимфоцитарной



фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином.

Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ ); Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) для спонтанной продукции цитокинов IL-4, IL-6, INF- $\gamma$ ; а также для всех показателей митоген-стимулированной продукции, кроме IL-1 $\beta$ , и IL-10; \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой реципиентов (U критерий Манна-Уитни).

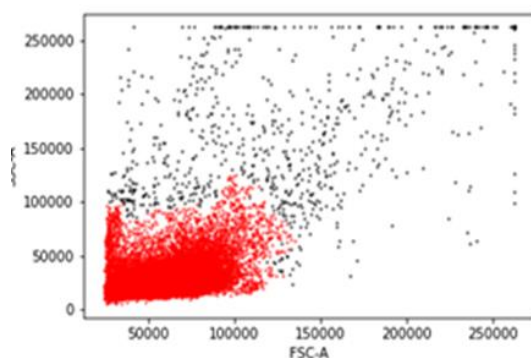
Рисунок 15 – Спонтанная и митоген-стимулированная продукция цитокинов (пг/мл) спленоцитами агрессивных реципиентов (CBA $\times$ C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированной лимфоцитарной фракции спленоцитов агрессивных доноров

Как видно из представленных на рис.14 и рис.15 данных, введение прекультивированных без аминазина спленоцитов агрессивных доноров не оказывает существенного эффекта на продукцию цитокинов агрессивными реципиентами (контрольная группа реципиентов).

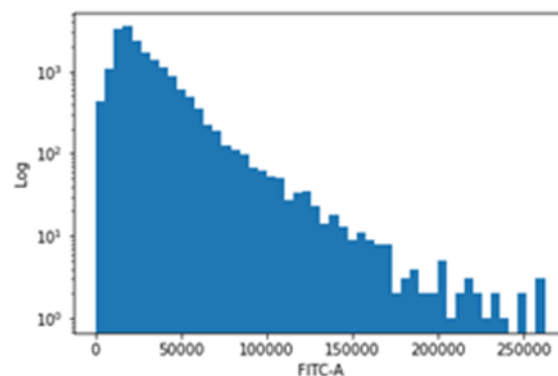
Следовательно, полученные результаты указывают на снижение провоспалительной активности спленоцитов агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных ИКК селезенки агрессивных доноров.

#### **3.3.1.4 Визуализация аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов**

Прекультивированные с аминазином и меченные витальным красителем CFSE ИКК селезенки агрессивных доноров были зарегистрированы в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов (Рисунок 16).



А



Б

Примечания:

Цитограмма А не гейтирована (ungated): выделение популяции спленоцитов (выделено красным) по параметрам бокового (SS) и прямого (FS) светорассеяния. Гистограмма Б (гейтированная): показатель CFSE, гейтированный по области спленоцитов цитограммы А, для выявления относительного содержания меченных CFSE спленоцитов от общего числа спленоцитов.

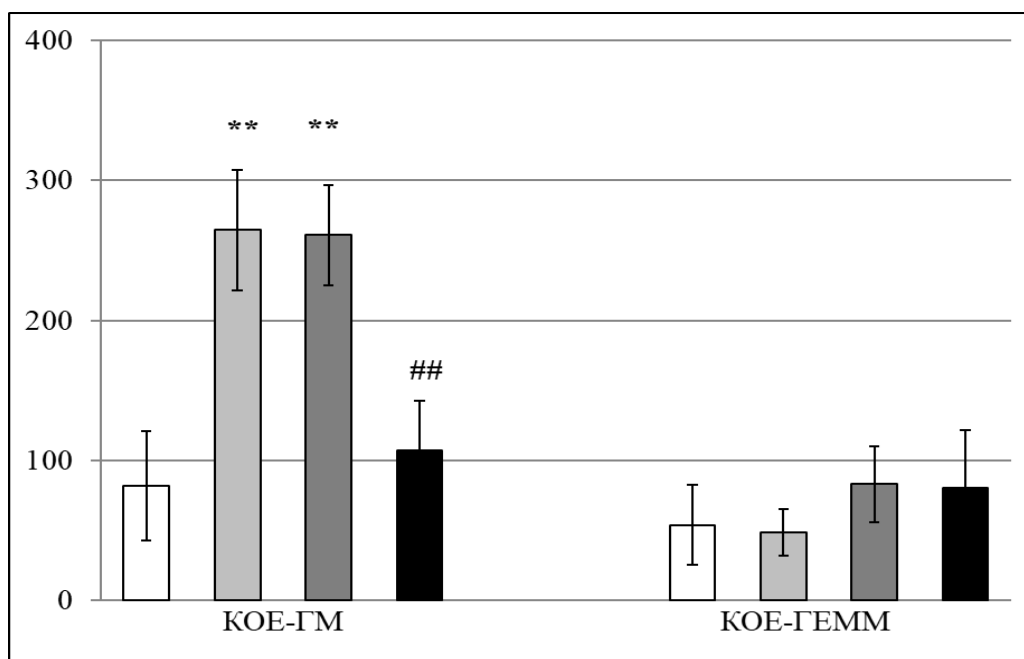
Рисунок 16 – Прекультивированные с аминазином, меченные CFSE спленоциты агрессивных доноров (CBA x C57BL/6)F1 в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов.

Полученные данные не исключают возможности того, что продемонстрированный в настоящем разделе 3.3.1 иммуномодулирующий эффект указанных клеток может быть, в том числе, результатом их прямого контакта с клетками селезенки реципиента.

### 3.3.2 Показатели гемопоэза и состав их периферической крови

Проведённый анализ показателей колониеобразующей активности костномозговых гемопоэтических предшественников и клеточного состава периферической крови агрессивных реципиентов обеих экспериментальных групп (после введения неразделенной суспензии ИКС и их лимфоцитарной фракции) не выявил между ними существенных различий, поэтому в данном разделе представлены суммарные результаты по двум экспериментальным группам.

Объем популяции КОЕ-ГМ у агрессивных реципиентов (СВА×С57В1/6)F1 контрольной группы (трансплантации прекультивированных без аминазина спленоцитов), как показали результаты собственных исследований, оставался на уровне такового у агрессивных самцов. В экспериментальной группе реципиентов регистрировалось выраженное снижение количества КОЕ-ГМ практически до уровня указанного показателя у интактных активных самцов. Между показателями количества в костном мозге ранних предшественников (КОЕ-ГЭММ) у агрессивных и интактных самцов (СВА×С57В1/6)F1, равно как и у агрессивных реципиентов (СВА×С57В1/6)F1 после трансплантации сингенных иммунокомпетентных клеток селезенки различий не наблюдалось (Рисунок 17).



Примечания:

КОЕ-ГМ - Гранулоцитарно-макрофагальные колонии.

КОЕ-ГЭММ - Гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарные колонии.

По оси ординат – количество КОЕ/10<sup>5</sup> клеток костного мозга.

□ – интактный контроль (мыши с активным типом поведения).

■ – агрессивные мыши.

■ – агрессивные реципиенты после трансплантации спленоцитов, прекультивированных без аминазина (контрольная группа агрессивных реципиентов).

■ – агрессивные реципиенты после трансплантации спленоцитов, прекультивированных с аминазином (опытная группа агрессивных реципиентов).

Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n = 10-12$  в каждой группе; сравнение разнородности групп по отдельным показателям методом Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) только для КОЕ-ГМ; \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$  – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем в группе интактного контроля; # –  $p \leq 0,05$ , #-# –  $p \leq 0,01$  – достоверные различия между соответствующими показателями в группах агрессивных мышей и агрессивных реципиентов после трансплантации сингенных спленоцитов (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 17 - Колониеобразующая активность костномозговых гемопоэтических предшественников у агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров.

В периферической крови агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации *in vitro* аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов регистрировалось выраженное снижение количества моноцитов, лейкоцитов и нейтрофилов практически до уровня, характерного для интактных животных аналогичного возраста (Таблица 6). У реципиентов аминазин-модифицированных ИКК селезенки корректировался также объем популяции лимфоцитов в периферической крови; последнее может быть одним из механизмов продемонстрированного выше (пункт 3.3.1.1) снижения интенсивности гуморального иммунного ответа у агрессивных реципиентов.

Таблица 6 – Количество форменных элементов в периферической крови агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров.

Группы мышей	Лейкоциты (10 <sup>6</sup> /мл)	Моноциты (%)	Нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)
Интактный контроль (мыши с активным типом поведения)	6,9 ± 1,4	1, 1±0,3	17,1±2,0	62,0±3,0
Агрессивные мыши	12,3±2,8**	3,1±1,2**	26,3±4,3**	79,9±5,1**
Контрольная группа агрессивных реципиентов	10,2±2,1**	2,7±1,1*	20,9±6,4	74,3±8,0*
Экспериментальная группа агрессивных реципиентов	7,3±2,5 #	1,5±0,3#	15,6±4,4##	65,4±5,2##

Примечания:

Контрольная группа агрессивных реципиентов - агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина;

Экспериментальная группа агрессивных реципиентов - агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n=10-12$  в каждой группе;  $p < 0,05$  по критерию Краскела-Уоллиса; \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,01$  – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем в группе интактных животных; # -  $p \leq 0,05$ , ## -  $p \leq 0,01$  – достоверные различия между соответствующими показателями в группах агрессивных мышей и агрессивных реципиентов после трансплантации сингенных спленоцитов (U критерий Манна-Уитни).

Следовательно, выявлено корригирующее влияние аминазин-модифицированных ИКК селезенки на показатели гемопоэза при агрессии.

### 3.3.3 Структурно-функциональные показатели нервной системы реципиентов

#### 3.3.3.1 Поведенческий фенотип

После 20-кратного опыта побед в ежедневных агонистических взаимодействиях у самцов (СВА×С57В1/6)F1 формируется характерный для состояния агрессии поведенческий фенотип, проявляющийся в повышении двигательной активности и эмоциональности при снижении исследовательской активности в тесте «Открытое поле», повышенной агрессивной мотивации и уровня агрессивности (раздел 3.1.1).

Поведенческое фенотипирование агрессивных реципиентов (СВА×С57В1/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных ИКК селезенки, выявило корректирующее влияние на большинство вышеуказанных паттернов агрессивного поведения.

Так, анализ ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле» показал, что внутривенное введение прекультивированных с аминазином спленоцитов (как неразделенной суспензии, так и неприлипающей к пластику фракции, составляющей лимфоцитарный пул) у сингенных агрессивных реципиентов вызывает однонаправленные изменения, проявляющиеся в стимуляции исследовательской активности. Так, зарегистрировано повышение количества свободный стоек, а также двигательной активности в центральных квадратах поля (Таблица 7).

Таблица 7 – Параметры ориентировочно-исследовательского поведения агрессивных сингенных реципиентов (СВАхС57В1/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК агрессивных доноров ( $M \pm SD$ ).

Группы животных	Горизонтальная двигательная активность			Вертикальная двигательная активность		
	периферическая	центральная	суммарная	свободная	с опорой на стенку	суммарная

Контрольная группа 1 (неразделенные спленоциты)	165,37± 14,04	6,3±0,67	171,67± 14,71	2,1±1,8	3,87± 2,03	5,97± 3,83
Экспериментальная группа 1 (неразделенные спленоциты)	145,2±15,7	12,87± 2,01*	158,07± 17,71	5,4±1,55*	4,7±1,1	10,1± 2,65
Контрольная группа 2 (неприлипающая фракция спленоцитов)	181,16± 18,52	7,44±2,3	188,6 ±25,96	1,94±0,11	3,6±2,5	5,54± 2,61
Экспериментальная группа 2 (неприлипающая фракция спленоцитов)	157,0±1 4,72	15,0± 1,39**	172,0± 16,11	4,16± 2,18*	7,22±2,1	11,38± 4,28*

Примечания:

Контрольная группа 1 агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

Контрольная группа 2 агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

Экспериментальная группа 1 агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

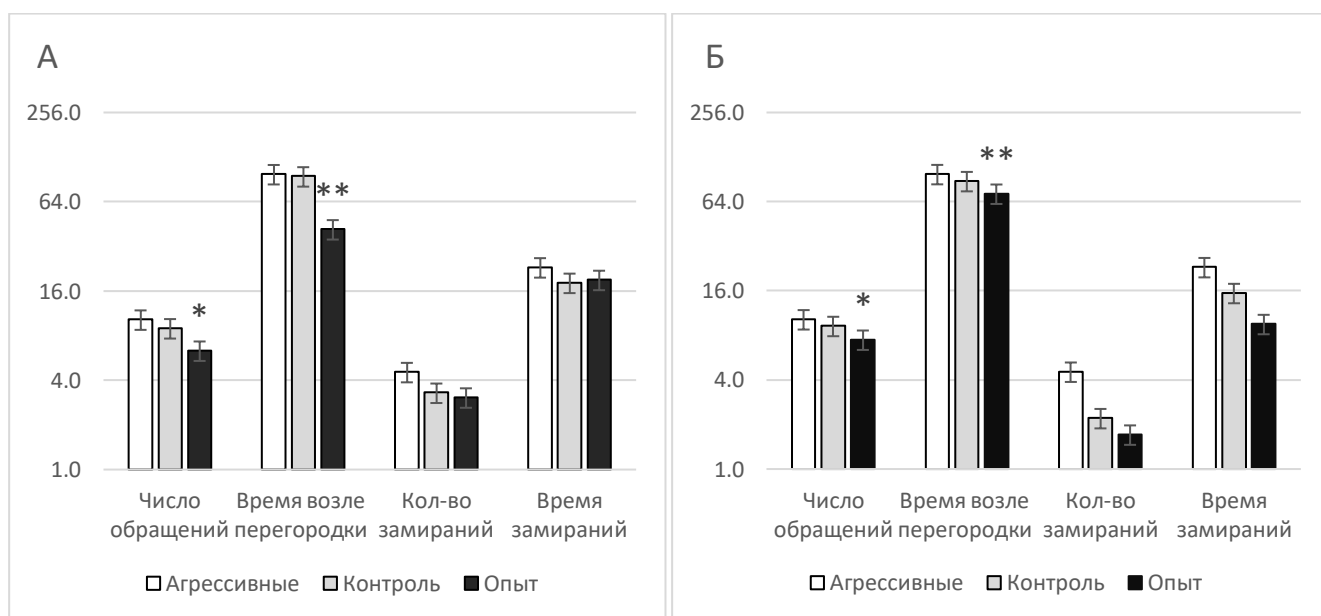
Экспериментальная группа 2 агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ ); n=36-45 в каждой группе»; \* -  $p < 0,05$ ;

\*\* -  $p < 0,01$  относительно показателя в соответствующей контрольной группе реципиентов (t-критерий Стьюдента).

При этом более выраженные изменения ориентировочно-исследовательского поведения у агрессивных реципиентов наблюдались после трансплантации лимфоцитарной фракции спленоцитов (экспериментальная группа 2); в этой группе реципиентов показано также снижение эмоциональной реактивности, регистрируемое по количеству фекальных болюсов ( $4,38 \pm 1,37$  и  $2,72 \pm 1,56$ , 2-ая контрольная и 2-ая экспериментальная группы агрессивных реципиентов соответственно;  $p < 0,05$ ), что косвенно свидетельствует об анксиолитическом эффекте аминазин-модифицированных селезеночных лимфоцитов.

В тесте «Перегородка», позволяющем оценить агрессивную мотивацию, у реципиентов экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой реципиентов; было показано снижение числа подходов к перегородке ( $p < 0,05$ ) и проведенном рядом с перегородкой времени ( $p < 0,01$ ); при этом указанные показатели после трансплантации обработанных *in vitro* аминазином неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции были сопоставимы (Рисунок 18).



Примечания:

А – параметры поведения агрессивных реципиентов после трансплантации неразделенных спленоцитов;

Б – параметры поведения агрессивных реципиентов после трансплантации лимфоцитарной фракции спленоцитов;



- – Агрессивные самцы;
  - – Контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация спленоцитов, прекультивированных без аминазина);
  - – Экспериментальная группа агрессивных реципиентов (трансплантация спленоцитов, прекультивированных с аминазином);
- n =13-14 в каждой группе; \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах клеток (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 18 – Поведение агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации сингенных неразделенных спленоцитов и лимфоцитарной фракции, аминазин-модифицированные в тесте «Перегородка» ( $M \pm SD$ )

Снижение числа и времени подходов к перегородке агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки отражает снижение уровня агрессивной мотивации.

Анализ результатов, полученных в тесте «Агонистические взаимодействия», выявил у большинства агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, обработанных *in vitro* аминазином, снижение уровня агрессивности по сравнению с таковым в контрольной группе реципиентов: снизилось общее время и число атак ( $p < 0,005$  для неразделенных спленоцитов,  $p < 0,01$  для неприлипающей фракции спленоцитов); время враждебного поведения и число угроз ( $p < 0,01$  для неприлипающей фракции спленоцитов); латентное время атак и враждебного поведения стало существенно продолжительнее в обеих группах реципиентов ( $p < 0,005$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 – Поведение агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированные ИКК селезенки агрессивных доноров в тесте «Агонистические взаимодействия» ( $M \pm SD$ )

Параметры поведения	Неразделенные спленоциты		Лимфоцитарная фракция спленоцитов		Агрессивные
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	
Атаки					
Латентное время, сек	77,4±25,8	303,6±20,5***	84,5±26,8	354,9±25,8***	73,6±12,5
Число	7,5±1,5	1,3±7,2***	5,0±3,0	1,5±1,9**	7,3±1,2
Общее время, сек	31,1±9,9	8,3±2,6***	28,4±14,0	7,3±8,1***	28,3±2,6
Враждебное поведение					
Латентное время, сек	15,3±21,3	42,1±2,8***	35,3±26,1	26,0±12,1	22,1±12,8
Число	39,3±21,3	22,3±1,5**	42,6±15,0	28,3±9,6**	28,3±1,5
Общее время, сек	245,6±45,1	315, 8±1,4	154,6±58,9	415,7±43,8**	115, 8±1,4
Разбрасывание чужой подстилки					
Латентное время, сек	2,0±0,9	1,0±4,1	2,2±1,3	0,6±0,8**	5,0±2,1
Число	6,3±7,0	5,9±1,8	11,3±6,3	2,2±2,8***	5,8±1,8
Общее время, сек	2,0±1,8	1,3±1,6	0,9±1,0	2,1±1,9	2,3±1,6
Аутогруминг	6,6±15,5	8,2±5,3	4,3±5,9	13,4±15,2	8,2±5,3
Угрозы	0,7±0,5	0,2±3,3	0,5±0,9	0,2±0,6	2,2±3,3
Агрессивный груминг	7,8±27,6	27,6±28,8***	20,0±20,5	17,4±7,1	17,6±8,8

Примечания:

Контроль- группа агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, прекультивированных без аминазина.

Опыт - группа агрессивных реципиентов после трансплантации спленоцитов, прекультивированных с аминазином.

Результаты представлены в виде ( $M \pm SD$ );  $n=13-14$  в каждой группе; \* -  $p < 0,05$ ; \* \* -  $p < 0,01$ ; \* \* \* -  $p < 0,001$  относительно соответствующего показателя в контрольной группе (U критерий Манна-Уитни).

Также у агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированного лимфоцитарной фракции спленоцитов регистрировалось снижение латентного времени ( $p < 0,01$ ) и числа разбрасывания чужой подстилки ( $p < 0,05$ ).

У опытной группы агрессивных реципиентов после трансплантации неразделённых спленоцитов обработанных *in vitro* нейролептиком, было зарегистрировано увеличение времени обнюхиваний ( $p < 0,005$ ) и снижение количество вращений ( $p < 0,05$ ) (табл. 8).

Следовательно, показано, что трансплантация аминазин-модифицированных ИКК селезенки приводит к редактированию поведенческого фенотипа сингенных агрессивных реципиентов, что проявляется в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательской активности.

### **3.3.3.2 Уровень цитокинов в отдельных структурах головного мозга**

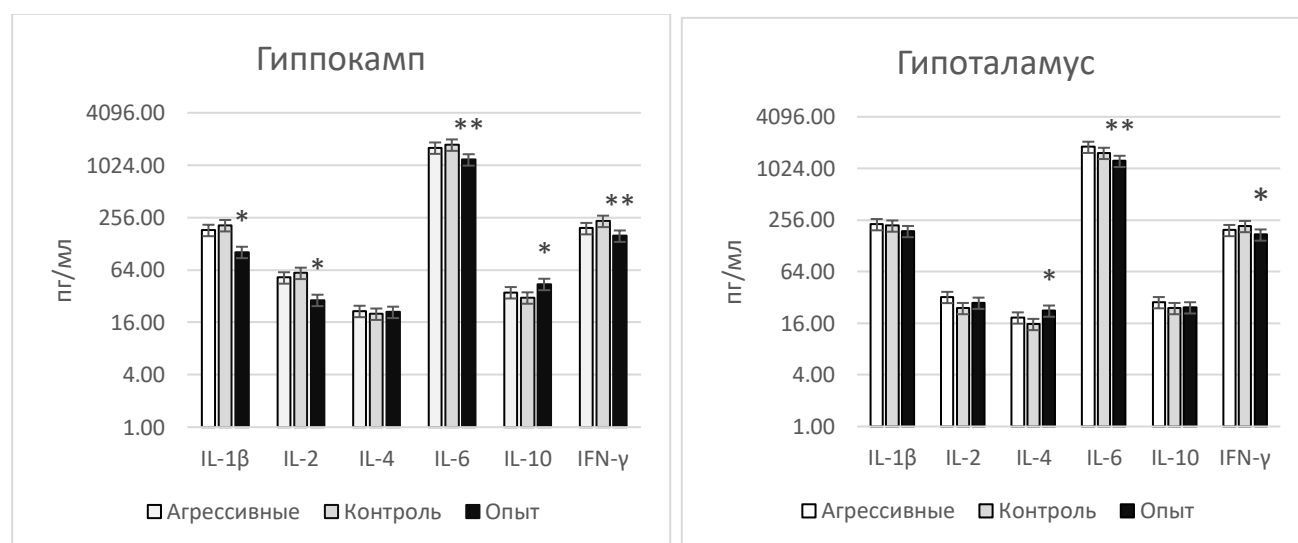
Как уже упоминалось выше, попадая в мозг, цитокины участвуют в центральных механизмах регуляции различных поведенческих реакций и вносят существенный вклад в развитие психических расстройств. Формирование агрессивной стратегии поведения соотносится с изменением содержания цитокинов в некоторых отделах мозга, таких как гипоталамус, гиппокамп, стриатум и фронтальная кора; в частности, у доминирующих в межсамцовых столкновениях мышей показано повышение уровней ряда провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ ,

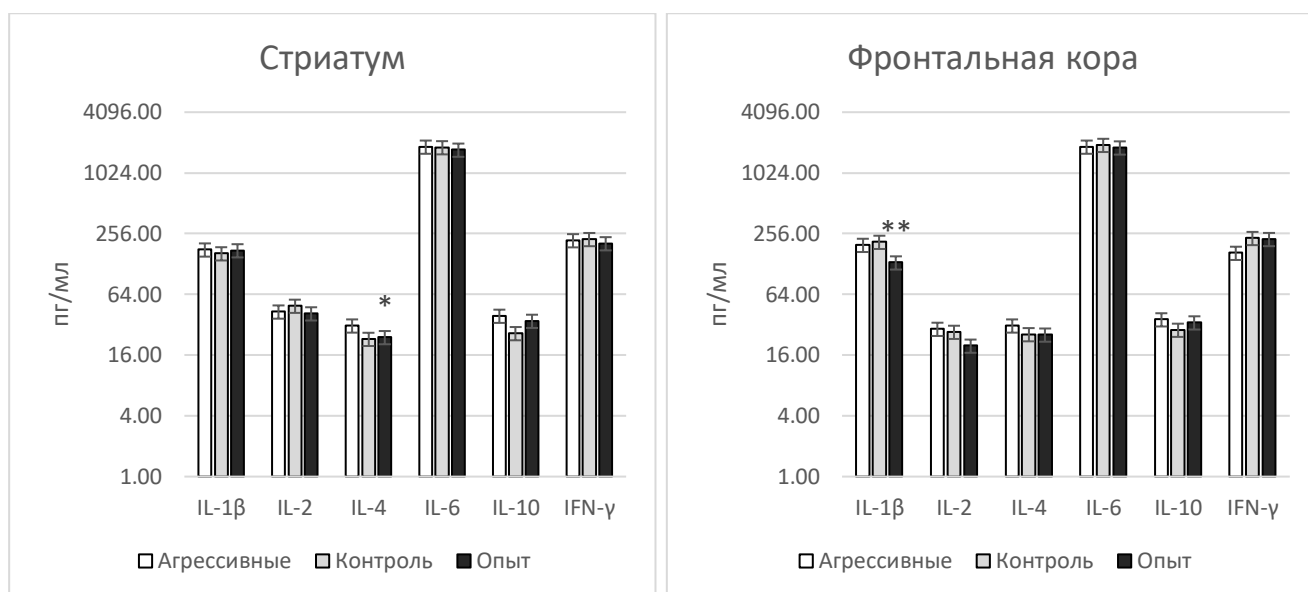
IL-2, INF- $\gamma$  и IL-6 [Alperina et al, 2019], что было подтверждено и в собственных исследованиях (пп.3.1.6).

В результате проведенных исследований установлено, что у агрессивных реципиентов (CBA х C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов (неразделенной суспензии клеток) регистрируются изменения содержания ряда цитокинов в указанных выше патогенетически значимых для агрессивного состояния структурах головного мозга.

Наиболее выраженные изменения содержания исследуемых цитокинов наблюдались в гиппокампе и гипоталамусе:

- гиппокамп: снижение IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6 и повышение IL-10;
- гипоталамус: снижение INF- $\gamma$ , IL-6 и повышение IL-4; IL-10;
- стриатум: повышение IL-4;
- фронтальная кора: снижение IL-1 $\beta$  (Рисунок 19).





#### Примечания:

□ – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга агрессивных самцов;

■ контроль – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга контрольной группы агрессивных реципиентов (трансплантация спленоцитов, прекультивированных без аминазина).

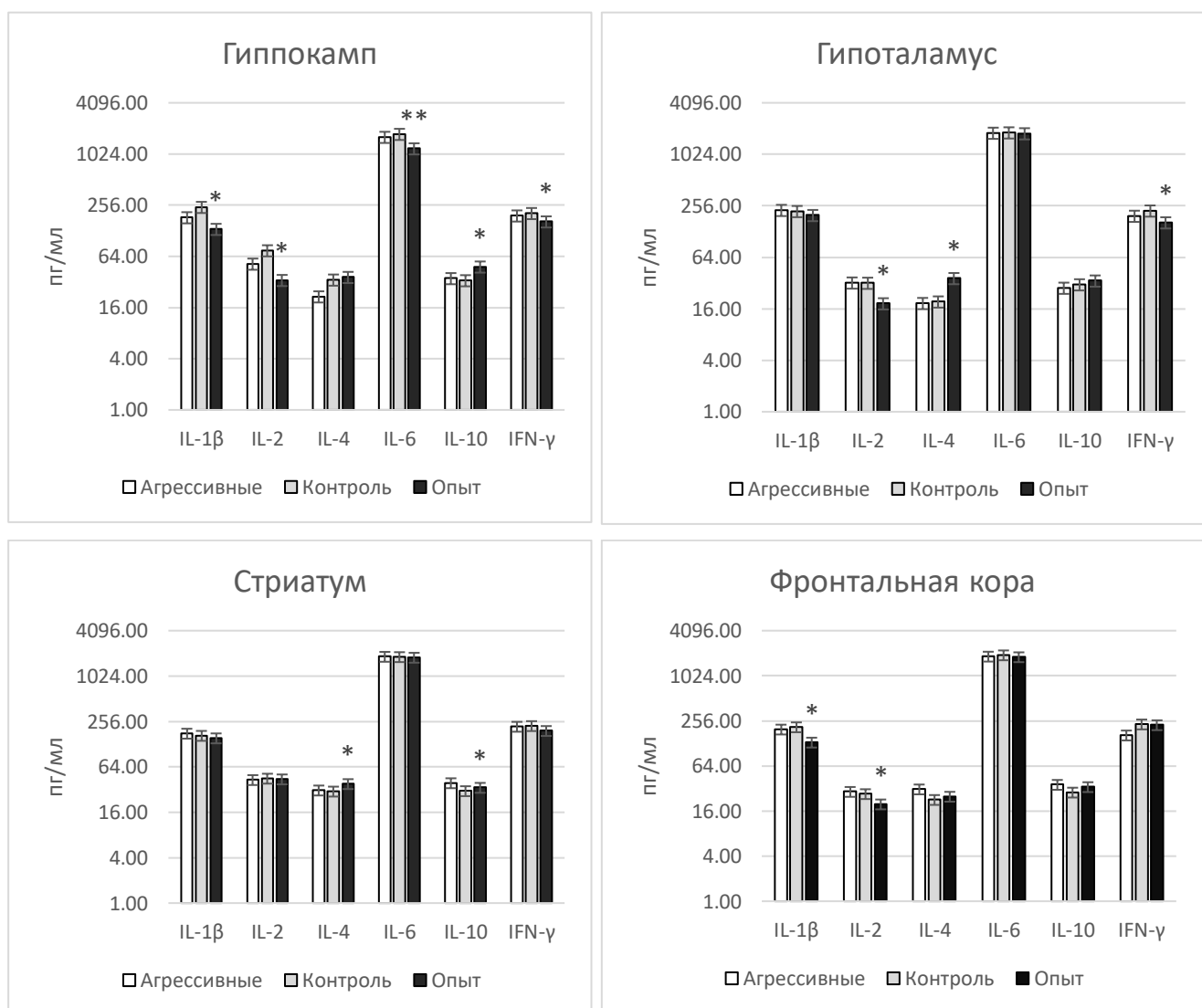
■ опыт – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга экспериментальной группы агрессивных реципиентов (трансплантация спленоцитов, прекультивированных с аминазином)

Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n=12$  в каждой группе. Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) в структурах мозга для цитокинов IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, INF-γ и IL-10; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах реципиентов клеток (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 19 – Содержание цитокинов (пг / мл) в отдельных структурах головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации прекультивированных с аминазином клеток неразделенной суспензии спленоцитов сингенных агрессивных доноров.

Анализируя в вышеуказанных структурах головного мозга агрессивных реципиентов количественное содержание исследуемых цитокинов после внутривенного введения аминазин-модифицированных селезеночных лимфоцитов установлено:

- снижение IL-1 $\beta$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6 и повышение IL-10 в гиппокампе;
- снижение IL-2, IFN- $\gamma$  и повышение IL-4 в гипоталамусе;
- повышение IL-4 в стриатуме;
- снижение IL-1 $\beta$ , IL-2 во фронтальной коре (Рисунок 20).



Примечания:

□ образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга агрессивных самцов;

■ контроль – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга контрольной группы агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина).

■ опыт – образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга экспериментальной группы агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином)

Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ ;  $n=12$  в каждой группе. Сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) в структурах мозга для цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, INF- $\gamma$  и IL-10; \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах реципиентов клеток (U критерий Манна-Уитни).

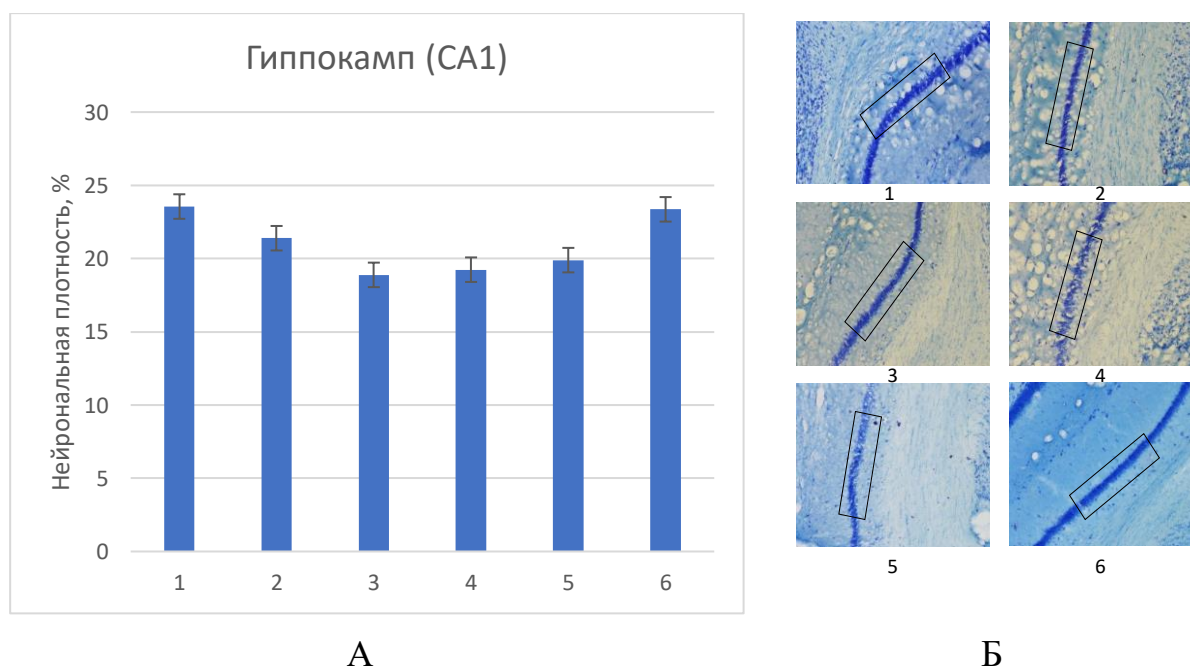
Рисунок 20 – Содержание цитокинов (пг / мл) в патогенетически значимых структурах головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации прекультивированных с аминазином клеток лимфоцитарной фракции спленоцитов сингенных агрессивных доноров.

Следовательно, представленные в настоящем разделе результаты свидетельствуют о том, что у агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 редактирование паттернов поведения происходит на фоне модуляции содержания цитокинов в структурах головного мозга, патогенетически значимых для состояния агрессивности в сторону снижения ряда провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ . Выявленное при этом повышение уровней IL-4 и противовоспалительного цитокина IL-10 указывает на поляризацию активированной микроглии в сторону M2- фенотипа и свидетельствует о снижении нейровоспаления. Противоположные изменения уровней указанных цитокинов, которые наблюдаются при формировании агрессивного поведения (раздел 3.1.6) и после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки, свидетельствуют о цитокин-опосредованном механизме редактирования агрессивного поведения у реципиентов. Принимая во внимание тот факт, что

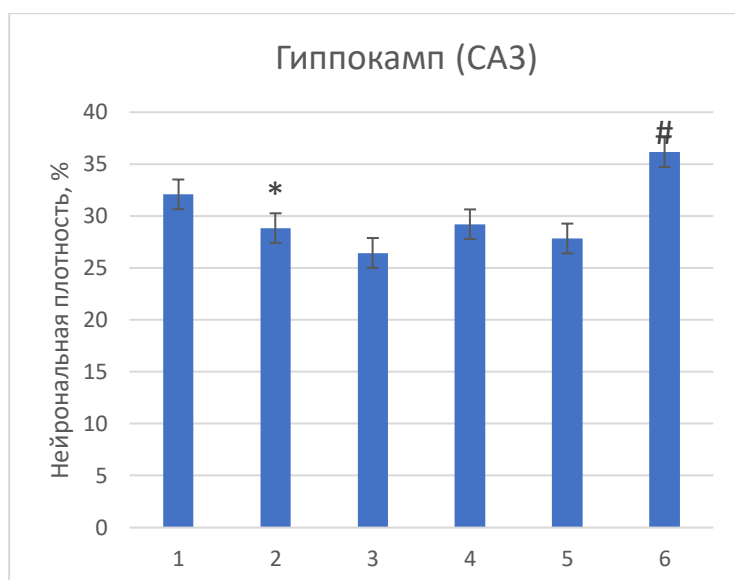
выявлены аналогичные по направленности и сопоставимые по уровню изменения цитокинов в исследуемых структурах мозга, как после введения неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции, причем после трансплантации последних регистрировалось также повышения IL-10 в стриатуме, снижение IL-2 в коре, можно обоснованно полагать, что именно лимфоциты в составе спленоцитов играют ведущую роль в цитокин-опосредованном механизме редактирования агрессивного поведения.

### 3.3.3.3 Плотность пирамидных нейронов в отдельных структурах головного мозга

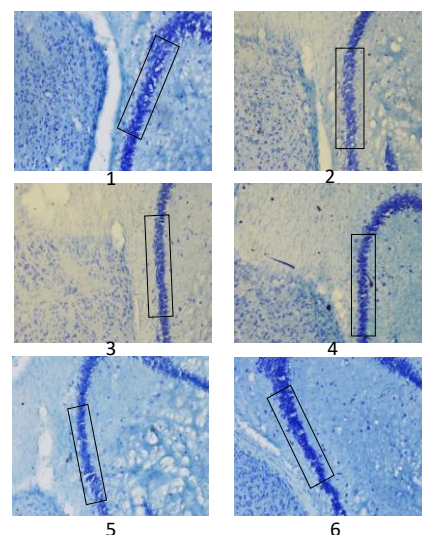
Результаты анализа плотности пирамидных нейронов в зонах CA1 и CA3 гиппокампа и во фронтальной коре после трансплантации аминазин-модифицированных клеток неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции представлены на рисунке 21.



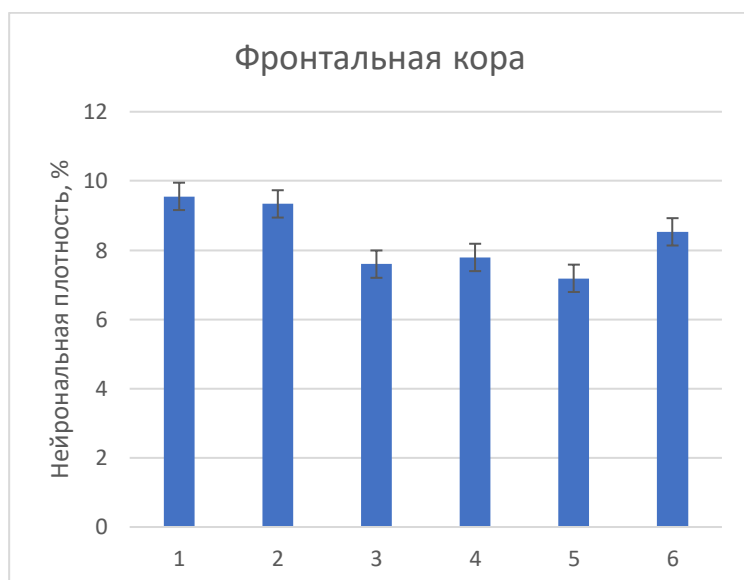




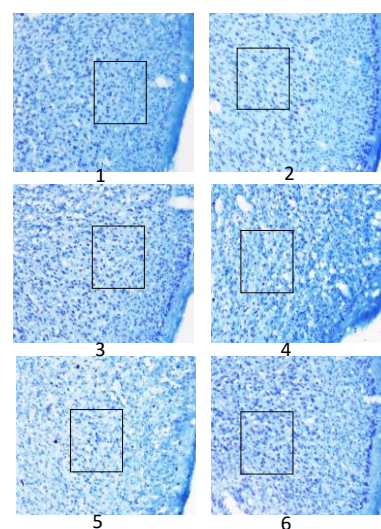
**А**



**Б**



**А**



**Б**

**Примечание:**

Цифровое обозначение секторов полей CA1, CA3 гиппокампа соответствует уровням срезов относительно брегмы, согласно гистологическому атласу мозга мыши (по Paxinos G., Franklin K.B.J. Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates, 2013).

А: Относительная плотность нейронов (%) в головном мозге мышей (n = 4-5).

Б: микрофотографии срезов, окрашенные по Нисслю. Увеличение - 100×, шкала – 50 μм.

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

Данные представлены в виде процентного соотношения площади, занятой Ниссл-позитивными клетками в случайно выбранном участке зоны интереса, к площади всего участка (Me; IQR). Сравнение разнородности групп по отдельным структурам мозга по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия ( $p < 0,05$ ) только для гиппокампа; \* -  $p = 0,05$  по сравнению с интактными самцами; # -  $p < 0,05$  по сравнению с агрессивными самцами (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 21 - Плотность пирамидных нейронов (%) полей CA1, CA3 гиппокампа и фронтальной коры головного мозга сингенных агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки агрессивных доноров

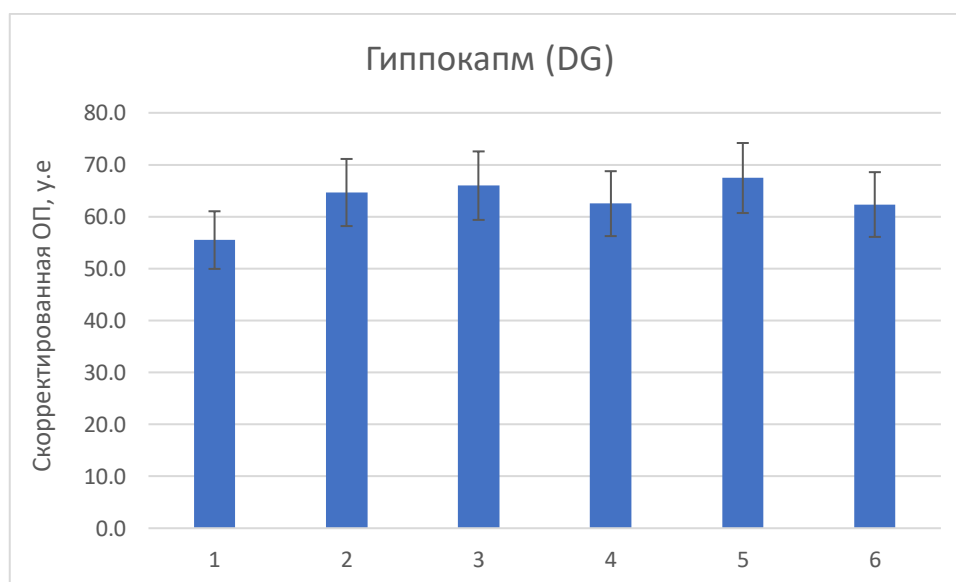
В результате проведенных исследований показано, что у агрессивных реципиентов регистрируется достоверное повышение плотности пирамидных нейронов в зоне CA3 гиппокампа, сниженной при агрессии, только после трансплантации пула спленоцитов лимфоидной природы, до уровня таковой у интактных животных. При этом существенных изменений нейрональной площади в исследуемых структурах мозга после трансплантации неразделенной суспензии спленоцитов не выявлено. Полученные результаты, отражая эффективность нейрогенеза, подтверждают существенную роль лимфоцитов селезенки в механизмах нейропластичности при коррекции агрессивного поведения.

### 3.3.3.4 Экспрессия маркера активированной микроглии Iba-1 в отдельных структурах головного мозга

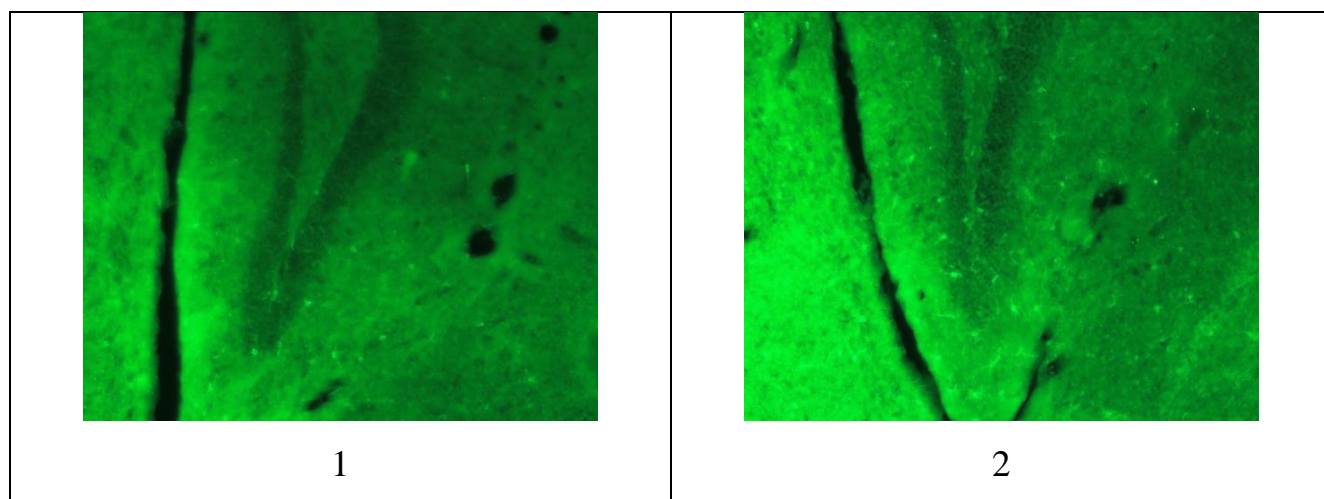
Был проведен анализ экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 в патогенетически значимых структурах головного мозга (области CA1, CA3 и зубчатая извилина (DG) гиппокампа, фронтальная кора, гипоталамус).

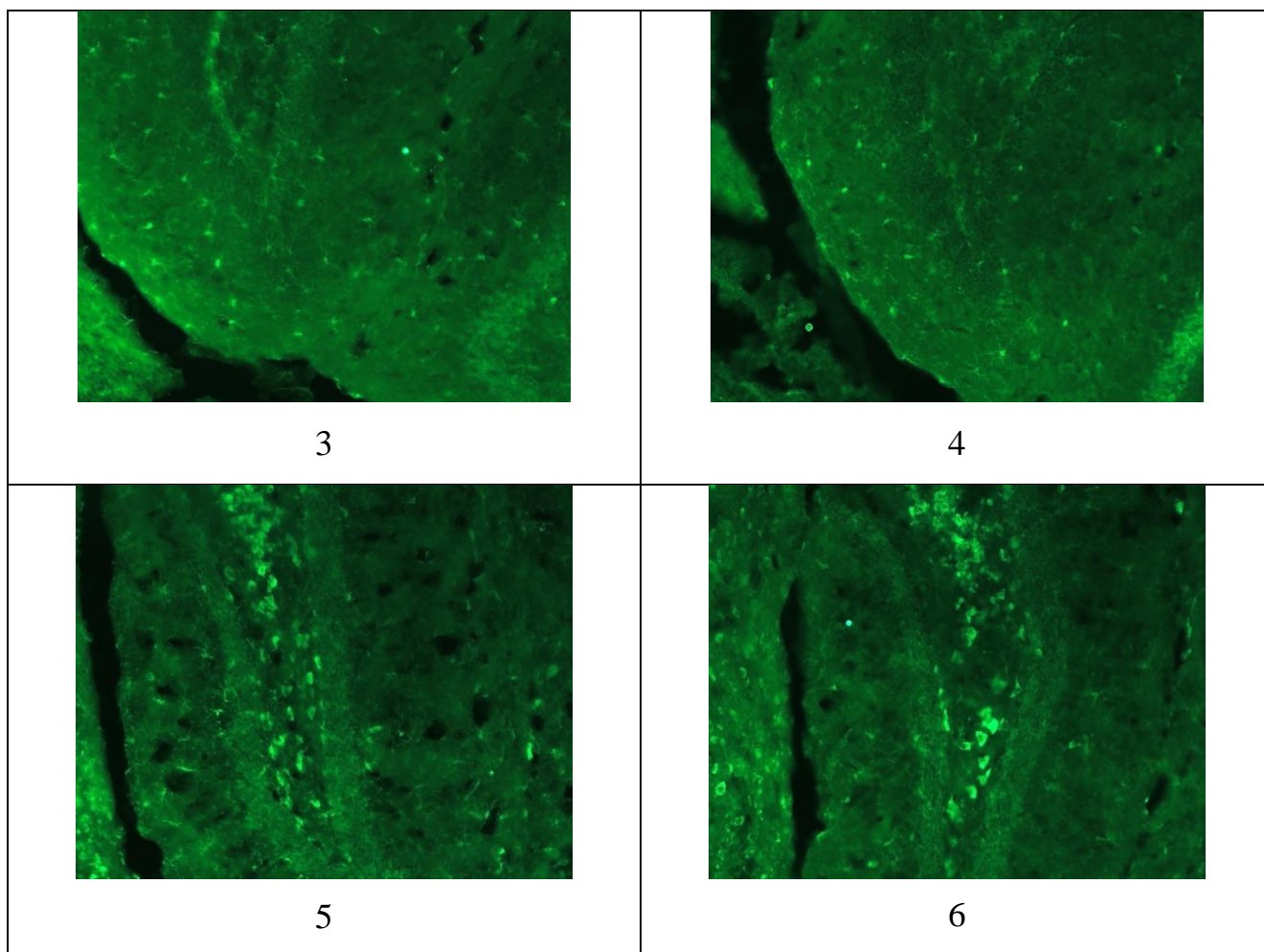
При агрессии установлено повышение экспрессии Iba-1 во фронтальной коре, гипоталамусе и зоне CA-3 гиппокампа, при этом в DG и зоне CA1 гиппокампа существенных изменений экспрессии указанного маркера выявлено не было, как у мышей в состоянии агрессии, так и после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки (Рисунок 22-26).

А



Б





Примечание:

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

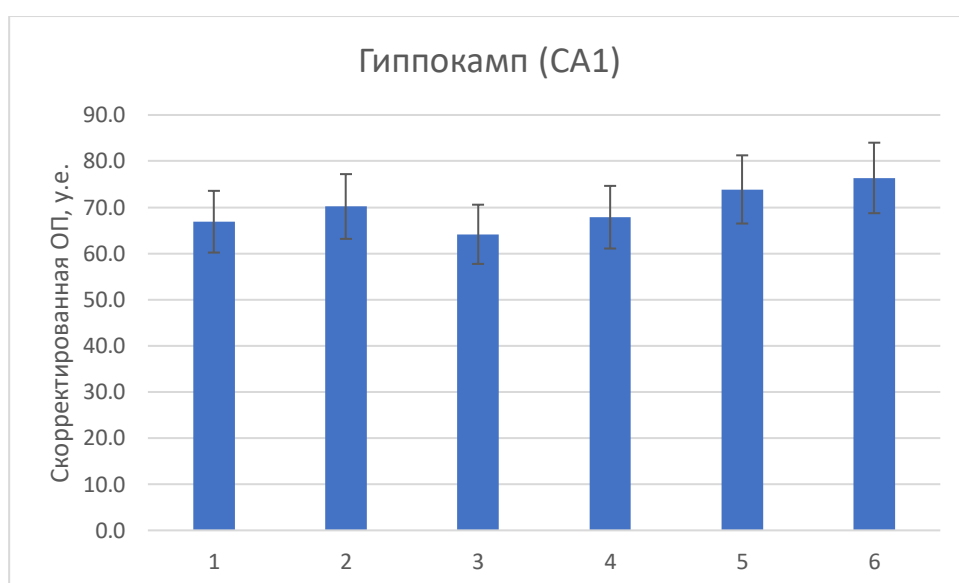
6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

n=3-4 животных в группе;  $p > 0,05$  (критерий Краскела-Уоллиса).

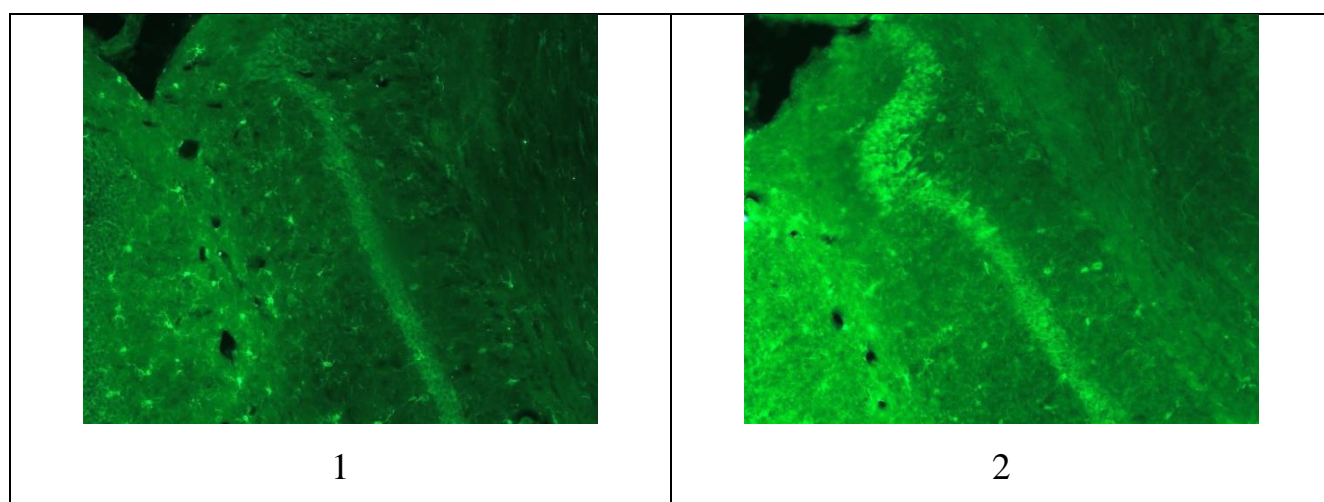
На микрофотографиях (Б) представлены коронарные срезы, иммуногистохимически окрашенные против маркера активации микроглии Iba1. Увеличение – 200х;

Рисунок 22 – Влияние трансплантации прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров на экспрессию Iba-1 в зубчатой извилине (DG) гиппокампа у сингенных агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1.

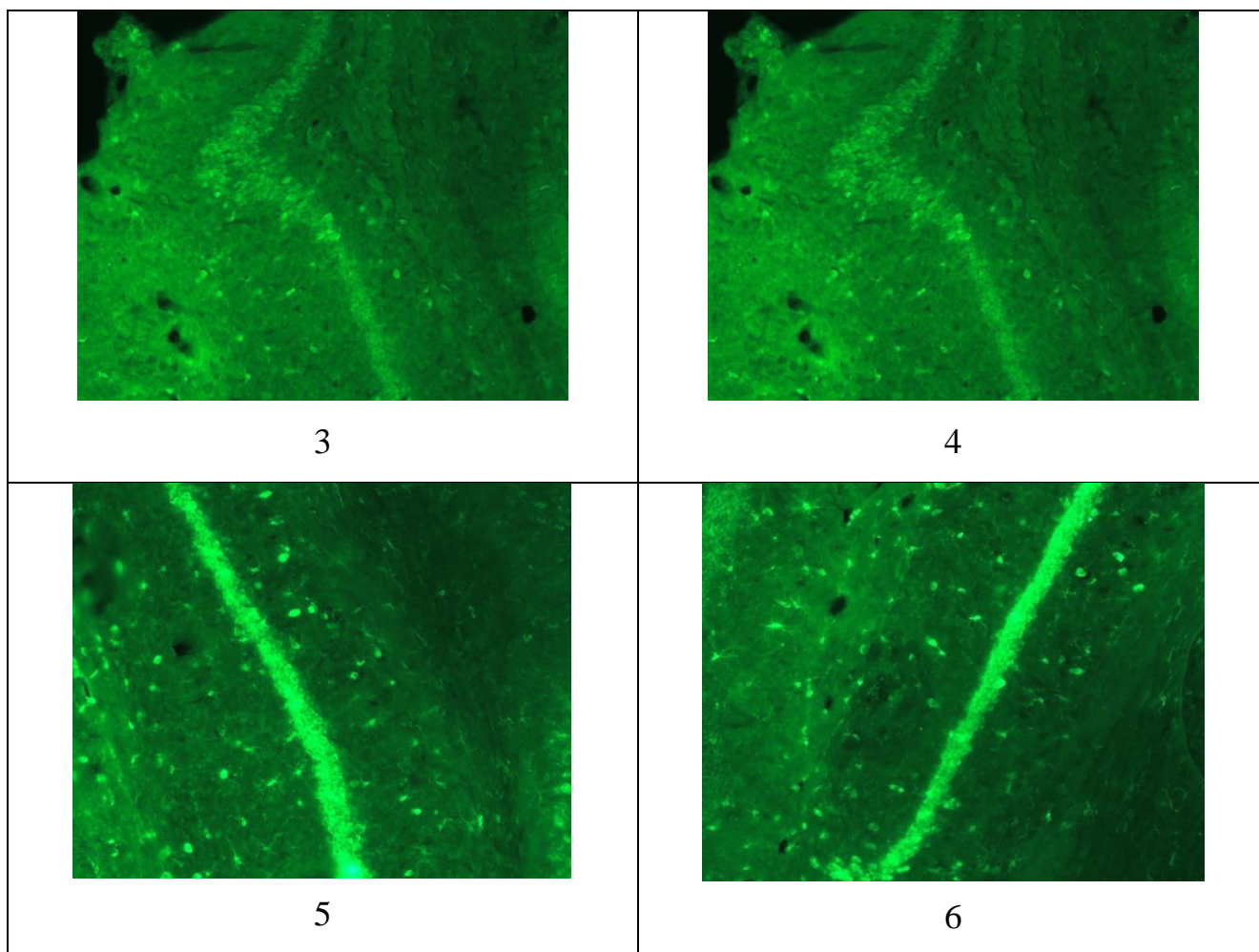
А



Б







Примечание:

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

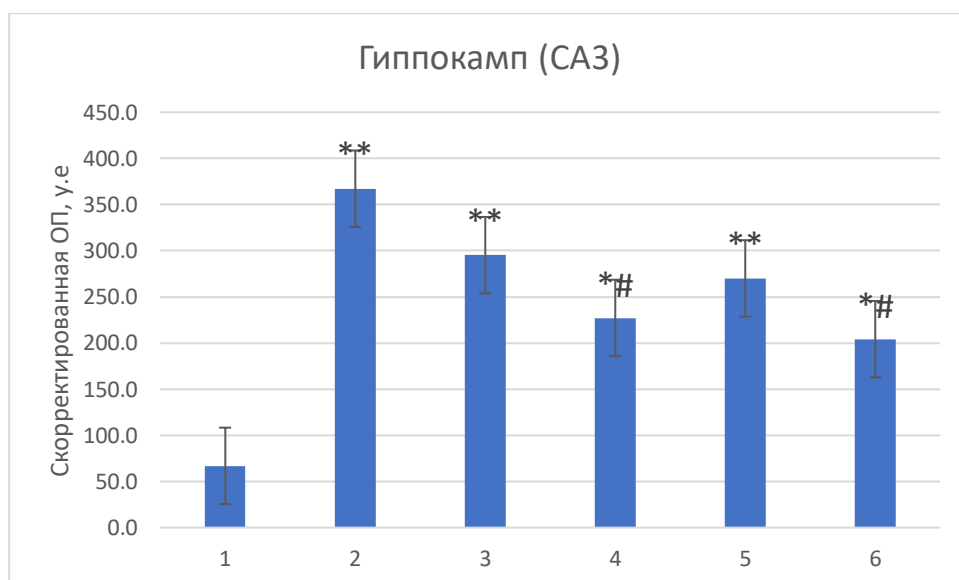
$n=3-4$  животных в группе  $p>0,05$  (критерий Краскела-Уоллиса).

На микрофотографиях (Б) представлены срезы гиппокампа, иммуногистохимически окрашенные против маркера активации микроглии Iba1.

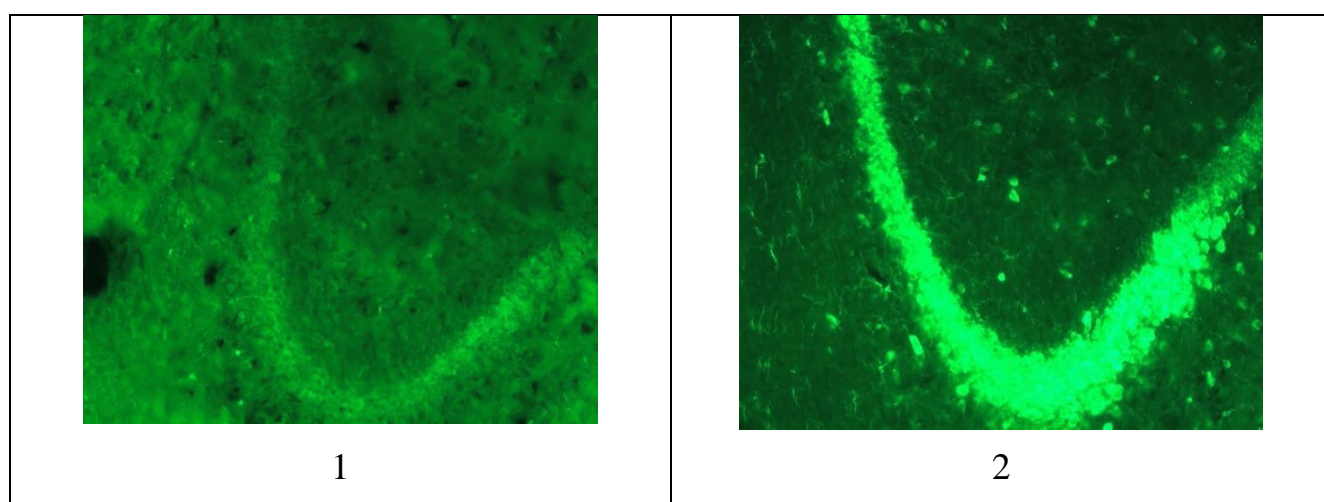
Рисунок 23 – Влияние трансплантации прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров на экспрессию Iba-1 в СА1 области гиппокампа у сингенных агрессивных реципиентов (СВА х С57В1/6)F1.

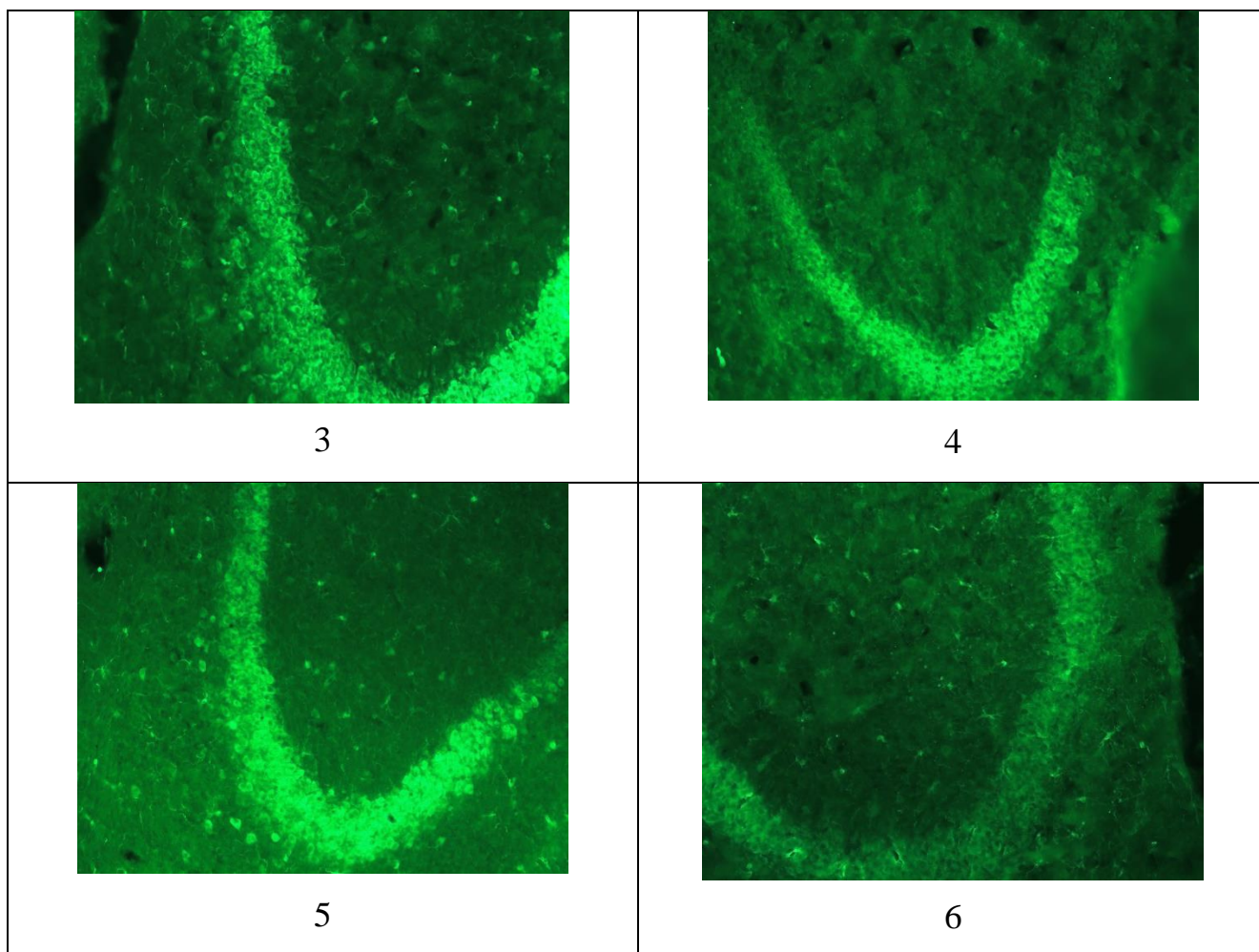
Как следует из полученных результатов, после введения аминазин-модифицированных спленоцитов наиболее выраженное изменение экспрессии Iba-1 у агрессивных реципиентов выявлено в СА3 области гиппокампа, где зарегистрировано значительное повышение экспрессии указанного маркера у агрессивных самцов и ее снижение как после введения неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции. (Рисунок 24).

А



Б





Примечание:

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином).

На микрофотографиях (Б) представлены срезы гиппокампа, иммуногистохимически окрашенные против маркера активации микроглии Iba1.

Увеличение – 200х; n=3-4 животных в группе;  $p < 0,05$  (критерий Краскела-

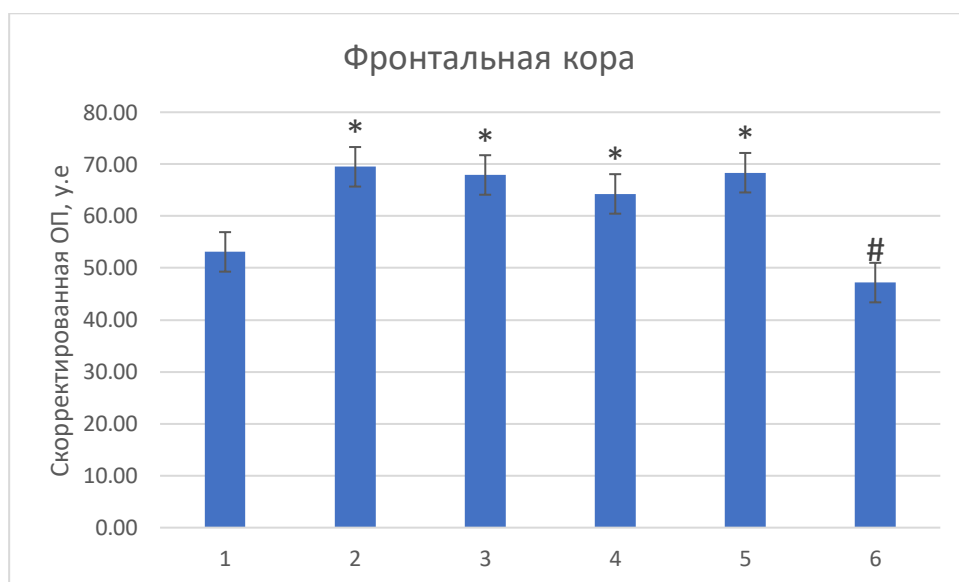


Уоллиса); \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с интактными самцами; # -  $p < 0,05$  по сравнению с агрессивными самцами (U критерий Манна-Уитни).

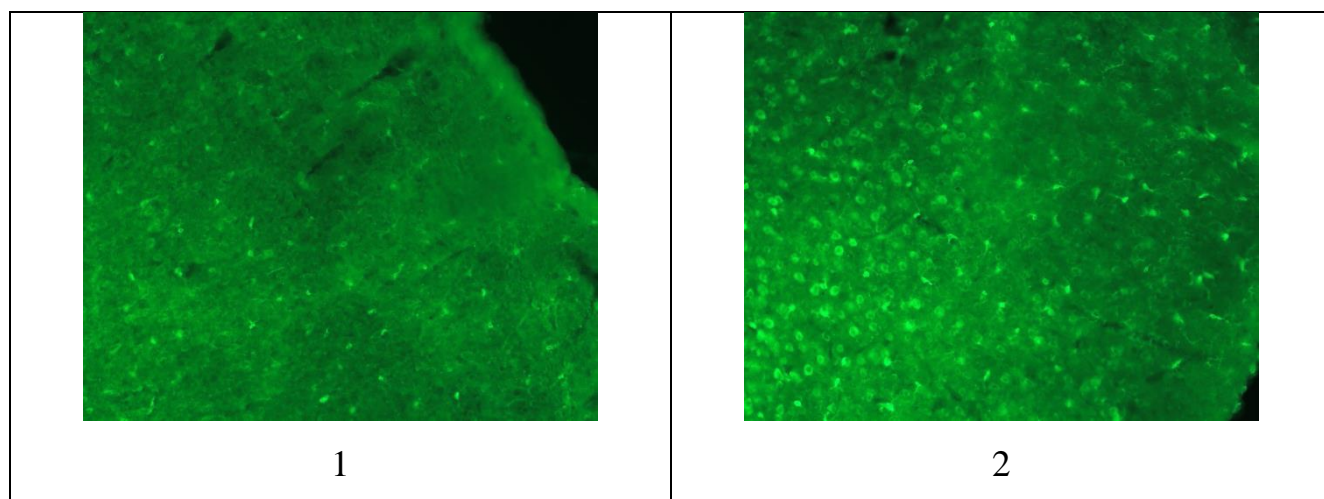
Рисунок 24 – Влияние трансплантации прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров на экспрессию Iba-1 в СА3 области гиппокампа у сингенных агрессивных реципиентов (СВА х C57Bl/6)F1.

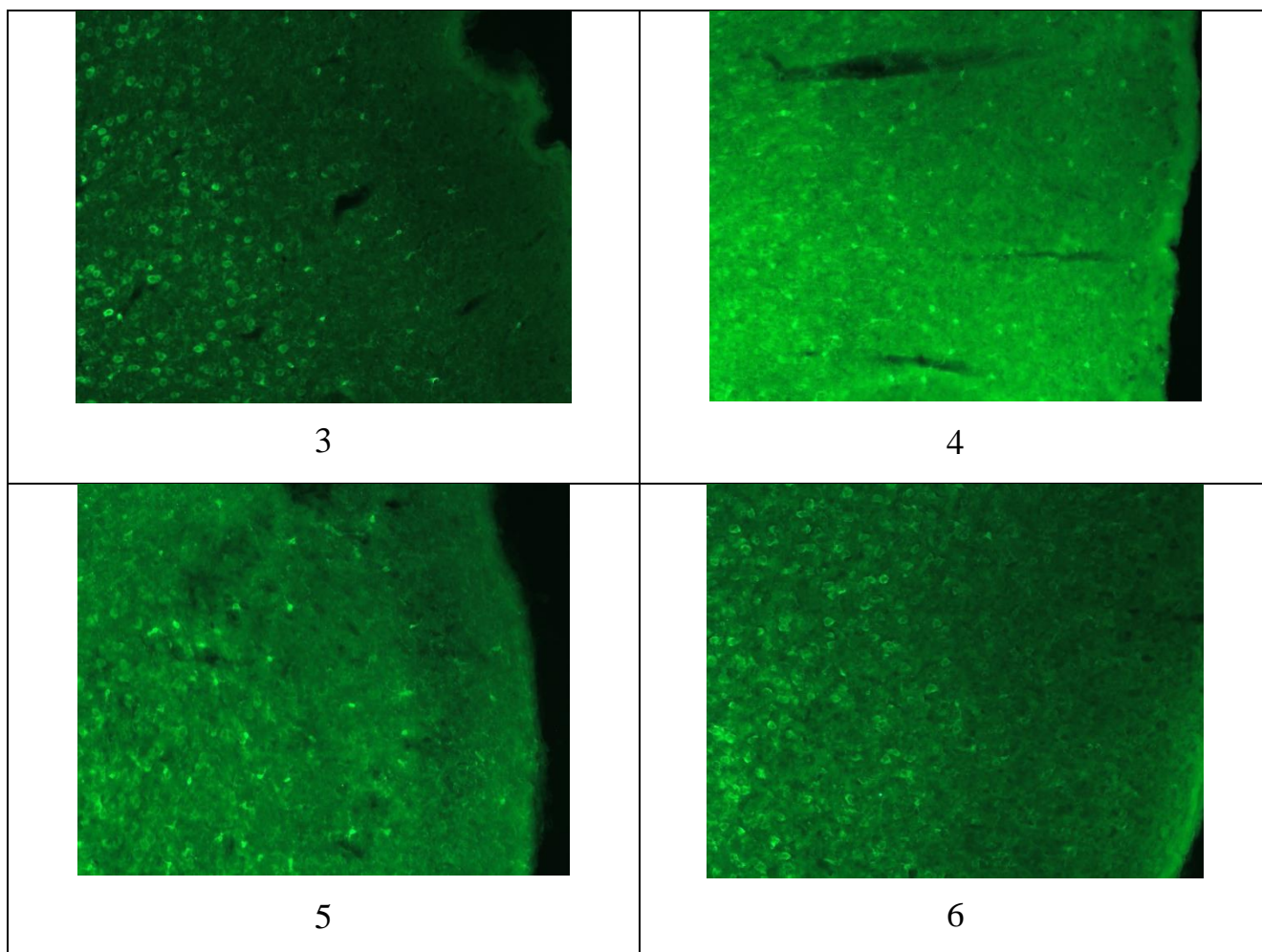
Во фронтальной коре у сингенных агрессивных реципиентов (СВА х C57Bl/6)F1 после трансплантации селезеночных аминазин-модифицированных лимфоцитов экспрессия Iba-1 была снижена до уровня таковой у интактных мышей (Рисунок 25).

А



Б





Примечание:

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином).

На микрофотографиях (Б) представлены коронарные срезы, иммуногистохимически окрашенные против маркера активации микроглии Iba1.

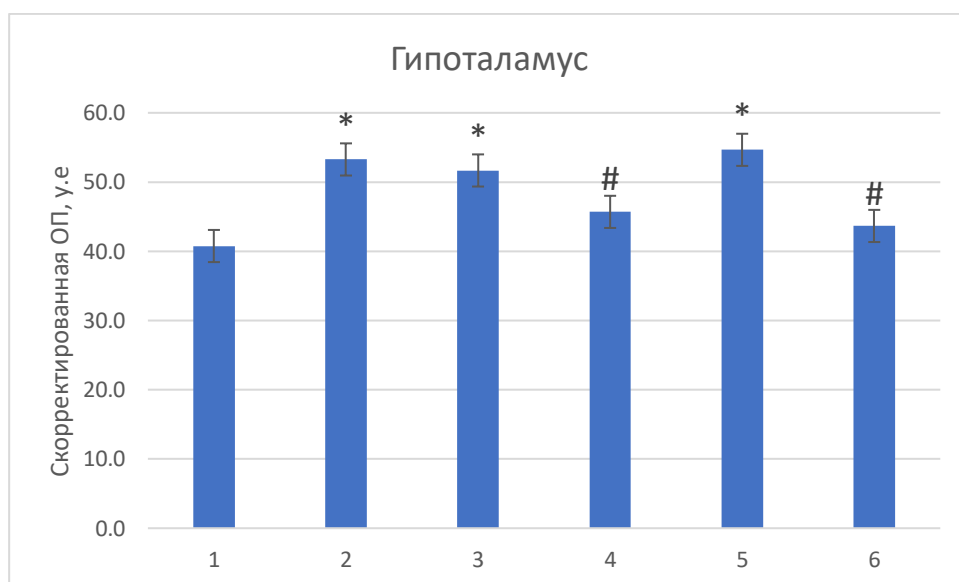
Увеличение – 200х; n=3-4 животных в группе;  $p < 0,05$  (критерий Краскела-

Уоллиса); \* -  $p < 0,05$  по сравнению с интактными самцами; # -  $p < 0,05$  по сравнению с агрессивными самцами U критерий Манна-Уитни).

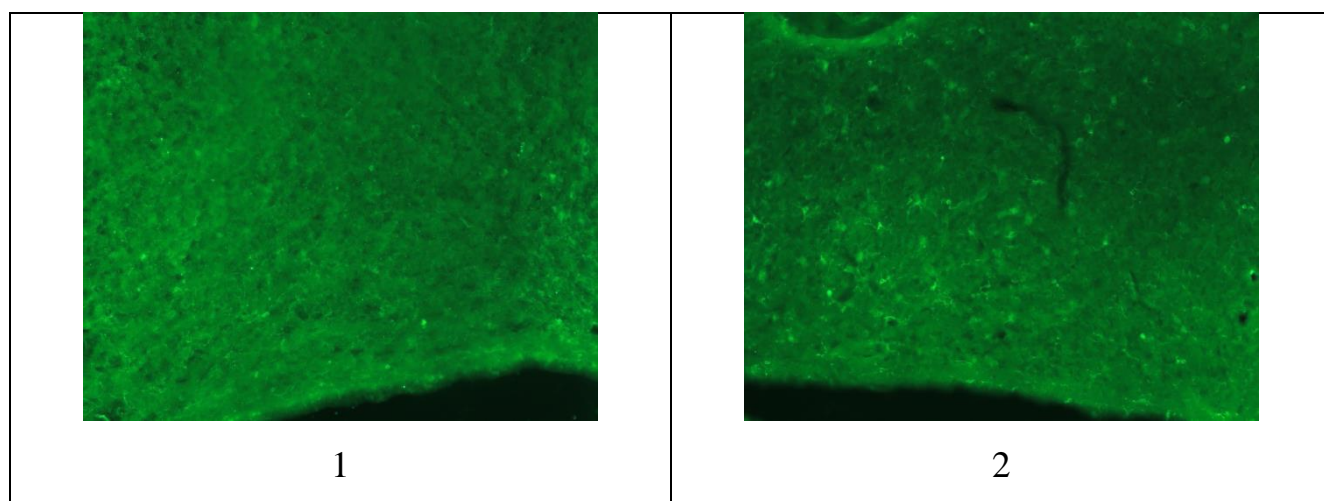
Рисунок 25 – Влияние трансплантации прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров на экспрессию Iba-1 во фронтальной коре у сингенных агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1.

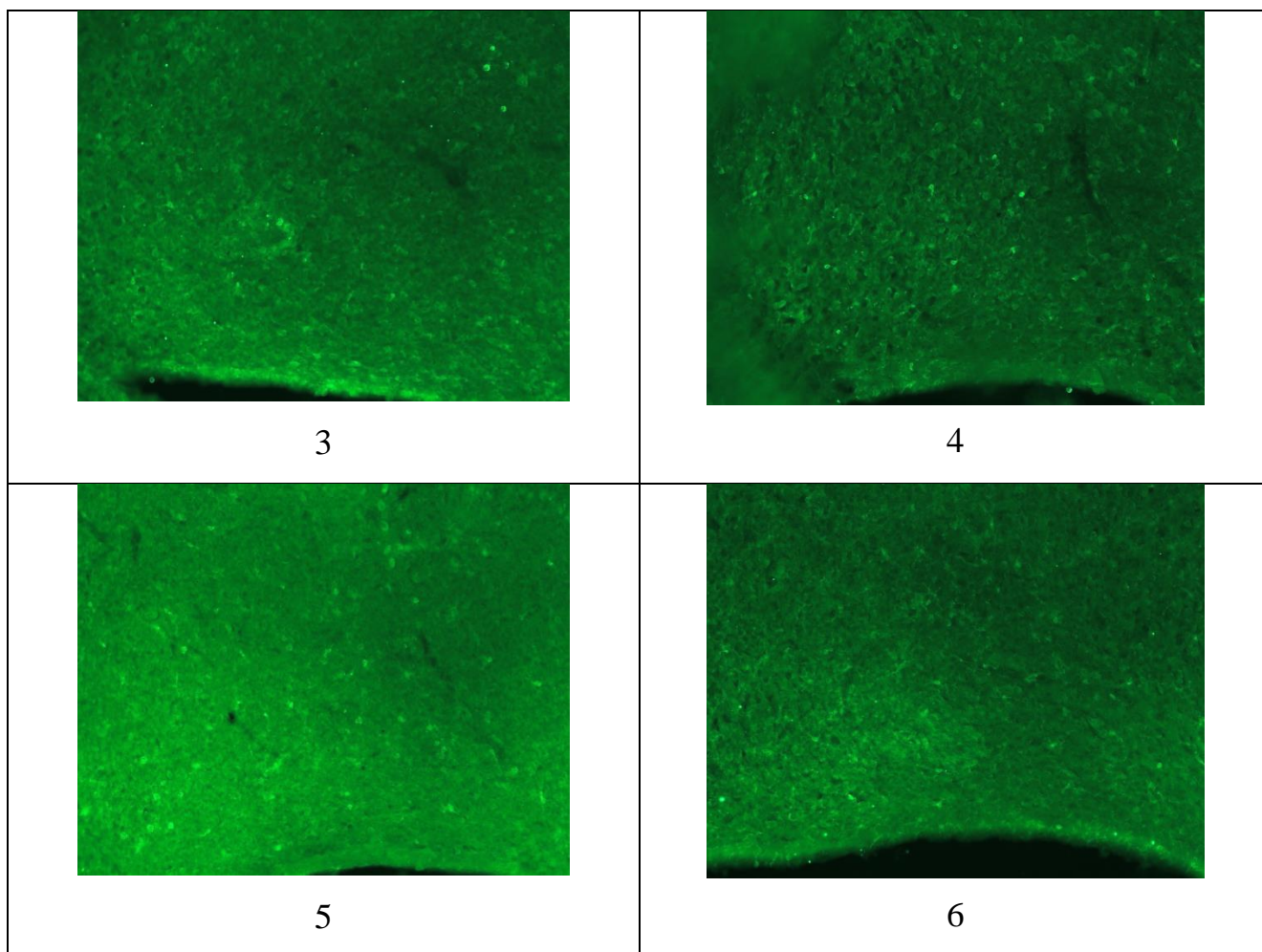
В гипоталамусе зарегистрировано снижение экспрессии Iba-1 в обеих опытных группах агрессивных реципиентов аминазин-модифицированных ИКК селезенки так практически до уровня интактных мышей (Рисунок 26).

А



Б





Примечание:

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином).

На микрофотографиях (Б) представлены срезы гипоталамуса, иммуногистохимически окрашенные против маркера активации микроглии Iba1.

Увеличение – 200х; n=3-4 животных в группе;  $p < 0,05$  (критерий Краскела-Уоллиса);



\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с интактными самцами; # -  $p < 0,05$  по сравнению с агрессивными самцами (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 26 – Влияние трансплантации прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров на экспрессию Iba-1 в гипоталамусе у сингенных агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1.

Как видно из вышеприведенных рисунков 22-26 введение ИКК селезенки прекультивированных без аминазина (1-ая и 2-ая контрольные группы агрессивных реципиентов) не оказало какого-либо влияния на экспрессию Iba-1.

Следовательно, показано повышение уровня маркера активированной микроглии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, в гипоталамусе и во фронтальной коре у агрессивных самцов и ее значительное снижение после введения аминазин-модифицированных ИКК селезенки, что в совокупности с показанным выше (Раздел 3.3.3.2.) снижением уровня в указанных структурах мозга ряда провоспалительных цитокинов и повышением противовоспалительных цитокинов указывает на снижение нейровоспаления.

### **3.3.3.5 Уровень нейротрофического фактора BDNF в отдельных структурах головного мозга**

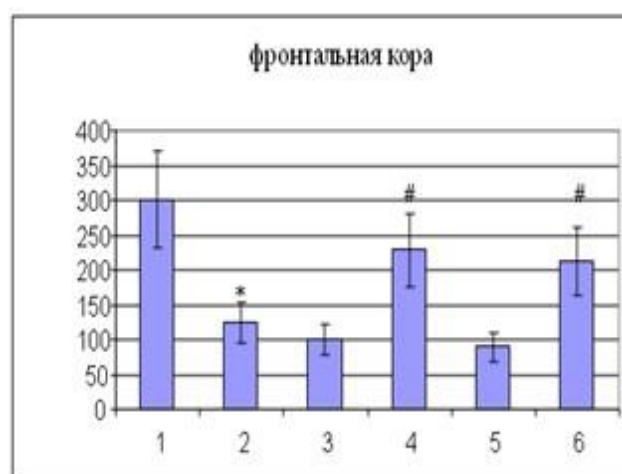
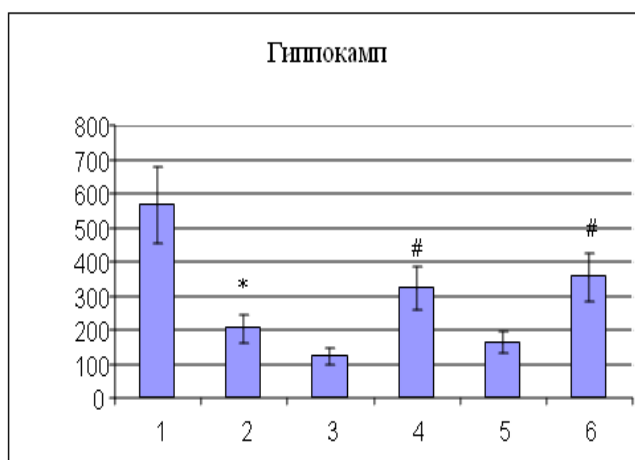
Хорошо известно что, BDNF и его рецепторы играют важную роль в функционировании нейронов при различных состояниях [Weissmiller, 2012; Вялова, 2014; Benarroch, 2015; Левчук, 2018; Levchuk, 2020; Morgan, 2024]. Основная функция BDNF в организме заключается в обеспечении выживания и дифференцировки нейронов, росте и формировании новых синапсов [Гомазков, 2007; Попова и др., 2017; Homberg, 2014; Benarroch, 2015; Beeri, 2016; Tishkina, 2016; Levchuk, 2020]. Описаны изменения в уровне BDNF сопровождают развитие целого ряда нейро- и психопатологий; известна роль BDNF в эмоциональных расстройствах [Mühlberger, 2014; Mah, 2016; Maynard, 2016; Levy, 2018; Huang,

2019; Levchuk 2020]. Известно также, что уровень BDNF в мозге снижается в условиях повышенного уровня стресса [Levy, 2018; Moskaliuk, 2023].

В проведенном исследовании уровень BDNF определялся в гиппокампе и фронтальной коре, поскольку именно в этих структурах мозга по данным ряда авторов наблюдается наиболее выраженная экспрессия указанного нейротрофического фактора мозга [Tishkina, 2016; Попова, 2017].

У агрессивных самцов (CBA x C57Bl/6)F1 как и ожидалось, наблюдался сниженный уровень BDNF в исследуемых структурах головного мозга относительно такового у интактных животных (Рисунок 27).

После трансплантации прекультивированных с аминазином сингенных спленоцитов (как неразделенной суспензии клеток, так и их лимфоцитарной фракции) у агрессивных реципиентов выявлено повышение уровня BDNF в указанных структурах мозга (Рисунок 27), что свидетельствует о стимуляции процессов нейропластичности.



Примечания:

1 – интактные самцы;

2 – агрессивные самцы;

3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина);

4 – 1-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином);

5 – 2-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина);  
6 – 2-ая опытная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином);  
 $p < 0,05$  в обеих структурах (критерий Краскела-Уоллиса); \* -  $p < 0,05$  между интактными и агрессивными самцами;  $\neq$  -  $p < 0,05$  между соответствующими показателями в контрольных и опытных образцах (U критерий Манна-Уитни).

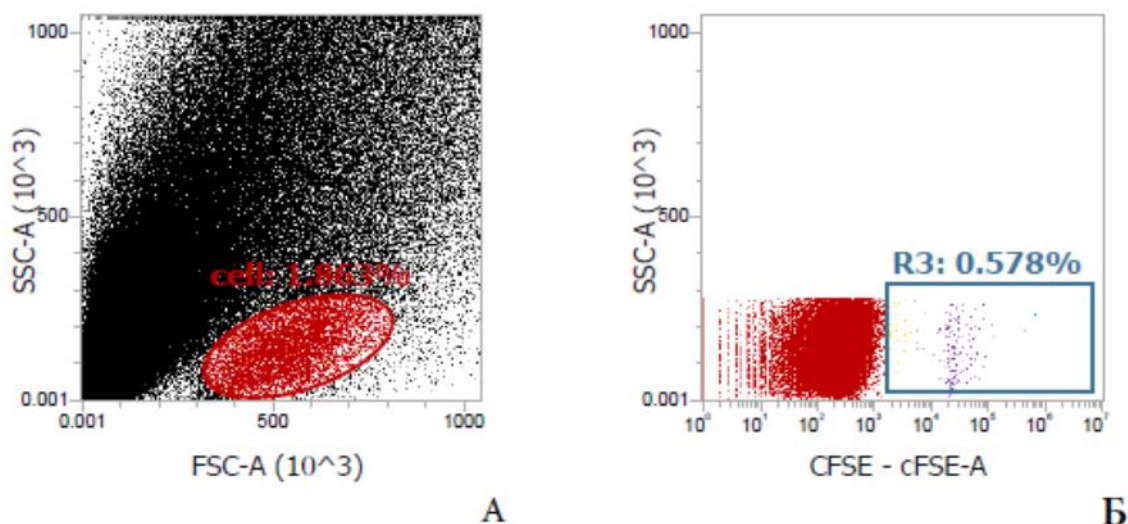
Рисунок 27 – Уровень BDNF (пг / мг) в гиппокампе и фронтальной коре головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации прекультивированных с аминазином спленоцитов сингенных агрессивных доноров.

Таким образом, установлено, что трансплантацией аминазин-модифицированных ИКК селезенки агрессивных доноров у сингенных агрессивных реципиентов достигается редактирование поведенческого фенотипа на фоне снижения нейровоспаления и стимуляции процессов нейропластичности.

#### **3.3.4 Визуализация аминазин-модифицированных лимфоцитов селезенки в паренхиме головного мозга агрессивных реципиентов**

Прекультивированные с аминазином и меченные CFSE лимфоциты селезенки агрессивных доноров были зарегистрированы в паренхиме головного мозга сингенных агрессивных реципиентов (Рисунок 28).

Доля указанных лимфоцитов в мозге агрессивных реципиентов, составляла примерно 0. 5% от общего числа лимфоцитов.



Примечания:

А – диаграмма фронтального-бокового рассеяния, [cell] – область лимфоцитарного облака.

Б – диаграмма бокового рассеяния против CFSE, гейтирована по области [cell] цитограммы А, предназначена для выявления относительного содержания меченных CFSE лимфоцитов от общего числа лимфоцитов.

Рисунок 28 – Цитограмма лимфоцитарной фракции клеток головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 после внутривенного введения меченных CFSE сингенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином.

Обращает на себя внимание тот факт, что клетки, полученные из образцов головного мозга, характеризовались гетерогенностью по параметру светорассеяния и интенсивности свечения витального красителя CFSE (Рисунок 28, цитограмма Б), что, по-видимому, отражает их различия в функциональном/пролиферативном статусе, и может свидетельствовать о сохранной функциональной активности этих клеток в мозге реципиентов. Учитывая этот факт, выявленные изменения в функциональной активности клеток головного мозга (изменения уровня цитокинов и BDNF, экспрессия Iba-1) могут быть обусловлены не только действием цитокинов, продуцируемых трансплантированными ИКК селезенки,



модифицированных аминазином, но и непосредственным влиянием указанных клеток.

Таким образом, установлено, что модифицированные *in vitro* аминазином ИКК селезенки (как неразделенная суспензия клеток, так и их лимфоцитарная фракция) агрессивных доноров (СВА х С57BL/6)F1 после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам оказывают позитивное иммунокорректирующее и нейромодулирующее влияние, сопровождающееся редактированием агрессивного поведения.

#### **Глава 4. Обсуждение результатов**

Экспериментальное моделирование патологической агрессии – один из основных подходов для изучения патогенетических механизмов заболевания и поиска новых эффективных подходов к его терапии. Ценным оказалось пришедшее понимание того, что длительный позитивный и негативный социальный опыт в условиях хронического конфликта может приводить к развитию различных психоэмоциональных и психоневрологических заболеваний. Патологическая неконтролируемая агрессия, сопровождается повышенной тревожностью, злобностью, нарушением мотивационного поведения, раздражительностью, а также появлением неврологической симптоматики: дефицита внимания, гиперактивности, стереотипий и т. д. [Takahashi et al., 2018, 2024] При использовании экспериментальных моделей агрессии у самцов с повторным многократным опытом «побед» формируется агрессивное поведение, составляющими элементами которого являются повышенная тревожность, гиперактивность, враждебность по отношению к партнеру, потеря способности отличать самца от самки [Kudryavtseva, 2002, 2020; Smagin et al., 2022]. При этом показаны определенные структурные и функциональные изменения в головном мозге [Чейдо и др., 2015; Kudryavtseva, 2006; 2014; 2019; Smagin, 2015; Alperina, 2023].

Известно также, что агрессивное состояние характеризуется изменением функциональной активности иммунной системы. Агрессия, сформированная в условиях длительного социального стресса, сопровождается у мышей разных линий усилением первичного иммунного ответа на Т-зависимые антигены, Т-клеточной пролиферации, перераспределением субпопуляций Т-лимфоцитов в костном мозге, крови и селезенке [Idova et al 2014; Irwin, Slavich, 2017]. 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 [Идова 2015; Takahashi 2018, 2024; Alperina 2019, 2021, 2023].

В собственном исследовании было подтверждено, что у самцов (CBAxС57Bl6)F1 под влиянием 20-кратного опыта побед в межсамцовых конфронтациях с субмиссивным партнером формируется агрессивный фенотип, проявляющийся в характерных, описанных ранее на других линиях мышей [Kudryavtseva, 2006; 2014; 2019; Smagin, 2015; Идова, 2015; Takahashi, 2018, 2024], изменениях параметров функциональной активности иммунной системы и ИКК селезенки, а также нервной системы, включая поведение.

В настоящее время известно, что иммунная система и ее клеточные элементы оказывают регулирующее влияние на функции центральной нервной системы. Установлено, что иммунокомпетентные клетки способны к регуляции поведенческих реакций как в норме, так и при различных патологиях с выраженным нейроиммунным компонентом в патогенезе, и их продукты обладают психо- и нейротропным эффектом [Маркова, 2006, 2009, 2012, 2021; Markova, 2009-2024; Besedovsky, 2019; Lenz, 2022]. Однонаправленное влияние большинства психоактивных веществ на клетки нервной и иммунной систем, характеризующихся выраженным фенотипическим и функциональным сходством, предполагает возможность использования модифицированных указанными веществами иммунных клеток для коррекции поведенческих расстройств, включая агрессию. Вышеизложенное обуславливает возможность и перспективность иммунотерапии агрессивного состояния сингенными ИКК селезенки с измененной *in vitro* психоактивным веществом функциональной активностью.

Селезенка является крупнейшим вторичным лимфоидным органом в организме и выполняет широкий спектр иммунологических функций, наряду с ее ролью в кроветворении и клиренсе эритроцитов. Содержание лимфоцитов в белой пульпе селезенки достигает 85% общего числа клеток, что составляет почти 25% всех лимфоцитов организма. Селезеночная красная пульпа извлекает старые, мертвые или опсонизированные клетки из кровообращения, одновременно исследуя наличие патогенов и повреждений тканей. В частности, в красной пульпе находятся нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки, гамма-дельта ( $\gamma\delta$ ) Т-клетки и макрофаги. Они способны динамически изменяться как по местоположению, так

и по количеству во время воспалительной реакции [Lewis et al., 2019]. Большое количество исследований показало взаимосвязь функциональной активности нервной системы, включая поведенческие реакции, с изменением клеточного состава спленоцитов и их цитокинового профиля по принципу биологической обратной связи [Идова и др., 2015; Gurfein et al., 2017; de Sousa Fernandes et al., 2022]. При моделировании агрессивного фенотипа именно в селезенке были отмечены выраженные как иммуномодулирующие, так и, возможно, компенсаторные реакции [Kudryavtseva, 2020]. В силу чего именно спленоциты, модифицированные *in vitro* психоактивным препаратом, были выбраны в качестве потенциального терапевтического агента с целью коррекции при патологической агрессии нарушенных процессов нейроиммунного взаимодействия и редактирования поведенческого фенотипа.

Психоактивный препарат – аминазин (хлорпромазин) имеет выраженные иммуномодулирующие свойства [Masuda et al., 2011; Tanaka et al., 2016; Karwaciak et al. 2022]. Аминазин воздействует на множество рецепторов на поверхности клеток нервной и иммунной систем, оказывая сильное антихолинергическое, антидофаминергическое, антигистаминное и антиадренергическое действие. Учитывая актуальность использования данного препарата в достижении седативного эффекта при девиантном поведении, сопровождающегося патологической агрессией, но в тоже время обладающего большим количеством побочных эффектов, ограничивающих его использование *in vivo*, именно аминазин стал препаратом выбора в собственных исследованиях для модуляции *in vitro* функциональной активности ИКК селезенки, нарушенной при агрессивном состоянии.

Так, из литературы известно, что аминазин оказывает иммуномодулирующее действие, например, снижает продукцию периферическими ИКК селезенки провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-2, IL-6 [Labuzek et al., 2005; Маркова, 2013; Tanaka et al., 2016], по всей видимости посредством его влияния на транслокацию фактора транскрипции NF- $\kappa$ B в ядро [Karwaciak et al. 2022], который имеет решающее значение для регуляции генов провоспалительных цитокинов в

ответ на стимулы, такие как бактериальный ЛПС, цитокины и вирусы. На мышинной модели также было показано, что аминазин ингибировал опосредованную ЛПС индукцию экспрессии IL-6 [Masuda et al., 2011; 2013], и индуцировал экспрессию противовоспалительного цитокина IL-10 клетками головного мозга [Mengozi et al., 1994]. В процессе собственных исследований также показан модулирующий функциональную активность ИКК селезенки эффект аминазина: установлено, что в условиях *in vitro* препарат модифицирует функциональную активность спленоцитов агрессивных самцов, что проявляется в снижении спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активности клеток, повышенной при состоянии агрессии. Показана также модуляция продукции клетками селезенки ряда цитокинов: снижение спонтанной и митоген-стимулированной продукции провоспалительных IL-2, IFN- $\gamma$ , стимулированной митогеном продукции IL-6 при повышении стимулированной продукции IL-4. Полученные результаты указывают на снижение провоспалительной активности аминазин-модифицированных ИКК селезенки.

Повторный опыт агрессии у самцов мышей приводит, как известно, к длительной и тотальной активации дофаминергической системы мозга на уровне синтеза и распада дофамина [Kudryavtseva, 2000; Чейдо и др., 2015; Redina et al., 2023], также изменяется экспрессия некоторых генов, вовлеченных в эти процессы [Filipenko et al., 2001]. Механизм аминазин-модифицированного влияния на вышеуказанные функции ИКК селезенки связан, по всей видимости, с прямым рецептор-опосредованным действием аминазина на D1-, так и D2-подобные рецепторы. Почти все типы иммунных клеток экспрессируют различные уровни D1- и D2-подобных рецепторов, а также других белков, участвующих в синтезе, обратном захвате, транспорте и метаболизме дофамина, таких как DAT, TH, VMAT2 и MAO [Nolan, Gaskill, 2019 ; Prado et al., 2021 ; Wieber et al., 2022]. Это говорит о том, что большинство иммунных клеток взаимодействуют с дофамином через поверхностные рецепторы и могут поглощать дофамин посредством активного транспорта [Wieber et al., 2022]. Поглощение и высвобождение дофамина могут модулировать как высвобождающую клетку, так и соседние клетки, опосредуя

различные функции, такие как выработка трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ , IL-10 или активация В-клеток [Papa et al., 2017]. Дофамин также регулирует активность нейтрофилов. Так, высокие концентрации дофамина увеличивали апоптоз нейтрофилов, а антагонист дофаминовых рецепторов аминазин блокировал увеличение количества нейтрофилов, связанное с воздействием пептида овалбумина у крыс [Aslan et al., 2011]. Известно также, что некоторые процессы, важные для активации ИКК селезенки, например, передача сигналов MAPK, снижены в клетках, предварительно обработанных аминазином [Zhao et al., 2008]. В частности, анализ клеточной передачи сигналов показал, что аминазин рецептор-опосредованным образом ингибирует активность p38 MAPK [Sarkar et al., 2012].

Оценивая функциональную активность иммунной системы агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных ИКК селезенки (как неразделенной суспензии клеток, так и лимфоцитарной фракции) установлено снижение повышенных при агрессии пролиферативной активности спленоцитов и гуморального иммунного ответа практически до уровней таковых у контрольной группы интактных мышей, что свидетельствует об корректирующем эффекте введенных клеток в отношении указанных показателей.

При оценке продукции цитокинов клетками селезенки агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки, установлено снижение ряда провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  и INF- $\gamma$ ) и повышение IL-4, наиболее выраженное после введения клеток лимфоцитарной фракции спленоцитов. Полученные данные указывают на снижение провоспалительной активности ИКК селезенки агрессивных реципиентов. Возможным механизмом может быть ограничение провоспалительной активности Th1 повышенной продукцией IL-4.

Показанный эффект аминазин-модифицированных ИКК селезенки, направленный на изменение интенсивности гуморального иммунного ответа и функциональной активности клеток селезенки агрессивных реципиентов может быть обусловлен как влиянием продуцируемых донорскими клетками цитокинов,

так и опосредованным влиянием со стороны ЦНС. При этом одним из возможных механизмов может быть также прямой межклеточный контакт спленоцитов реципиентов с трансплантированными клетками вследствие хоуминга последних в селезенку. Подтверждением тому служит визуализация прекультивированных с аминазином спленоцитов агрессивных доноров, обработанных витальным красителем, в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов.

Установлено также, что аминазин-модифицированные ИКК селезенки агрессивных доноров после трансплантации влияют на функциональную активность ЦНС агрессивных реципиентов, что проявляется, в частности, в редактировании поведенческого фенотипа: в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательской активности.

Центральная роль в формировании характерного для стресса поведения отводится также костномозговым клеткам моноцитарного ряда, мигрирующим в мозг с приобретением воспалительного фенотипа (M1) [Wohleb, 2015; Torres-Platas, 2014]. Активация ЦНС индуцирует нейроэндокринные сигналы, изменяющие функционирование иммунных (центральных и периферических) органов. В костном мозге при агрессии исследователи наблюдают усиленный миелопоз, в ущерб лимфо- и эритропозу, с усиленной эмиграцией костномозговых клеток моноцитарного ряда на периферию и приобретением ими «воспалительного» фенотипа [McKim, 2018]. Доказано, что такие моноциты мигрируют в мозг и дифференцируются в макрофаги, формирующие воспалительные сигналы; следствием их воздействия на эндотелиальные клетки и клетки микроглии является повышенная продукция цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, что ускоряет аккумуляцию мигрирующих в мозг костномозговых моноцитов. Сигналы от костномозговых моноцитов и активированной микроглии обеспечивают нейровоспалительный статус, что и ведет к изменению поведения [Brenda, 2015].

Получены данные о том, что в результате формирования агрессивной стратегии поведения у активных самцов (CBA×C57Bl/6)F1 наблюдалось усиление в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки

гемопоетической стволовой клетки с нарастанием в периферической крови популяций моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. После трансплантации модифицированных аминазином спленоцитов агрессивных доноров (CBA×C57Bl/6)F1 у сингенных агрессивных реципиентов указанные показатели снижались практически до уровня, характерного для интактных животных, что свидетельствует о корригирующем влиянии трансплантированных клеток на показатели гемопоэза при агрессии.

Важное место в патогенезе агрессии, включая формирование агрессивного поведения, как указывалось выше, принадлежит провоспалительным цитокинам. Существует два основных пути, по которым периферические цитокины воздействуют на функции ЦНС: нервный путь через блуждающий нерв и гуморальный путь через гематоэнцефалический барьер [Hodes et al., 2015; Pfau, Russo, 2015; Cohen et al., 2024]. По всей видимости, периферические цитокины, продуцируемые как введенными донорскими, так и собственными ИКК селезенки реципиентов, проходя через ГЭБ, способны оказывать модулирующее влияние на цитокиновую сеть мозга, нейрональную активность, нейромедиаторные и нейроэндокринные системы, тем самым вовлекаясь в патофизиологические механизмы агрессии, обеспечивая позитивный психо- и нейроиммуномодулирующий эффект. Формирование агрессивной стратегии поведения, как известно, соотносится с изменением содержания цитокинов в некоторых структурах мозга, патогенетически значимых для агрессии, таких как гипоталамус, гиппокамп, стриатум и фронтальная кора, в которых показано повышение уровня ряда провоспалительных цитокинов, в частности, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$  [Alperina, 2019; 2023], что согласуется с собственными результатами.

Известно, что микроглия способна синтезировать как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины в ЦНС, а также влиять на выживаемость недавно сформированных нейронов. Выделяют три главных фенотипа микроглиальных клеток: M0, M1 и M2 (Dadwal, Heneka, 2024). Фенотип M0 представляет собой «дремлющую» микроглию (Xiong et al., 2016; Yuan et al., 2017).



Клетки фенотипа M1 выделяют TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, поэтому его считают провоспалительным. Для фенотипа M2 характерно производство IL-4, IL-10, способствующие восстановлению ткани — его называют противовоспалительным.

Белок Iba-1 участвует в регуляции фагоцитоза макрофагов и микроглиоцитов. Поэтому для маркирования активированной микроглии в ЦНС используют иммуногистохимическую реакцию на этот белок. Поскольку Iba-1, как маркер активированной микроглии не позволяет идентифицировать конкретный фенотип микроглии, то для определения ее иммунного фенотипа/полярности логично рассматривать уровень экспрессии Iba-1 в комплексе с изменением содержания про- и противовоспалительных цитокинов в каждой отдельной структуре головного мозга. При агрессии показано повышение экспрессии Iba-1 в патогенетически значимых для состояния агрессивности в структурах мозга (во фронтальной коре, гипоталамусе и наиболее выраженное в гиппокампе), сопровождаемое, как показали результаты собственных исследований, согласующиеся с данными литературы, повышением в этих структурах мозга уровней ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, INF- $\gamma$ ), что указывает на существенный нейровоспалительный компонент в патогенезе агрессии, обусловленный, по всей видимости, активацией микроглии M1-фенотипа.

После трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки (практически одинаковое, как после введения неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции) снижение экспрессии Iba-1 у агрессивных реципиентов наблюдалось в гипоталамусе на фоне сниженного уровня провоспалительных цитокинов IL-6, INF- $\gamma$ ; при этом в указанной структуре после трансплантации аминазин-модифицированных лимфоцитов селезенки регистрировался также сниженный уровень ИЛ-2 и повышенный уровень ИЛ-4 цитокина, индуцирующего, как известно, поляризацию микроглии в сторону M2-фенотипа [Park et al., 2015]. Также показано, что IL-4 может модулировать метаболизм кортикостерона, простагландина E2, серотонина, норадреналина и других гормонов и нейротрансмиттеров в ЦНС у крыс. Данное изменение содержания цитокинов в гипоталамусе, равно как и повышенный уровень ИЛ-4 в

стриатуме, может быть одним из механизмов снижения повышенных у агрессивных мышей интенсивности гуморального иммунного ответа и индуцированной пролиферативной активности спленоцитов, наблюдаемых у агрессивных реципиентов, и реализуемых, вероятно, через ГГН ось и через ось гипоталамус-гипофиз-тимус.

Во фронтальной коре у агрессивных реципиентов экспрессия Iba-1 была снижена до уровня таковой у интактных мышей только после трансплантации аминазин-модифицированных селезеночных лимфоцитов на фоне снижения содержания в этой структуре мозга провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-2.

Значительное снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, INF- $\gamma$  после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки и повышение уровня ИЛ-10 (практически одинаковое, как после введения неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции) наблюдалось также в гиппокампе, где при этом было выявлено выраженное изменение экспрессии Iba-1 в сторону ее снижения в СА3 области, в которой была зарегистрирована его самая высокая экспрессия у агрессивных мышей. Тем не менее, уровень экспрессии маркера активированной микроглии здесь оставался повышенным относительно такового у интактных мышей, по всей видимости, за счет активности клеток М2 фенотипа, обладающих противовоспалительным потенциалом, что, в частности, подтверждается повышенным уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10, продуцируемого, как известно, микроглией М2 фенотипа. Некоторые исследователи рассматривают роль ИЛ-10 как одного из ключевых регуляторов воспаления и восстановления гомеостаза [Lobo-Silva, 2016]. Снижение нейровоспаления в гиппокампе, влияющего, как известно, на дифференцировку нейронов и ремоделирование дендритов [Liu et al., 2024; Wu et al., 2021], может обуславливать выявленное в области СА3 повышение нейрональной площади у агрессивных реципиентов после введения прекультивированных с аминазином лимфоцитов селезенки. Принимая во внимание тот факт, что нейрогенез реализуется в субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа, увеличение количества нейронов в указанном субрегионе отражает

эффективность нейрогенеза и миграции вновь образованных нейронов из SGZ, на которую и направлено, по всей видимости, стимулирующее влияние трансплантированных клеток.

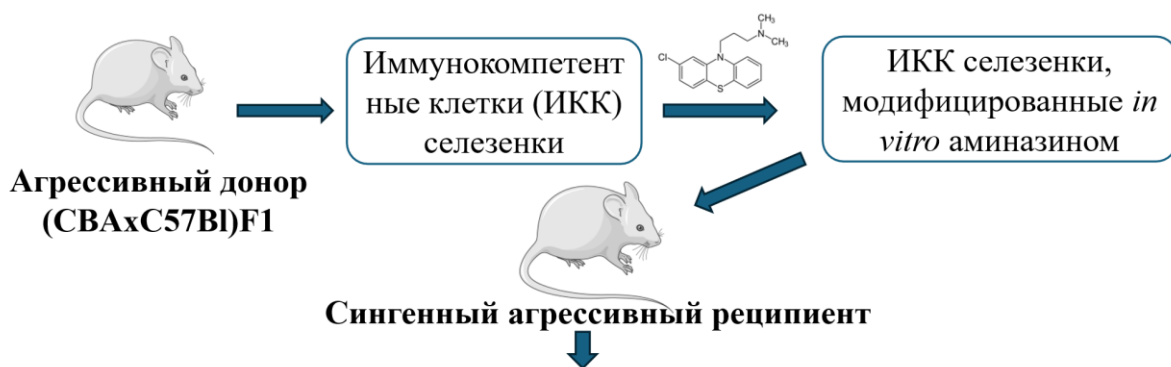
Имеются отдельные сведения о том, что у взрослых мышей самцов с хроническим положительным опытом боев в ежедневных агонистических взаимодействиях наблюдается увеличение пролиферации прогениторных нейронов и продукции молодых нейронов в DG гиппокампа [Redina et al., 2023]. В ходе данной диссертационной работы в DG у мышей CBAxС57Bl/6)F1 как в состоянии агрессии, так и после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки, не было выявлено существенных изменений плотности пирамидных нейронов (данные не приводятся), равно как и экспрессии Iba-1.

Исследование механизмов индуцированной стрессом психопатологии на животных моделях показало, что стресс, провоцирующий у грызунов развитие агрессивного состояния, может сопровождаться нейропластическими изменениями, выражающимися в обусловленном нейровоспалением снижении BDNF, что может вести к атрофии дендритов и гибели пирамидных нейронов [Værøy et al., 2024]. Так, имеются данные о том, что провоспалительные цитокины, в частности IFN- $\gamma$ , в головном мозге регулируют экспрессию и/или метаболизм BDNF [Abd-El-Basset et al., 2020]. BDNF играет важную роль в развитии и функционировании ЦНС в нормальных физиологических условиях, равно как и в развитии ее различных патологических состояний [Benarroch, 2015; Левчук 2018; Hernandez-Del Cano., 2024]. Основная функция данного нейротрофического фактора в ЦНС заключается в поддержке выживания нейронов, их росте и формировании новых синапсов [Beeri, 2016; Tishkina, 2016; Værøy, 2024]. После трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки, и особенно лимфоцитов в их составе, в патогенетически значимых структурах мозга у агрессивных реципиентов активированная микроглия, поляризованная при участии IL-4 в M-2 фенотип, обеспечивает, по всей видимости, снижение нейровоспаления, и может также быть одним из механизмов повышения пластичности мозга на что, помимо повышения нейрональной плотности в СА3 области гиппокампа, указывает

повышение уровня нейротрофического фактора BDNF в этой структуре мозга, равно как и во фронтальной коре.

Имеются данные, что не только цитокины, но и клетки иммунной системы способны проникать в ЦНС, модулируя её функции, включая поведенческие реакции через прямой контакт с клетками мозга [Radjavi, 2014; Clark, 2018]. Из-за нейровоспаления гематоэнцефалический барьер становится более проницаемым. Это может происходить при агрессии, вызванной хроническим социальным стрессом. Вероятно, именно так трансплантированные иммунокомпетентные клетки селезёнки влияют на функции мозга, включая синтез цитокинов, которые, в свою очередь, регулируют нейропластичность и поведение. Подтверждением этому служит визуализация функционально активных прекультивированных с аминазином лимфоцитов селезенки в паренхиме головного мозга агрессивных реципиентов.

Таким образом, анализ результатов собственных исследований выявил позитивное иммуно- и психонейромодулирующее влияние иммунокомпетентных клеток селезенки, модифицированных *in vitro* аминазином, обеспечивающее редактирование агрессивного фенотипа сингенных реципиентов (Рисунок 29), а также, в совокупности с данными современной литературы, позволил раскрыть некоторые механизмы влияния указанных клеток.



#### Функциональная активность иммунной системы

- нормализация антителообразования и пролиферативной активности ИКК селезенки
- модуляция продукции цитокинов ИКК селезенки (снижение провоспалительной активности)

#### Показатели гемопоэза

- нормализация гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки
- нормализация клеточного состава лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови

#### Структурно-функциональные показатели нервной системы

- повышение уровня пластичности мозга:
  - повышение нейрональной плотности в СА3 зоне гиппокампа;
  - повышение уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре
- снижение нейровоспаления:
  - снижение ряда провоспалительных цитокинов и повышения противовоспалительного IL-10 в патогенетически значимых структурах головного мозга;
  - снижение экспрессии Iba-1 в гиппокампе, фронтальной коре и гипоталамусе

#### Поведенческий фенотип

- снижение агрессивной мотивации
- снижение уровня агрессивности
- снижение эмоциональной реактивности
- стимуляция исследовательской активности

Рисунок 29 – Иммуно- и психонейромодулирующие влияние иммунокомпетентных клеток селезенки, модифицированных *in vitro* аминазином

## Заключение

Известно, что состояние стресс-индуцированной агрессии характеризуется иммунологической дисфункцией [Alperina et al., 2019; 2021; 2023; Wu, Zhang 2023; Lv et al., 2024; Hartmann et al., 2024]. Ведущими звеньями патогенетического механизма агрессии являются гиперактивность иммунной реакции антителообразования, нарушение продукции и взаиморегуляции цитокинов, продуцируемых периферическими ИКК, с нарушением Th1/Th2 баланса в сторону провоспалительной активности, равно как и развитие обусловленного активацией микроглии M1-фенотипа нейровоспаления, со снижением уровня пластичности мозга.

В результате собственных исследований показано, что аминазин-модифицированные ИКК селезенки (как неразделенная суспензия спленоцитов, так и их лимфоцитарная фракция) после трансплантации оказывают выраженный иммунокорректирующий эффект при стресс-индуцированной агрессии, что выражается в нормализации антителообразования при системном иммунном ответе митоген-стимулированной пролиферативной активности ИКК селезенки и Th1/Th2 баланса цитокинов в культуре спленоцитов за счет снижения Th1.

Аминазин-модифицированные ИКК селезенки в организме сингенных агрессивных реципиентов оказывают также корректирующее воздействие на показатели гемопоэза, что проявляется в нормализации в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки и нормализации клеточного состава периферической крови.

У агрессивных реципиентов трансплантацией модифицированных аминазином неразделенной суспензии ИКК селезенки/их лимфоцитарной фракции достигается редактирование агрессивного поведения (снижение уровня агрессивности и агрессивной мотивации, эмоциональной реактивности и увеличение исследовательской активности), регистрируемое на фоне изменения содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга в сторону снижения провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-2,

IL-6, INF- $\gamma$ ) и повышения IL-4, цитокина, индуцирующего поляризацию активированной микроглии в сторону M2-фенотипа, что подтверждается повышенным уровнем противовоспалительного цитокина IL-10, продуцируемого этими клетками [Xiong et al., 2016; Yuan et al., 2017], и свидетельствует о снижении нейровоспаления. Противоположные по направленности изменения указанных цитокинов в мозге при формировании агрессивного поведения и его коррекции модифицированными *in vitro* аминазином спленоцитами свидетельствуют о цитокин-опосредованном механизме влияния трансплантированных ИКК селезенки на функции ЦНС, включая как редактирование поведенческого фенотипа, так и высокий уровень пластичности мозга, на что указывают повышение уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре и нейрональной площади в СА3 зоне гиппокампа; последнее может быть следствием стимуляции нейрогенеза или уменьшением клеточной гибели. Принимая во внимание факт того, что выявлены аналогичные по направленности и сопоставимые по уровню изменения цитокинов в исследуемых структурах мозга, как после введения неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции, причем после трансплантации последней регистрировалось также и снижение IL-2 во фронтальной коре, можно обоснованно полагать, что именно лимфоциты в составе спленоцитов играют ведущую роль в цитокин-опосредованном механизме редактирования агрессивного поведения.

Тем не менее визуализация системно введенных модифицированных аминазином ИКК селезенки агрессивных доноров как в паренхиме селезенки, так в головном мозге сингенных реципиентов позволяет обоснованно полагать, что выявленные после клеточной трансплантации иммуно- и нейромодулирующие эффекты могут быть также результатом прямого контакта трансплантированных клеток с клетками селезенки и мозга реципиентов.

Таким образом, аминазин *in vitro* модифицирует ИКК селезенки агрессивных мышей. Указанные клетки после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам, посредством комплекса относительно независимых механизмов, воздействуя на ряд звеньев патогенеза агрессии, оказывают позитивный

психонейроиммунотропный эффект, выражающийся в редактировании агрессивного фенотипа. Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием перспективности применения клеточных технологий с использованием аминазин-модифицированных ИКК в терапии стресс-индуцированной агрессии. Данный подход исключает нежелательные побочные эффекты, возникающие при непосредственном приеме используемых с этой целью психоактивных препаратов, в частности аминазина, ограничивающие их применение.



## Выводы

1. Спленоциты агрессивных самцов (CBA $\times$ C57BL/6)F1 после обработки *in vitro* аминазином характеризуются сниженной спонтанной и митоген-индуцированной пролиферативной активностью, изменением продукции ряда цитокинов (снижением спонтанной и митоген-стимулированной продукции IL-2, IFN- $\gamma$ , стимулированной продукции IL-6 и TNF- $\alpha$  при повышении продукции IL-4), что свидетельствует о модификации аминазином иммунокомпетентных клеток селезенки агрессивных мышей.
2. После трансплантации аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки (как неразделенной суспензии клеток, так и их лимфоцитарной фракции) у сингенных агрессивных реципиентов (CBA $\times$ C57BL/6)F1 достигается снижение повышенных в состоянии агрессивности антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе, митоген-стимулированных пролиферативной активности спленоцитов и продукции этими клетками провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  при повышении продукции IL-4, что свидетельствует об иммунокорректирующем влиянии введенных клеток.
3. Формирование агрессивной стратегии поведения у самцов (CBA $\times$ C57BL/6)F1 сопровождалось усилением в костном мозге гранулоцитарно-макрофагального (КОЕ-ГМ) направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки и нарастанием в периферической крови популяций моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. После трансплантации модифицированных аминазином спленоцитов агрессивных доноров (CBA $\times$ C57BL/6)F1 у сингенных агрессивных реципиентов указанные показатели снижались до уровня, характерного для интактных животных, что свидетельствует о корректирующем воздействии введенных клеток на показатели гемопоэза при агрессии.
4. После трансплантации аминазин-модифицированных неразделенной суспензии спленоцитов или их лимфоцитарной фракции у сингенных агрессивных реципиентов (CBA $\times$ C57BL/6)F1 установлено снижение агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляция

исследовательской активности, что свидетельствует о редактировании агрессивного поведения.

5. После трансплантации аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки (как неразделенной суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции) у сингенных агрессивных реципиентов (СВАхС57BL/6)F1 выявлено изменение содержания в структурах головного мозга ряда цитокинов: в гиппокампе: - снижение провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ ; и повышение противовоспалительного цитокина IL-10; во фронтальной коре - снижение IL-1 $\beta$ , IL-2; в гипоталамусе - снижение IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$  и повышение IL-4; в стриатуме – повышение IL-4, IL-10; регистрируемое на фоне снижения экспрессии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, во фронтальной коре и в гипоталамусе, что свидетельствует о снижении нейровоспаления.

6. После трансплантации аминазин-модифицированных неразделенной суспензии спленоцитов и преимущественно их лимфоцитарной фракции у сингенных агрессивных реципиентов (СВАхС57BL/6)F1 установлено увеличение плотности пирамидных нейронов в СА3 зоне гиппокампа, содержания BDNF в гиппокампе и во фронтальной коре, что свидетельствует о повышении уровня пластичности мозга.

7. Модифицированные *in vitro* аминазином иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных самцов (СВАхС57BL/6)F1 после введения сингенным агрессивным реципиентам оказывают выраженные позитивные иммуно-гемопозмодулирующие и нейрорепаративные эффекты путем воздействия на основные патогенетические механизмы агрессии.

## Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

БДР – большое депрессивное расстройство

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГГНО – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИКК – иммунокомпетентные клетки

ИР – индекс реакции

ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) – иммуноферментный анализ

КОЕ-ГМ – колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарная (макрофагальная)

КОЕ-ГЭММ – колониеобразующая единица гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарная

КонА – конканавалин А

КРФ – кортикотропин-рилизинг-фактор

ЛПС – липополисахарид

ОИП - ориентировочно-исследовательское поведение

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

РНК – рибонуклеиновая кислота

ЦНС – центральная нервная система

5-НТ (5-гидрокситриптамиин) – серотонин

5-НТ1А – рецептор серотонина 1А

5-НІАА – 5-гидроксииндолуксусная кислота

АСС (anterior cingulate cortex) – передняя поясная извилина коры

АМРА –  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга

CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки

COMT (catechol-o-methyl transferase) – катехол-О-метилтрансферазы

DAMP (damage-associated molecular patterns) – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

DG (dentate gyrus) – зубчатая извилина

HVA (homovanillic acid) – гомованилиновая кислота

Iba-1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1

IDO1 – индоламин-2,3-диоксигеназа-1

IFN- $\gamma$  (interferon gamma) – интерферон гамма

IL (interleukin) – интерлейкин

MAOA (monoamine oxidase A) – моноаминоксидаза A

MAPK (mitogen-activated protein kinase) – митоген-активируемые протеинкиназы

NAc (nucleus accumbens) – прилежащее ядро

NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) – транскрипционный ядерный фактор

NK (natural killer cells) – естественные киллеры

NLR (nod-like receptor) – Нод-подобные рецепторы

NMDA – глутамат-N-метил-D-аспартат

PAG (periaqueductal gray) – околотоводопроводное серое вещество

PAMP (pathogen-associated molecular patterns) – молекулярные структуры микроорганизмов

PFC (prefrontal cortex) – префронтальная кора

PRR (pattern recognition receptors) – рецепторы опознания паттерна

SR (scavenger receptor) – рецепторы мусорщики

STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) – сигнальный белок и активатор транскрипции 6

Th (T helper cells) – Т-хелперы

TLR (toll-like receptor) – толл-подобные рецепторы

TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли- $\alpha$

Tph-2 (tryptophan hydroxylase 2) – триптофангидроксилаза-2

VTa (ventral tegmental area) – вентральная область покрышки

### Список литературы

1. Альперина Е. Л., Геворгян М. М. Особенности вклада в нейроиммуномодуляцию дофаминовых рецепторов D1- и D2-типа nigrostriatной и мезолимбической систем // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2006. — № 5. — С. 21–23.
2. Аникеева О. С., Маркова Е. В. Нейроиммунные показатели у реципиентов, подвергнутых многократной трансплантации иммунных клеток // Медицина Кыргызстана. — 2017. — № 2. — С. 51–54.
3. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — Москва: Высшая школа, 1991. — С. 119–122.
4. Валеева Е. В., Семина И. И., Галеева А. Г. и др. Влияние хронического стресса на относительный уровень экспрессии генов дофаминовых рецепторов // Казанский медицинский журнал. — 2022. — Т. 103, № 3. — С. 418–426
5. Вялова Н. М., Левчук Л. А. Роль BDNF в формировании депрессивных расстройств // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 4. — С. 771–775.
6. Гомазков О. А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза // Нейрохимия. — 2007. — № 24. — С. 101–112.
7. Девойно Л. В., Идова Г. В., Альперина Е. Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль нейромедиаторной установки мозга. — Новосибирск: Наука, 2009. — С. 167.
8. Идова Г. В., Альперина Е. Л., Геворгян М. М., Жукова Е. Н. Психонейроиммуномодуляция. Агрессия и иммунитет // Патогенез. — 2014. — № 12(3). — С. 27–32.
9. Идова, Г. В., Жукова Е. Н. Эффект активации и блокады D2 дофаминовых рецепторов на иммунный ответ у мышей с различным типом поведения / Бюллетень сибирской медицины. — 2005. — Т. 4, № 51. — С. 97.
10. Козачук А. Ю., Вдовина И. В. Психические расстройства во время и после локальных военных конфликтов // Психиатрия XXI века: первые шаги в науку и практику : Тезисы докладов III Всероссийской конференции молодых учёных

- памяти профессора П.В.Морозова с международным участием, Москва, 14 ноября 2023 года. — Москва: ФГБУ ДПО «ЦГМА», 2023. — С. 27–29.
11. Кудрявцева Н. Н., Маркель А. Л., Орлов Ю. Л. Агрессивное поведение: генетико-физиологические механизмы // Вавиловский журнал генетики и селекции. — 2014. — Т. 18, № 4–3. — С. 1133–1155.
12. Левчук Л. А., Вялова Н. М., Михалицкая Е. В., Семкина А. А., Иванова С. А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 6. — С. 58–62.
13. Лоренц К. Агрессия, или так называемое зло / Пер. с англ. — Москва: Издательство АСТ, 2018. — С. 416.
14. Макушкина О. А., Гурина О. И., Вяткина А. И. Изучение уровня серотонина, дофамина и показателей гормонального профиля у лиц с психическими расстройствами с агрессивным противоправным поведением // Российский психиатрический журнал. — 2020. — № 2. — С. 46–54.
15. Малиновская Н. А., Прокопенко С. В., Комлева Ю. К. [и др.] Молекулы-маркеры активации глии при нейровоспалении: новые возможности для фармакотерапии нейродегенерации // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 5(89). — С. 5–15.
16. Маркова Е. В. Иммунная система и высшая нервная деятельность. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации и регуляции поведенческих реакций. — LAP Lambert Academic Publishing GmbH & Co, 2012.
17. Маркова Е. В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск, 2021.
18. Маркова Е. В. Поведение и иммунитет. Новосибирск, 2013.
19. Маркова Е. В., Абрамов В. В., Короткова Н. А., Козлов В. А. Влияние трансплантации иммунокомпетентных клеток на ориентировочно-исследовательское поведение и экспрессию генов цитокинов в головном мозге животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 142, № 9. — С. 309–312.

- 20.Маркова Е. В., Абрамов В. В., Рябичева Т. Г., Козлов В. А. Влияние трансплантации лимфоидных клеток селезёнки на функциональную активность иммунной и нервной систем у экспериментальных животных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2009. — Т. 147, № 4. — С. 435–440.
- 21.Маркова Е. В., Княжева М. А., Амстиславская Т. Г. Модуляция функциональной активности нервной системы у экспериментальных животных с агрессивноподобным поведением трансплантацией клеток иммунной системы, обработанных *in vitro* нейролептиком // Российский иммунологический журнал. — 2016. — Т. 10(19), № 2–1. — С. 136–138.
- 22.Маркова Е. В., Княжева М. А., Козлов В. А. Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2013. — № 1 (76). — С. 49–52.
- 23.Маркова Е. В., Княжева М. А., Шушпанова Т. В., Козлов В. А. Стимуляция пассивного поведения трансплантацией иммунокомпетентных клеток, экстракорпорально обработанных психоактивным препаратом // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2015. — № 4 (89). — С. 5–9.
- 24.Маркова Е. В., Шевела Е. Я., Княжева М. А., Савкин И. В., Серенко Е. В., Расщупкин И. В., Амстиславская Т. Г., Останин А. А., Черных Е. Р. Влияние растворимых факторов макрофагов М2 фенотипа на поведенческий паттерн и продукцию цитокинов в головном мозге депрессивноподобных мышей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2021. — Т. 172, № 9. — С. 334–338.
- 25.Маркова Е.В., Фомичева М.А., Абрамов В.В., Козлов В.А. Параметры функциональной активности иммунной и нервной систем при трансплантации иммунокомпетентных клеток, обработанных нейролептиком //Якутский медицинский журнал – 2009 – № 3 – С. 33–34.

26. Патлай Н. И., Сотников Е. Б., Тучина О. П. Роль микроглиальных цитокинов в модуляции нейрогенеза во взрослом мозге // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2020. — № 5. — С. 15–23.
27. Попова Н. К., Ильчибаева Т. В., Науменко В. С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга // Биохимия. — 2017. — Т. 82, № 3. — С. 449–459.
28. Смагин Д. А. Повторный опыт агрессии и последствия её депривации у самцов мышей: исследование поведенческих и нейробиологических изменений: дис. канд. биол. наук: 03.03.01 / Смагин Дмитрий Александрович. — Новосибирск, 2016. — С. 123.
29. Фомичева М.А., Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Влияние трансплантации спленоцитов, обработанных аминазином, на поведенческие и иммунологические параметры у животных // Вестник уральской медицинской академической науки – 2009 – №2/1 – С.56–58.
30. Фомичева М.А., Маркова Е.В., Козлов В.А. Нейролептический эффект у экспериментальных животных при трансплантации иммунокомпетентных клеток, экстракорпорально обработанных аминазином /Дни иммунологии в Сибири: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием/ под ред. В.А. Козлова, С.В. Смирновой, В.Т. Минчука. - изд.: ГОУ ВПО «Хакасский гос. Университет им. Н.Ф. Катанова» – 2011 – С. 218-219.
31. Чейдо М. А., Идова Г. В. Эффект блокады дофаминовых D1- и D2-рецепторов на иммуностимулирующее влияние агониста опиоидных  $\delta 1$ -рецепторов DPDPE у мышей с различным психоэмоциональным состоянием // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2015. — Т. 78, № 1. — С. 27–29.
32. Шестакова М. А., Бышляга О. Ю., Синякин И. А., Баталова Т. А. Влияние кортикостероидов на нейроны головного мозга и клетки глии: обзор литературы // Innova. — 2024. — № 2.



33. Abd-El-Basset, E. M. Interferon-Gamma and Interleukin-1 Beta Enhance the Secretion of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Promote the Survival of Cortical Neurons in Brain Injury // *Neurosci Insights*. — 2020. — July 29. — № 15.
34. Abd-El-Basset, E. M. Tumor necrosis factor (TNF) induces astrogliosis, microgliosis and promotes survival of cortical neurons // *AIMS Neurosci*. — 2021. — November 16. — Vol. 8, № 4. — P. 558–584.
35. Abellan-Alvaro, M. Inhibition of the medial amygdala disrupts escalated aggression in lactating female mice after repeated exposure to male intruders // *Commun. Biol*. — 2022. — № 5. — P. 980.
36. Adams C. E, Awad, G. A., Rathbone, J., Thornley, B., & Soares-Weiser, K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – №. 1.
37. Alegria A.A., Radua J., Rubia K. Meta-Analysis of fMRI Studies of Disruptive Behavior Disorders // *Am. J. Psychiatry*. — 2016. — № 173. — P. 1119–1130.
38. Aleyasin H., Flanigan M.E., Golden S.A., Takahashi A., Menard C., Pfau M.L., Multer J., Pina J., McCabe K.A., Bhatti N. et al. Cell-Type-Specific Role of  $\Delta$ FosB in Nucleus Accumbens in Modulating Intermale Aggression // *J. Neurosci*. — 2018. — № 38. — P. 5913–5924.
39. Alperina E, Idova G, Zhukova E, Zhanaeva S, Kozhemyakina R. Cytokine variations within brain structures in rats selected for differences in aggression // *Neurosci Lett*. — 2019. — № 692. — P. 193-198.
40. Alperina, E. Regional changes in the content of brain cytokines in rats selected for differences in aggression // *European Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 53, №S1. – P. 405-406.
41. Alperina, E., Idova, G., Zhanaeva S. Rodent Modeling of Aggression, Elucidating the Role of Cytokines in the Brain. In: Martin, C., Preedy, V.R., Patel, V.B. (eds) *Handbook of Anger, Aggression, and Violence*. Springer, Cham. – 2023 – P. 1-20.
42. Alshammari M. A., Khan M. R., Majid Mahmood H., Alshehri A. O., Alasmari F. F., Alqahtani F. M., Alasmari A. F., Alsharari S. D., Alhossan A., Ahmad S. F., Nadeem A., Alshammari T. K. Systemic TNF- $\alpha$  blockade attenuates anxiety and depressive-

- like behaviors in db/db mice through downregulation of inflammatory signaling in peripheral immune cells // *Saudi Pharm. J.* — 2020. — Vol. 28, № 5. — P. 621–629.
43. Altamura A. C., Buoli M., Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2014. — № 68. — P. 21–36.
44. Ambrée O, Ruland C, Scheu S, Arolt V, Alferink J. Alterations of the Innate Immune System in Susceptibility and Resilience After Social Defeat Stress // *Front Behav Neurosci.* — 2018. — Vol. 12. — C. 141.
45. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. — 5th ed. — Arlington, VA: APA, 2013.
46. Amsterdam A., Tajima K., Sasson R. Cell-specific regulation of apoptosis by glucocorticoids: Implication to their anti-inflammatory action // *Biochemical Pharmacology.* — 2002. — Vol. 64, № 5–6. — P. 843–850.
47. Anacker C., Zunszain P. A., Carvalho L. A., Pariante C. M. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? // *Psychoneuroendocrinology.* — 2011. — Vol. 36, № 3. — P. 415–425.
48. Anagnostis S., Khehra N., Mayur S. Parmar. Chlorpromazine // *Reference Module in Biomedical Sciences.* — Elsevier, 2023.
49. Angeli A., Masera R. G., Sartori M. L., Fortunati N., Racca S., Dovio A. et al. Modulation by cytokines of glucocorticoid action // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1999. — № 876. — P. 210–220.
50. Anisman H., Gibb J., Hayley S. Influence of continuous infusion of interleukin-1 $\beta$  on depression-related processes in mice: corticosterone, circulating cytokines, brain monoamines, and cytokine mRNA expression // *Psychopharmacology.* — 2008. — Vol. 199. — P. 231–244.
51. Araki R., Ago Y., Hasebe S., Nishiyama S., Tanaka T., Oka S., Takuma K., Matsuda T. Involvement of prefrontal AMPA receptors in encounter stimulation-induced hyperactivity in isolation-reared mice // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — № 17. — P. 883–893.

52. Aslan Y., Koca L., Mutlu M., Tekelioglu Y., Erduran E. Apoptotic effects of dopamine and dobutamine on neutrophils of premature neonates // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2011. — № 24. — P. 1155–1158.
53. Auger JP, Zimmermann M, Faas M, Stifel U, Chambers D, Krishnacoumar B, Taudte RV, Grund C, Erdmann G, Scholtysek C, Uderhardt S, Ben Brahim O, Pascual Maté M, Stoll C, Böttcher M, Palumbo-Zerr K, Mangan MSJ, Dzamukova M, Kieler M, Hofmann M, Blüml S, Schabbauer G, Mougiakakos D, Sonnewald U, Hartmann F, Simon D, Kleyer A, Grüneboom A, Finotto S, Latz E, Hofmann J, Schett G, Tuckermann J, Krönke G. Metabolic rewiring promotes anti-inflammatory effects of glucocorticoids // *Nature.* — 2024. — Vol. 629, № 8010. — P. 184–192.
54. Avgustinovich DF, Kovalenko IL, Kudryavtseva NN. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology // *Neurosci Behav Physiol.* — 2005. — Vol. 35. — P. 917–924.
55. Ayano G. First generation antipsychotics: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic effects and side effects: A review // *Res. Rev. J. Chem.* — 2016. [(accessed on 11 November 2023)]. — URL: <https://www.rroij.com/open-access/first-generation-antipsychotics-pharmacokinetics-pharmacodynamicstherapeutic-effects-and-side-effects-a-review-.php?aid=79718>.
56. Bacq A., Astori S., Gebara E., Tang W., Silva B.A., Sanchez-Mut J., Grosse J., Guillot de Suduiraut I., Zanoletti O., MacLachlan C. et al. Amygdala GluN2B-NMDAR dysfunction is critical in abnormal aggression of neurodevelopmental origin induced by *St8sia2* deficiency // *Mol. Psychiatry.* — 2020. — № 25. — P. 2144–2161.
57. Bak M., Weltens I., Bervoets C., de Fruyt J., Samochowiec J., Fiorillo A., Sampogna G., Bienkowski P., Preuss W.U., Misiak B. et al. The Pharmacological Management of Agitated and Aggressive Behaviour: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Eur. Psychiatry.* — 2019. — Vol. 57. — P. 78–100.
58. Barabanova S.V., Artyukhina Z.E., Ovchinnikova K.T., Abramova T.V., Kazakova T.B., Khavinson V.K., Malinin V.V., Korneva E.A. Comparative analysis of the expression of c-Fos and interleukin-2 proteins in hypothalamus cells during various treatments // *Neurosci Behav Physiol.* — 2008. — Vol. 38, № 3. — P. 237–243.

59. Beardsley P. M., Hauser K. F. Glial modulators as potential treatments of psychostimulant abuse // *Advances in pharmacology*. – 2014. – Vol. 69. – P. 1-69.
60. Beerli M.S., Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer's disease progression // *Neurology*. — 2016. — № 86. — P. 702–703.
61. Belem da Silva C. T., de Abreu Costa M., Kapczinski F., Wollenhaupt de Aguiar B., Salum G. A., Manfro G. G. Inflammation and internalizing disorders in adolescents // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. — 2017. — Vol. 77. — P. 7133–7137.
62. Benarroch E. E. Brain-derived neurotrophic factor: Regulation, effects, and potential clinical relevance // *Neurology*. — 2015. — Vol. 84. — P. 1693–1704.
63. Bertsch K., Florange J., Herpertz S. C. Understanding Brain Mechanisms of Reactive Aggression // *Curr. Psychiatry Rep.* — 2020. — № 22. — P. 81.
64. Besedovsky HO. The immune system as a sensorial system that can modulate brain functions and reset homeostasis // *Ann N Y Acad Sci*. — 2019. — Vol. 1437, № 1. — P. 5–14.
65. Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS, Siegel A. Role of IL-1 beta and 5-HT2 receptors in midbrain periaqueductal gray (PAG) in potentiating defensive rage behavior in cat // *Brain Behav Immun*. — 2008. — № 22(2). — P. 224–233
66. Bian Q., Kato, T., Monji, A., Hashioka, S., Mizoguchi, Y., Horikawa, H., Kanba, S. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon- $\gamma$  // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32. – №. 1. – P. 42–48.
67. Biro L., Sipos E., Bruzsik B., Farkas I., Zelena D., Balazsfi D., Toth M., Haller J. Task Division within the Prefrontal Cortex: Distinct Neuron Populations Selectively Control Different Aspects of Aggressive Behavior via the Hypothalamus // *J. Neurosci*. — 2018. — Vol. 38. — P. 4065–4075.
68. Blanchard D. C. Translating dynamic defense patterns from rodents to people // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2017. — № 76 (Pt A). — P. 22–28.

69. Bloomfield P. S., Selvaraj, S., Veronese, M., Rizzo, G., Bertoldo, A., Owen, D. R., Howes, O. D. Microglial activity in people at ultra-high risk of psychosis and in schizophrenia: an [11C] PBR28 PET brain imaging study // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – T. 173. – №. 1. – P. 44-52.
70. Boersma M. C., Dresselhaus E. C., De Biase L. M., Mihalas A. B., Bergles D. E., Meffert M. K. A requirement for nuclear factor-kappaB in developmental and plasticity-associated synaptogenesis // *J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 31. — P. 5414–5425.
71. Bommaraju S., Dhokne M. D., Rakeshkumar P. P., Datusalia A. K. Memantine Alleviates PTSD-like Symptoms and Improves Dendritic Arborization through Modulation of the HPA Axis and Neuroinflammation in Rats // *Neurochem Res.* — 2024. — № 50(1). — P. 58.
72. Booij L., Turecki G., Leyton M., Gravel P., Lopez De Lara C., Diksic M., Benkelfat C. Tryptophan hydroxylase(2) gene polymorphisms predict brain serotonin synthesis in the orbitofrontal cortex in humans // *Mol. Psychiatry*. — 2012. — № 17. — P. 809–817.
73. Breen M. S., Maihofer, A. X., Glatt, S. J., Tylee, D. S., Chandler, S. D., Tsuang, M. T., Woelk, C. H. Gene networks specific for innate immunity define post-traumatic stress disorder // *Molecular psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – №. 12. – P. 1538-1545.
74. Brenda F. Reader, Brant L. Jarrett, Daniel B. McKim, Eric S. Wohleb, Jonathan P. Godbout, John F. Sheridan. Peripheral and Central Effects of Repeated Social Defeat Stress: Monocyte Trafficking, Microglial Activation, and Anxiety // 2015. — № 289. — P. 429–442.
75. Buckholtz J.W., Treadway M.T., Cowan R.L., Woodward N.D., Benning S.D., Li R., Ansari M.S., Baldwin R.M., Schwartzman A.N., Shelby E.S. et al. Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits // *Nat. Neurosci.* — 2010. — № 13. — P. 419–421.
76. Butovsky O., Weiner H. L. Microglial signatures and their role in health and disease // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2018. – Vol. 19. – №. 10. – P. 622-635.

- 77.Cai W., Dai X., Chen J., Zhao J., Xu M., Zhang L. STAT6/Arg1 promotes microglia/macrophage efferocytosis and inflammation resolution in stroke mice // JCI Insight. — 2019. — Vol. 4. — e131355.
- 78.Cai W., Yang T., Liu H., Han L., Zhang K., Hu X. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): a master gatekeeper in CNS injury and repair // Prog. Neurobiol. — 2018. — Vol. 163-164. — P. 27–58.
- 79.Cairo T. A., Woodward T. S., Ngan E. T. C. Decreased encoding efficiency in schizophrenia //Biological psychiatry. – 2006. – Vol. 59. – №. 8. – P. 740-746.
- 80.Calderon D. P., Kilinc M., Maritan A., Banavar J. R., Pfaff D. Generalized CNS arousal: An elementary force within the vertebrate nervous system // Neurosci Biobehav Rev. — 2016. — Vol. 68. — P. 167–176.
- 81.Chaibi I., Bennis M., Ba-M'Hamed S. GABA-A receptor signaling in the anterior cingulate cortex modulates aggression and anxiety-related behaviors in socially isolated mice // Brain Res. — 2021. — № 1762. — 147440.
- 82.Chandy K. G., Sanches K., Norton R. S. Structure of the Voltage-gated potassium channel KV1. 3: Insights into the inactivated conformation and binding to therapeutic leads //Channels. – 2023. – Vol. 17. – №. 1. – P. 2253104.
- 83.Chang, C.-H.; Gean, P.-W. The Ventral Hippocampus Controls Stress-Provoked Impulsive Aggression through the Ventromedial Hypothalamus in Post-Weaning Social Isolation Mice // Cell Rep. — 2019. — № 28. — P. 1195–1205.
- 84.Channer B., Matt S. M., Nickoloff-Bybel E. A., Pappa V., Agarwal Y., Wickman J., Gaskill P. J. Dopamine, Immunity, and Disease // Pharmacol Rev. — 2023. — Vol. 75, № 1. — P. 62–158.
- 85.Chauhan P., Sheng, W. S., Hu, S., Prasad, S., & Lokensgard, J. R. Differential cytokine-induced responses of polarized microglia //Brain sciences. – 2021. – Vol. 11. – №. 11. – P. 1482.
- 86.Chedid L. Comparative action of promethazine, chlorpromazine and cortisone in mice receiving fatal doses of a bacterial endotoxin // C R Seances Soc Biol Fil. — 1954. — Jun; Vol. 148, № 11-12. — P. 1039–1043.

87. Chester, D.S.; Bell, S.B.; DeWall, C.N.; West, S.J.; Romero-Lopez, M.; Craig, A.W. Neural correlates of intertemporal choice in aggressive behavior // *Aggress. Behav.* — 2019. — № 45. — P. 507–516.
88. Chester, D.S.; Lynam, D.R.; Milich, R.; DeWall, C.N. Neural mechanisms of the rejection-aggression link // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* — 2018. — № 13. — P. 501–512.
89. Chhor V., Le Charpentier, T., Lebon, S., Oré, M. V., Celador, I. L., Josserand, J., Fleiss, B. Characterization of phenotype markers and neuronotoxic potential of polarised primary microglia in vitro // *Brain, behavior, and immunity.* – 2013. – Vol. 32. – P. 70-85.
90. Chokhawala K., Stevens L. Antipsychotic Medications // *StatPearls*; Treasure Island, FL, USA: 2023. [(accessed on 11 November 2023)]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>.
91. Clark DN, Begg LR, Filiano AJ. Unique aspects of IFN- $\gamma$ /STAT1 signaling in neurons // *Immunol Rev.* — 2022. — Oct; Vol. 311, № 1. — P. 187–204.
92. Clark S. M., Vaughn C. N., Soroka J. A., Li X., Tonelli L. H. Neonatal adoptive transfer of lymphocytes rescues social behavior during adolescence in immune-deficient mice // *Eur. J. Neurosci.* — 2018. — Vol. 47. — P. 968–978.
93. Coccaro E.F., Lee R., McCloskey M., Csernansky J.G., Wang L. Morphometric analysis of amygdala and hippocampus shape in impulsively aggressive and healthy control subjects // *J. Psychiatr. Res.* — 2015. — № 69. — P. 80–86.
94. Coccaro EF, Lee R, Breen EC, Irwin MR. Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory markers and human aggression // *Neuropsychopharmacology.* — 2023. — June. — Vol. 48, № 7. — P. 1060–1066.
95. Coccaro, E.F.; Keedy, S.; Malina, M.; Lee, R.; Phan, K.L. Neuronal responses in social-emotional information processing in impulsive aggressive individuals // *Neuropsychopharmacology.* — 2022. — Vol. 47. — P. 1249–1255.
96. Cohen S., Janicki-Deverts D., Doyle W. J., Miller G. E., Frank E., Rabin B. S., Turner R. B. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk

- // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2012. — Vol. 109, № 16. — P. 5995–5999.
97. Costello H., Gould R. L., Abrol E., Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder // *BMJ Open*. — 2019. — Vol. 9, № 7. — e027925.
98. Cunningham A. J. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells // *Nature*. — 1965. — № 207 (5001). — P. 1106–1117.
99. Cupaioli F. A., Zucca F. A., Caporale C., Lesch K.-P., Passamonti L., Zecca L. The neurobiology of human aggressive behavior: Neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2021. — № 106. — 110059.
100. D'Ambrosio F., Caggiano M., Schiavo L., Savarese G., Carpinelli L., Amato A., Iandolo A. Chronic Stress and Depression in Periodontitis and Peri-Implantitis: A Narrative Review on Neurobiological, Neurobehavioral and Immune-Microbiome Interplays and Clinical Management Implications // *Dent. J.* — 2022. — № 10. — P. 49.
101. Da Cunha-Bang S, Frokjaer VG, Mc Mahon B, Jensen PS, Svarer C, Knudsen GM. The association between brain serotonin transporter binding and impulsivity and aggression in healthy individuals // *J Psychiatr Res*. — 2023. — № 165. — P. 1–6.
102. Dadwal S, Heneka MT. Microglia heterogeneity in health and disease // *FEBS Open Bio*. — 2024. — № 14 (2). — P. 217–229.
103. Dantzer R., O'Connor J. C., Freund G. G., Johnson R. W., Kelley K. W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain // *Nat. Rev. Neurosci*. — 2008. — Vol. 9. — P. 46–56.
104. Darwish S. F., Elbadry, A. M., Elbokhomy, A. S., Salama, G. A., Salama, R. M. The dual face of microglia (M1/M2) as a potential target in the protective effect of nutraceuticals against neurodegenerative diseases // *Frontiers in Aging*. — 2023. — Vol. 4. — P. 1231706.



105. Das S., Deuri S. K., Sarmah A., Pathak K., Baruah A., Sengupta S. et al. Aggression as an independent entity even in psychosis- the role of inflammatory cytokines // J. Neuroimmunol. — 2016. — Vol. 292. — P. 45–51.
106. Dauer W., Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models //Neuron. — 2003. — Vol. 39. — №. 6. — P. 889-909.
107. de Bartolomeis A., Barone, A., Vellucci, L., Mazza, B., Austin, M. C., Iasevoli, F., & Ciccarelli, M. Linking inflammation, aberrant glutamate-dopamine interaction, and post-synaptic changes: translational relevance for schizophrenia and antipsychotic treatment: a systematic review //Molecular neurobiology. — 2022. — Vol. 59. — №. 10. — P. 6460-6501.
108. De Bosscher K., Vanden Berghe W., Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: Molecular mechanisms for gene repression // Endocrine Reviews. — 2003. — Vol. 24, № 4. — P. 488–522.
109. De Sousa Fernandes M. S., Santos G. C. J., Filgueira T. O., Gomes D. A., Barbosa E. A. S., Dos Santos T. M., Câmara N. O. S., Castoldi A., Souto F. O. Cytokines and Immune Cells Profile in Different Tissues of Rodents Induced by Environmental Enrichment: Systematic Review // Int. J. Mol. Sci. — 2022. — Vol. 23, № 19. — P. 11986.
110. Debnath M. Adaptive Immunity in Schizophrenia: Functional Implications of T Cells in the Etiology, Course and Treatment // J Neuroimmune Pharmacol. — 2015. — Vol. 10. — P. 610–619.
111. Di Lucente J., Nguyen, H. M., Wulff, H., Jin, L. W., & Maezawa, I. The Voltage-gated potassium channel Kv1. 3 is required for microglial pro-inflammatory activation in vivo //Glia. — 2018. — Vol. 66. — №. 9. — P. 1881-1895.
112. Diaz-Jimenez D., Kolb J. P., Cidlowski J. A. Glucocorticoids as regulators of macrophage-mediated tissue homeostasis //Frontiers in immunology. — 2021. — Vol. 12. — P. 669891.
113. DiSabato D. J., Yin, W., Biltz, R. G., Gallagher, N. R., Oliver, B., Nemeth, D. P., Godbout, J. P. IL-1 Receptor-1 on Vglut2+ neurons in the hippocampus is critical for

- neuronal and behavioral sensitization after repeated social stress //Brain, Behavior, & Immunity-Health. – 2022. – Vol. 26. – P. 100547.
114. Doens D., Fernández P. L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid  $\beta$  for Alzheimer's disease pathogenesis //Journal of neuroinflammation. – 2014. – Vol. 11. – P. 1-14.
  115. Döhne N., Falck A., Janach G. M. S., Byvaltcev E., Strauss U. Interferon- $\gamma$  augments GABA release in the developing neocortex via nitric oxide synthase/soluble guanylate cyclase and constrains network activity // Front Cell Neurosci. — 2022. — Aug. 10; Vol. 16. — P. 913299.
  116. Doostparast Torshizi A., Wang K. Deconvolution of transcriptional networks in post-traumatic stress disorder uncovers master regulators driving innate immune system function //Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – №. 1. – P. 14486.
  117. Edwards J. P., Zhang, X., Frauwirth, K. A., Mosser, D. M. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations //Journal of leukocyte biology. – 2006. – Vol. 80. – №. 6. – P. 1298-1307.
  118. Elbogen EB, Johnson SC, Wagner HR, Sullivan C, Taft CT, Beckham JC. Violent behaviour and post-traumatic stress disorder in US Iraq and Afghanistan veterans. // British Journal of Psychiatry. — 2014. — № 204. — P. 368–375.
  119. Elenkov I. J., Chrousos G. P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity // Annals of the New York Academy of Sciences. — 2002. — Vol. 966, № 1. — P. 290–303.
  120. Eyo U. B., Dailey M. E. Microglia: key elements in neural development, plasticity, and pathology //Journal of Neuroimmune Pharmacology. – 2013. – T. 8. – P. 494-509.
  121. Felipe R. M., Oliveira G. M., Barbosa R. S., Esteves B. D., Gonzaga B. M. S., Horita S. I. M., Garzoni L. R., Beghini D. G., Araújo-Jorge T. C., Fragoso V. M. S. Experimental Social Stress: Dopaminergic Receptors, Oxidative Stress, and c-Fos Protein Are InVolved in Highly Aggressive Behavior // Frontiers in Cellular Neuroscience. — 2021. — Vol. 15. — P. 696834.
  122. Ferrante C. J., Pinhal-Enfield, G., Elson, G., Cronstein, B. N., Hasko, G., Outram, S., & Leibovich, S. J. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to

- an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4R $\alpha$ ) signaling // *Inflammation*. – 2013. – Vol. 36. – P. 921-931.
123. Feske S., Wulff H., Skolnik E. Y. Ion channels in innate and adaptive immunity // *Annual review of immunology*. – 2015. – Vol. 33. – №. 1. – P. 291-353.
  124. Ficks C. A., Waldman I. D. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR // *Behavioral Genetics*. — 2014. — Vol. 44, № 4. — P. 427–444.
  125. Filipenko M. L., Alekseyenko O. V., Beilina A. G., Kamynina T. P., Kudryavtseva N. N. Increase of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter mRNA levels in ventral tegmental area of male mice under influence of repeated aggression experience // *Brain Research. Molecular Brain Research*. — 2001. — Vol. 96, № 1–2. — P. 77–81.
  126. Fišar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2023. – Vol. 120. – P. 110626.
  127. Fordyce C. B., Jagasia, R., Zhu, X., Schlichter, L. C. Microglia Kv1. 3 channels contribute to their ability to kill neurons // *Journal of Neuroscience*. – 2005. – Vol. 25. – №. 31. – P. 7139-7149.
  128. Franco R., Fernández-Suárez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system // *Progress in neurobiology*. – 2015. – Vol. 131. – P. 65-86.
  129. Frau R., Pardu A., Godar S., Bini V., Bortolato M. Combined Antagonism of 5-HT<sub>2</sub> and NMDA Receptors Reduces the Aggression of Monoamine Oxidase a Knockout Mice // *Pharmaceuticals*. — 2022. — Vol. 15. — P. 213.
  130. Fries G. R., Saldana, V. A., Finnstein, J., Rein, T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse // *Molecular Psychiatry*. – 2023. – Vol. 28. – №. 1. – P. 284-297.
  131. Fritz M., Soravia S. M., Dudeck M., Malli L., Fakhoury M. Neurobiology of Aggression — Review of Recent Findings and Relationship with Alcohol and Trauma // *Biology (Basel)*. — 2023. — Vol. 12, № 3. — 469.

132. Fulton JJ, Calhoun PS, Wagner HR, Schry AR, Hair LP, Feeling N, Beckham JC. The prevalence of posttraumatic stress disorder in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom (OEF/OIF) veterans: A meta-analysis / Fulton JJ, Calhoun PS, Wagner HR, Schry AR, Hair LP, Feeling N, Beckham JC // *Journal of Anxiety Disorders*. — 2015. — № 31. — P. 98–107.
133. Fuxjager M. J., Forbes-Lorman R. M., Coss D. J., Auger C. J., Auger A. P., Marler C. A. Winning territorial disputes selectively enhances androgen sensitivity in neural pathways related to motivation and social aggression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 107. — P. 12393–12398.
134. Gandelman R. Mice: postpartum aggression elicited by the presence of an intruder // *Horm. Behav.* — 1972. — Vol. 3, № 1. — P. 23–28.
135. Georgescu T., Khant Aung Z., Grattan D. R., Brown R. S. E. Prolactin-mediated restraint of maternal aggression in lactation // *Proc Natl Acad Sci U S A*. — 2022. — Feb. 8. — Vol. 119, № 6. — e2116972119.
136. Gevorgyan M. M., Zhanaeva S. Y., Alperina E. L., Lipina T. V., Idova G. V. The composition of peripheral immunocompetent cell subpopulations and cytokine content in the brain structures of mutant Disc1-Q31L mice // *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii*. — 2020. — Vol. 24, № 7. — P. 770–776.
137. Gilliam M., Forbes E. E., Gianaros P. J., Erickson K. I., Brennan L. M., Shaw D. S. Maternal depression in childhood and aggression in young adulthood: Evidence for mediation by offspring amygdala-hippocampal Volume ratio // *J. Child Psychol. Psychiatry*. — 2015. — № 56. — P. 1083–1091.
138. Gjerstad J. K., Lightman S. L., Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility // *Stress*. — 2018. — Vol. 21, № 5. — P. 403.
139. Golden S. A., Jin M., Heins C., Venniro M., Michaelides M., Shaham Y. Nucleus accumbens Drd1-expressing neurons control aggression self-administration and aggression seeking in mice // *J. Neurosci*. — 2019. — Vol. 39. — P. 2482–2496.
140. Gorlova A., Ortega G., Waider J., Bazhenova N., Veniaminova E., Proshin A., Kalueff A.V., Anthony D.C., Lesch K.-P., Strekalova T. Stress-induced aggression in heterozygous TPH2 mutant mice is associated with alterations in serotonin turnover

- and expression of 5-HT<sub>6</sub> and AMPA subunit 2A receptors // *J. Affect. Disord.* — 2020. — Vol. 272. — P. 440–451.
141. Gouloupoulou S., McCarthy C. G., Webb R. C. Toll-like receptors in the vascular system: sensing the dangers within // *Pharmacological reviews.* — 2016. — T. 68. — №. 1. — C. 142-167.
  142. Gouveia F. V., Hamani C., Fonoff E. T., Brentani H., Alho E. J. L., de Moraes R. M. C. B., de Souza A. L., Rigonatti S. P., Martinez R. C. R. Amygdala and Hypothalamus: Historical Overview with Focus on Aggression // *Neurosurgery.* — 2019. — Vol. 85. — P. 11–30.
  143. Grabert K., Michael, T., KaraVolos, M. H., Clohisey, S., Baillie, J. K., Stevens, M. P., McColl, B. W. Microglial brain region– dependent diversity and selective regional sensitivities to aging // *Nature neuroscience.* — 2016. — Vol. 19. — №. 3. — P. 504-516.
  144. Greitemeyer T. The dark side of sports: Personality, values, and athletic aggression // *Acta Psychol (Amst).* — 2022. — Mar. — 103500.
  145. Grünebaum A., McLeod-Sordjan R., Pollet S., Moreno J., Bornstein E., Lewis D., Katz A., Warman A., Dudenhausen J., Chervenak F. Anger: an underappreciated destructive force in healthcare // *J Perinat Med.* — 2023. — № 51(7). — P. 850–860.
  146. Guldberg H. C., Yates C. M. Effects of chlorpromazine on the metabolism of catecholamines in dog brain // *British Journal of Pharmacology.* — 1969. — Vol. 36. — №. 3. — P. 535-548.
  147. Gurfein B. T., Hasdemir B., Milush J. M., Touma C., Palme R., Nixon D. F., Darcel N., Hecht F. M., Bhargava A. Enriched environment and stress exposure influence splenic B lymphocyte composition // *PLoS One.* — 2017. — Vol. 12, № 7. — P. e0180771.
  148. Hakamata Y., Komi S., Moriguchi Y., Izawa S., Motomura Y., Sato E., Mizukami S., Kim Y., Hanakawa T., Inoue Y., Tagaya H. Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: a putative link with anxiety // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7, № 1.
  149. Haller J. Aggression, aggression-related psychopathologies and their models // *Front Behav Neurosci.* — 2022. — Jul. 4. — Vol. 16. — P.936105.

150. Haller J. The role of central and medial amygdala in normal and abnormal aggression: A review of classical approaches // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2018. — Vol. 85. — P. 34–43.
151. Hansen D. V., Hanson J. E., Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease // *Journal of Cell Biology.* — 2018. — Vol. 217. — №. 2. — P. 459-472.
152. Harter A. M., Kim C., Yamazaki A., Lee L., Ji M. T., Nemesh M., Redei E. E. Stress enhances aggression in male rats with genetic stress hyper-reactivity // *Genes Brain Behav.* — 2024. — №23(5) — P. 70005.
153. Hartmann S. M., Heider J., Wüst R., Fallgatter A. J., Volkmer H. Microglia-neuron interactions in schizophrenia // *Front Cell Neurosci.* — 2024. — №18(5) — P. 1345349.
154. Hashikawa Y., Hashikawa K., Falkner A. L., Lin D. Ventromedial Hypothalamus and the Generation of Aggression // *Front. Syst. Neurosci.* — 2017. — Vol. 11. — P. 94.
155. Hassanain M, Bhatt S, Siegel A. Differential modulation of feline defensive rage behavior in the medial hypothalamus by 5-HT1A and 5-HT2 receptors // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 981, № 1–2. — P. 201–209.
156. Hayley S, Du L, Litteljohn D, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Poulter MO, Anisman H. Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide // *Neurosci Lett.* — 2015. — № 600. — P. 12–16.
157. Herman J. P., McKlveen J. M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., Myers B. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response // *Comprehensive physiology.* — 2016. — Vol. 6, № 2. — P. 603.
158. Hernández-del Caño C., Varela-Andrés, N., Cebrián-León, A., Deogracias, R. Neurotrophins and Their Receptors: BDNF's Role in GABAergic Neurodevelopment and Disease // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2024. — Vol. 25. — №. 15. — P. 8312.

159. Hodes G. E., Kana, V., Menard, C., Merad, M., & Russo, S. J. Neuroimmune mechanisms of depression // *Nature neuroscience*. — 2015. — Vol. 18. — №. 10. — P. 1386-1393.
160. Hodes G. E., Ménard C., Russo S. J. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment // *Neurobiol. Stress*. — 2016. — Vol. 4. — P. 15–22.
161. Homberg J. R., Molteni R., Calabrese F., Riva M. A. The serotonin\_BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology // *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. — 2014. — Vol. 43. — P. 35–47.
162. Hong W., Zhao M., Li H., Peng F., Wang F., Li N. et al. Higher plasma S100B concentrations in schizophrenia patients, and dependently associated with inflammatory markers // *Sci Rep*. — 2016. — № 6. — 27584.
163. Honma T., Kitagawa S. Effects of minor tranquilizers and neuroleptics on open-field behavior in rats (author's transl) // *Nihon Yakurigaku zasshi. Folia Pharmacologica Japonica*. — 1977. — Vol. 73. — №. 3. — P. 337-345.
164. Howes OD, McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization // *Transl Psychiatry*. — 2017. — Vol. 7. — 1024.
165. Hu J., Baydyuk M., Huang J. K. Impact of amino acids on microglial activation and CNS remyelination // *Current Opinion in Pharmacology*. — 2022. — Vol. 66. — P. 102287.
166. Huang Y., Huang C., Yun W. Peripheral BDNF/TrkB protein expression is decreased in Parkinson's disease but not in Essential tremor // *Journal of Clinical Neuroscience*. — 2019. — Vol. 63. — P. 176–181.
167. Idova G. V., Gevorgyan M. M., Al'perina E. L., Zhanaeva S. Y., Markova E. V. Cytokine production by splenic cells in c57bl/6j mice with depression-like behavior depends on the duration of social stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2018. — Vol. 164, № 5. — P. 645–649.
168. Idova G. V., Markova E. V., Gevorgyan M. M. et al. Changes in production of cytokines by C57Bl/6J mouse spleen during aggression provoked by social stress // *Bull Exp Biol Med*. — 2016. — Vol. 160. — P. 679–682.

169. Idova G., Alperina E., Plyusnina I., Gevorgyan M., Zhukova E., Konoshenko M., Kozhemyakina R., Shui-Wu W. Immune reactivity in rats selected for the enhancement or elimination of aggressiveness towards humans // *Neurosci Lett.* — 2015. — Nov. 16; Vol. 609. — P. 103–108.
170. Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Al'perina E.L., Zhukova E.N. Changes in Production of Cytokines by C57Bl/6J Mouse Spleen during Aggression Provoked by Social Stress // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2016. — Vol. 160, № 5. — P. 679–682.
171. Im D. S. Treatment of Aggression in Adults with Autism Spectrum Disorder: A Review // *Harv Rev Psychiatry.* — 2021. — № 1. — P. 35–80.
172. Immler R., Nadolni, W., Bertsch, A., Morikis, V., Rohwedder, I., Masgrau-Alsina, S., Sperandio, M. The Voltage-gated potassium channel KV1. 3 regulates neutrophil recruitment during inflammation // *Cardiovascular research.* – 2022. – Vol. 118. – №. 5. – P. 1289-1302.
173. Iofrida C., Palumbo S., Pellegrini S. Molecular genetics and antisocial behavior: Where do we stand? // *Exp. Biol. Med.* — 2014. — № 239. — P. 1514–1523.
174. Irwin M. R., Slavich G. M. Psychoneuroimmunology // *Handbook of psychophysiology* / ed. by J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, G. G. Berntson. — 4th ed. — New York : Cambridge University Press. — 2017. — P. 377–398.
175. Ivashkiv L. B. IFN $\gamma$ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy // *Nature Reviews Immunology.* – 2018. – Vol. 18. – №. 9. – P. 545-558.
176. Izquierdo P., Attwell D., Madry C. Ion channels and receptors as determinants of microglial function // *Trends in Neurosciences.* – 2019. – Vol. 42. – №. 4. – P. 278-292.
177. Jager A., Amiri H., Bielczyk N., van Heukelum S., Heerschap A., Aschrafi A., Poelmans G., Buitelaar J. K., Kozicz T., Glennon J. C. Cortical control of aggression: GABA signalling in the anterior cingulate cortex // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2020. — № 30. — P. 5–16.



178. Janach GMS, Böhm M, Döhne N, Kim HR, Rosário M, Strauss U. Interferon- $\gamma$  enhances neocortical synaptic inhibition by promoting membrane association and phosphorylation of GABAA receptors in a protein kinase C-dependent manner // *Brain Behav Immun.* — 2022. — March. — Vol. 101. — P. 153–164.
179. Jang HJ, Kwon KJ, Shin CY, Lee GS, Moon JH, Lee TG, Yoon S. Investigation of Phospholipid Differences in Valproic Acid-Induced Autistic Mouse Model Brain Using Mass Spectrometry Imaging // *Metabolites.* — 2023. — Vol. 13, № 2. — P. 178.
180. Jarcho M. R., Slavich G. M., Tylova-Stein H., Wolkowitz O. M., Burke H. M. Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder // *Biological Psychology.* — 2013. — Vol. 93, № 1. — P. 150–158.
181. Jia WY, Zhang JJ. Effects of glucocorticoids on leukocytes: Genomic and non-genomic mechanisms // *World Journal of Clinical Cases.* — 2022. — Vol. 10, № 21. — P. 7187–7194.
182. Jurga A. M., Paleczna M., Kuter K. Z. Overview of general and discriminating markers of differential microglia phenotypes // *Frontiers in cellular neuroscience.* — 2020. — Vol. 14. — P. 198.
183. Karwaciak I, Karaś K, Sałkowska A, Pastwińska J, Ratajewski M. Chlorpromazine, a Clinically Approved Drug, Inhibits SARS-CoV-2 Nucleocapsid-Mediated Induction of IL-6 in Human Monocytes // *Molecules.* — 2022. — P. 3651.
184. Kästner N., Richter S. H., Urbanik S., Kunert J., Waider J., Lesch K.-P., Kaiser S., Sachser N. Brain serotonin deficiency affects female aggression // *Sci. Rep.* — 2019. — № 9. — P. 1366.
185. Kazama I., Ejima, Y., Endo, Y., Toyama, H., Matsubara, M., Baba, A., & Tachi, M. Chlorpromazine-induced changes in membrane micro-architecture inhibit thrombopoiesis in rat megakaryocytes // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes.* — 2015. — Vol. 1848. — №. 11. — P. 2805-2812.
186. Kenis G., Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines // *Int J Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 5, № 4. — P. 401–412.

187. Khatoon H., Najam, R., Mirza, T., & Sikandar, B. Beneficial anti-Parkinson effects of camel milk in Chlorpromazine-induced animal model: Behavioural and histopathological study // *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. – 2016. – Vol. 29. – №. 5.
188. Kim JJ, Hibbs RE. Direct Structural Insights into GABAA Receptor Pharmacology // *Trends in Biochemical Sciences*. — 2021. — Vol. 46, № 6. — P. 502–517.
189. Kiraly DD, Horn SR, Van Dam NT, Costi S, Schwartz J, Kim-Schulze S, Patel M, Hodes GE, Russo SJ, Merad M, Iosifescu DV, Charney DS, Murrough JW. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome // *Translational Psychiatry*. — 2017. — № 3. — P.1065.
190. Kirby E. D., Muroy S. E., Sun W. G., Covarrubias D., Leong M. J., Barchas L. A., Kaufer D. Acute stress enhances adult rat hippocampal neurogenesis and activation of newborn neurons via secreted astrocytic FGF2 // *ELife*. — 2013. — Vol. 2. — P. e00362.
191. Kishimoto T., Hagi K., Nitta M., Kane J.M., Correll C.U. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: A systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons // *World Psychiatry*. — 2019. — № 18. — P. 208–224.
192. Kodavanti U. P., Lockard V. G., Mehendale H. M. In vivo toxicity and pulmonary effects of promazine and chlorpromazine in rats // *J. Biochem. Toxicol*. — 1990. — Vol. 5. — P. 245–251.
193. Kołaczowski M., Mierzejewski, P., Bienkowski, P., Wesołowska, A., Newman-Tancredi, A. Antipsychotic, antidepressant, and cognitive-impairment properties of antipsychotics: rat profile and implications for behavioral and psychological symptoms of dementia // *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. – 2014. – Vol. 387. – P. 545-557.
194. Kolla N. J., Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: A tale of mice and men // *Prog. Neurobiol*. — 2020. — № 194. — P. 101875.

195. Kovacs D., Eszlari N., Petschner P., Pap D., Vas S., Kovacs P., Gonda X., Juhasz G., Bagdy G. Effects of IL1B single nucleotide polymorphisms on depressive and anxiety symptoms are determined by severity and type of life stress // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2016. — Vol. 56. — P. 96–104.
196. Kudryavtseva N.N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies // *Aggress. Viol. Behav.* — 2020. — № 52. — P. 101403.
197. Kudryavtseva N.N., Avgustinovich D.F. Behavioral and physiological markers of experimental depression induced by social conflicts (DISC) // *Aggress. Behav.* — 1998. — Vol. 24. — P. 271–286.
198. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L., Vishnivetskaya G.B. Repeated positive fighting experience in male inbred mice // *Nature Protocol*. — 2014. — Vol. 9, № 11. — P. 2705–2717.
199. Kulikov A. V., Bazhenova, E. Y., Kulikova, E. A., Fursenko, D. V., Trapezova, L. I., Terenina, E. E., Trapezov, O. V. Interplay between aggression, brain monoamines and fur color mutation in the American mink // *Genes, Brain and Behavior*. — 2016. — Vol. 15. — №. 8. — P. 733-740.
200. Kulikov A. V., Osipova, D. V., Naumenko, V. S., Terenina, E., Mormède, P., Popova, N. K. A pharmacological evidence of positive association between mouse intermale aggression and brain serotonin metabolism // *Behavioural brain research*. — 2012. — Vol. 233. — №. 1. — P. 113-119.
201. Kumar A., Alvarez-Croda, D. M., Stoica, B. A., Faden, A. I., & Loane, D. J. Microglial/macrophage polarization dynamics following traumatic brain injury // *Journal of neurotrauma*. — 2016. — Vol. 33. — №. 19. — P. 1732-1750.
202. Kwiatkowski C.C., Akaeze H., Ndlebe I., Goodwin N., Eagle A.L., Moon K., Bender A.R., Golden S.A., Robison A.J. Quantitative standardization of resident mouse behavior for studies of aggression and social defeat // *Neuropsychopharmacology*. — 2021. — Vol. 46, № 9. — P. 1584–1593.

203. Labuzek K., Kowalski, J., Gabryel, B., Herman, Z. S. Chlorpromazine and loxapine reduce interleukin-1 $\beta$  and interleukin-2 release by rat mixed glial and microglial cell cultures // *European neuropsychopharmacology*. – 2005. – Vol. 15. – №. 1. – P. 23-30.
204. Lamers F., Milaneschi Y., Smit J. H., Schoevers R. A., Wittenberg G., Penninx B. W. J. H. Longitudinal association between depression and inflammatory markers: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety // *Biological Psychiatry*. — 2019. — Vol. 85, № 10. — P. 829–837.
205. Lauten T. H., Elkhatib S. K., Natour T., Reed E. C., Jojo C. N., Case A. J. Beta-adrenergic signaling and T-lymphocyte-produced catecholamines are necessary for interleukin 17A synthesis // *bioRxiv [Preprint]*. — 2024. — № 5. — P. 597633
206. Lee H. Y., Lee, Y., Chung, C., Park, S. I., Shin, H. J., Joe, E. H., ... Choi, S. Y. The antipsychotic chlorpromazine reduces neuroinflammation by inhibiting microglial Voltage-gated potassium channels // *Glia*. – 2025. – Vol. 73. – №. 1. – P. 210-227.
207. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: The role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury // *Glia*. – 2010. – Vol. 58. – №. 3. – P. 253-263.
208. Lenz K. M., Dye C., Leuner B. Immune System Alterations and Postpartum Mental Illness: Evidence from Basic and Clinical Research // *Front Glob Womens Health*. — 2022. — V. 2. — P. 748–758.
209. Leroy F., Park J., Asok A., Brann D. H., Meira T., Boyle L. M., Buss E. W., Kandel E. R., Siegelbaum S. A. A circuit from hippocampal CA2 to lateral septum disinhibits social aggression // *Nature*. — 2018. — № 564. — P. 213–218.
210. Levchuk L. A., Meeder E. M. G., Roschina O.V., Loonen A.J. M, Boiko A. S, Michalitskaya E V., Epimakhova E.V., Losenkov I.S., Simutkin G. G., Bokhan N. A., Schellekens A. F. A., Ivanova S.A. Exploring Brain Derived Neurotrophic Factor and Cell Adhesion Molecules as Biomarkers for the Transdiagnostic Symptom Anhedonia in Alcohol Use Disorder and Comorbid Depression // *Frontiers in Psychiatry*. — 2020. — Vol. 11. — P. 296.

211. Levy M. J. F., Boulle F., Steinbusch H. W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression // *Psychopharmacology*. — 2018. — Vol. 235, № 8. — P. 2195–2220.
212. Lewis S. M., Williams A., Eisenbarth S. C. Structure and function of the immune system in the spleen // *Science immunology*. — 2019. — Vol. 4. — №. 33. — P. eaau6085.
213. Li S., Wernersbach, I., Harms, G. S., Schäfer, M. K. Microglia subtypes show substrate-and time-dependent phagocytosis preferences and phenotype plasticity // *Frontiers in Immunology*. — 2022. — Vol. 13. — P. 945485.
214. Lin D., Boyle M. P., Dollar P., Lee H., Lein E. S., Perona P., Anderson D. J. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus // *Nature*. — 2011. — Vol. 470. — P. 221–226.
215. Linnoila M., Virkkunen M., Scheinin M., Nuutila A., Rimon R., Goodwin F. K. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior // *Life Sci*. — 1983. — Vol. 33. — № 23. — P. 2609–2614.
216. Lischinsky J. E., Lin D. Neural mechanisms of aggression across species // *Nat. Neurosci*. — 2020. — Vol. 23. — P. 1317–1328.
217. Liu WS, Zhang YR, Ge YJ, Wang HF, Cheng W, Yu JT. Inflammation and Brain Structure in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders: a Mendelian Randomization Study // *Mol Neurobiol*. — 2024. — Vol. 61, № 3. — P. 1593–1604.
218. Lobo-Silva D, Carriche GM, Castro AG, Roque S, Saraiva M. Interferon- $\beta$  regulates the production of IL-10 by toll-like receptor-activated microglia // *Glia*. — 2017. — Vol. 65, № 9. — P. 1439–1451.
219. Lobo-Silva D., Carriche G.M., Castro A.G., Roque S., Saraiva M. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation // *Journal of neuroinflammation*. — 2016. — Vol. 13, № 1. — P. 297.
220. Louveau A, Plog BA, Antila S, Alitalo K, Nedergaard M, Kipnis J. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics // *J Clin Invest*. — 2017. — № 127. — P. 3210–3219.

221. Luo L., Song, S., Ezenwukwa, C. C., Jalali, S., Sun, B., Sun, D. Ion channels and transporters in microglial function in physiology and brain diseases // *Neurochemistry international*. – 2021. – Vol. 142. – P. 104925.
222. Lupien S. J., de Leon M., de Santi S., Convit A., Tarshish C., Nair N. P. V., Thakur M., McEwen B. S., Hauger R. L., Meaney M. J. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits // *Nat Neurosci*. — 1998. — Vol. 1, № 1. — P. 69–73.
223. Lv H, Guo M, Guo C, He K. The Interrelationships between Cytokines and Schizophrenia: A Systematic Review // *Int J Mol Sci*. — 2024. — № 25 (15). — P. 8477.
224. Maccagnani G, Bosinelli M. Psychological experiences on a group of hospitalized tuberculotics // *Riv Sper Freniatr Med Leg Alien Ment*. — 1959. — № 83. — P. 1116–1122.
225. Madeshiya A. K., Whitehead C., Tripathi A., Pillai A. C1q deletion exacerbates stress-induced learned helplessness behavior and induces neuroinflammation in mice // *Transl Psychiatry*. — 2022. — Vol.12(1). — P. 50.
226. Mah L., Szabuniewicz C., Fiocco A. J. Can anxiety damage the brain? // *Current Opinion in Psychiatry*. — 2016. — Vol. 29, № 1. — P. 56–63.
227. Mahadevia D., Saha R., Manganaro A., Chuhma N., Ziolkowski-Blake A., Morgan A. A., Dumitriu D., Rayport S., Ansorge M. S. Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections // *Nat. Commun*. — 2021. — № 12. — P. 6796.
228. Maickel R. P. Diverse central effects of chlorpromazine // *International Journal of Neuropharmacology*. – 1968. – Vol. 7. – №. 1. – P. 23-27.
229. Mamiya, P. C., Matray-Devoti, J., Fisher, H., Wagner, G. C. Mice increased target biting behaviors 24h after co-administration of alcohol and fluoxetine // *Brain Res*. — 2017. — № 1662. — P. 110–115.
230. Mann SK, Marwaha R. Chlorpromazine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing // 2023 May 16. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971720/>

231. Mao LM, Mathur N, Wang JQ. Downregulation of surface AMPA receptor expression in the striatum following prolonged social isolation, a role of mGlu5 receptors // *IBRO Neurosci Rep.* — 2022. — № 13. — P. 22-30.
232. Markova E., Knyazheva M., Shushpanova T. Neuroleptic effect in aggressive mice after the transplantation of immune cells treated in vitro with chlorpromazine // *European Psychiatry.* — 2016. — Vol. 33 — P. 263.
233. Markova E.V., Knyazheva M.A. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression // *Medical Immunology (Russia).* — 2021. — Vol. 23, № 4. — P. 699-704.
234. Markova E.V., Knyazheva M.A., Rumina T.V., Kozlov V.A. Immune cells functioning features in individuals with aggressive – and depressive – like behaviors // *In the World of Scientific Discoveries, Series B.* — 2014. — Vol. 2, № 2. — P. 45-55.
235. Markova E.V., Serenko E.V., Knyazheva M.A. Aggressive behavior correction by the transplantation of in vitro modulated immune cells // *Medical Immunology (Russia).* — 2021. — Vol. 23, № 4. — P. 693-698.
236. Marques A. H., Silverman M. N., Sternberg E. M. Glucocorticoid dysregulations and their clinical correlates. From receptors to therapeutics // *Annals of the New York Academy of Sciences.* — 2009. — Vol. 1179. — P. 1–18.
237. Masuda K., et al. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates JHIC-induced IL-6 production through suppression of histamine production in macrophages // *Int Immunol.* — 2011. — № 23(10). — P. 637–645.
238. Masuda K., Ripley B., Nishimura R., Mino T., Takeuchi O., Shioi G., Kiyonari H., Kishimoto T. Arid5a controls IL-6 mRNA stability, which contributes to elevation of IL-6 level in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2013. — № 110. — P. 9409–9414.
239. Maynard K.R., Hill J.L., Calcaterra N.E. Functional Role of BDNF Production from Unique Promoters in Aggression and Serotonin Signaling // *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* – 2016. – Vol. 41. – № 8. – P.1943-1955.

240. Mbiydenyuy N. E., Qulu L. A. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and aggression //Metabolic brain disease. – 2024. – P. 1-24.
241. McEwen B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators // European Journal of Pharmacology. — 2008. — Vol. 583, № 2–3. — P. 174–185.
242. McEwen B. S. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load // Annals of the New York Academy of Sciences. — 1998. — Vol. 840. — P. 33–44.
243. McKim D. B., Yin W., Wang Y., Cole S. W., Godbout J. P., Sheridan J. F. Social Stress Mobilizes Hematopoietic Stem Cells to Establish Persistent Splenic Myelopoiesis // Cell Reports. — 2018. — Vol. 25, № 9. — P. 2552–2562.
244. Mechler K., Banaschewski T., Hohmann S., Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents // Pharmacology & Therapeutics. — 2022. — Vol. 230. — P. 107940.
245. Mei Y. Y., Wu D. C., Zhou N. Astrocytic regulation of glutamate transmission in schizophrenia //Frontiers in psychiatry. – 2018. – VOL. 9. – P. 544.
246. Meng X., Grandjean J., Sbrini G., Schipper P., Hofwijks N., Stoop J., Calabrese F., Homberg J. Tryptophan Hydroxylase 2 Knockout Male Rats Exhibit a Strengthened Oxytocin System, Are Aggressive, and Are Less Anxious // ACS Chem. Neurosci. — 2022. — № 13. — P. 2974–2981.
247. Mengozzi M., Fantuzzi G., Faggioni R., Marchant A., Goldman M., Orencole S., Clark B. D., Sironi M., Benigni F., Ghezzi P. Chlorpromazine specifically inhibits peripheral and brain TNF production, and up-regulates IL-10 production, in mice // Immunology. — 1994. — № 82. — P. 207–210.
248. Menon R., Süß T., Oliveira V. E. d. M., Neumann I. D., Bludau A. Neurobiology of the lateral septum: Regulation of social behavior // Trends Neurosci. — 2022. — № 45. — P. 27–40.
249. Merighi A. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Nociception, and Pain //Biomolecules. – 2024. – Vol. 14. – №. 5. – P. 539.



250. Mesquita A. R., Correia-Neves M., Roque S., Castro A. G., Vieira P., Pedrosa J., Palha J. A., Sousa N. IL-10 modulates depressive-like behavior // *J Psychiatr Res.* — 2008. — Vol. 43, № 82. — P. 89–97.
251. Miczek K. A., Takahashi A., Gobrogge K. L., Hwa L. S., de Almeida R. M. M. Escalated Aggression in Animal Models: Shedding New Light on Mesocorticolimbic Circuits // *Curr. Opin. Behav. Sci.* — 2015. — № 3. — P. 90–95.
252. Miles S. R., Dillon K. H., Jacoby V. M., Hale W. J., Dondanville K. A., Wachen J. S., Yarvis J. S., Peterson A. L., Mintz J., Litz B. T., Young-McCaughan S., Resick P. A.; STRONG STAR Consortium. Changes in anger and aggression after treatment for PTSD in active duty military // *J Clin Psychol.* — 2020. — Vol. 76, № 3. — P. 493–507.
253. Miller A. H., Raison C. L. The role of inflammation in depression: From eVolutionary imperative to modern treatment target // *Nature Reviews Immunology.* — 2016. — Vol. 16, № 1. — P. 22–34.
254. Miller B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., Kirkpatrick, B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // *Biological psychiatry.* — 2011. — Vol. 70. — №. 7. — P. 663-671.
255. Miller B. J., Gassama, B., Sebastian, D., Buckley, P., Mellor, A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // *Biological psychiatry.* — 2013. — Vol. 73. — №. 10. — P. 993-999.
256. Miller G. E., Cohen S., Ritchey A. K. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: A glucocorticoid-resistance model // *Health Psychology.* — 2002. — Vol. 21, № 6. — P. 531–541.
257. Miller G. E., Dopp J. M., Myers H. F., Stevens S. Y., Fahey J. L. Psychosocial predictors of natural killer cell mobilization during marital conflict // *Health Psychol.* — 1999. — Vol. 18, № 3. — P. 262–271.
258. Mitchell R. H. B., Goldstein B. I. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: A systematic review // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* — 2014. — Vol. 53, № 3. — P. 274–296.

259. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review // *Front Psychiatry*. — 2019. — Dec 6; Vol. 10. — P. 892.
260. Morgan M., Nazemian V., Thai J., Lin I., Northfield S., Ivanusic J.J. BDNF sensitizes bone and joint afferent neurons at different stages of MIA-induced osteoarthritis // *Bone*. — 2024. — Vol. 189. — P. 117260.
261. Moskaliuk V. S., Kozhemyakina, R. V., Khomenko, T. M., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F., Kulikov, A. V., Kulikova, E. A. On associations between fear-induced aggression, Bdnf transcripts, and serotonin receptors in the brains of norway rats: an influence of antiaggressive drug TC-2153 // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — №. 2. — P. 983.
262. Mosser D. M., Edwards J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation // *Nature reviews immunology*. — 2008. — Vol. 8. — №. 12. — P. 958-969.
263. Mühlberger A. The BDNF Val66Met Polymorphism Modulates the Generalization of Cued Fear Responses to a Novel Context / A. Mühlberger, M. Andreatta, H. Ewald [и др.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2014. — Vol. 39, № 5. — P. 1187–1195.
264. Muroi Y., Nakamura A., Kondoh D., Ishii T. Investigation of the factors that induce maternal aggression towards juveniles among several mouse strains // *Physiol Behav*. — 2020. — Vol. 226. — P. 113122.
265. Murphy C. E., Walker A. K., Weickert C. S. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B // *Transl. Psychiatry*. — 2021. — Vol. 11, № 1. — P. 528.
266. Naeem S., Ikram, R., Khan, S. S., & Rao, S. S. NSAIDs ameliorate cognitive and motor impairment in a model of parkinsonism induced by chlorpromazine // *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. — 2017. — Vol. 30. — №. 3.
267. Naeem S., Najam, R., Khan, S. S., Mirza, T., Sikandar, B. Neuroprotective effect of diclofenac on chlorpromazine induced catalepsy in rats // *Metabolic Brain Disease*. — 2019. — Vol. 34. — P. 1191-1199.

268. Nakama M., Ochiai T., Kowa Y. Effects of psychotropic drugs on emotional behavior: exploratory behavior of naive rats in holed open field //The Japanese Journal of Pharmacology. – 1972. – Vol. 22. – №. 6. – P. 767-775.
269. Narvaes R., Martins de Almeida R. M. Aggressive behavior and three neurotransmitters: Dopamine, GABA, and serotonin—A review of the last 10 years // Psychol. Neurosci. — 2014. — № 7. — P. 601–607.
270. Newman E. L., Smith K. S., Takahashi A., Chu A., Hwa L. S., Chen Y., DeBold J. F., Rudolph U., Miczek K. A.  $\alpha$ 2-containing GABA(A) receptors: A requirement for midazolam-escalated aggression and social approach in mice // Psychopharmacology. — 2015. — № 232. — P. 4359–4369.
271. Nguyen H. M., di Lucente, J., Chen, Y. J., Cui, Y., Ibrahim, R. H., Pennington, M. W., ... Wulff, H. Biophysical basis for Kv1. 3 regulation of membrane potential changes induced by P2X4-mediated calcium entry in microglia //Glia. – 2020. – Vol. 68. – №. 11. – 1343 – P. 2377-2394.
272. Nguyen H. M., Grössinger, E. M., Horiuchi, M., Davis, K. W., Jin, L. W., Maezawa, I., Wulff, H. Differential Kv1. 3, KCa3. 1, and Kir2. 1 expression in “classically” and “alternatively” activated microglia //Glia. – 2017. – Vol. 65. – №. 1. – P. 106-121.
273. Nguyen T. M. L., Jollant F., Tritschler L., Colle R., Corruble E., Gardier A. M. Pharmacological Mechanism of Ketamine in Suicidal Behavior Based on Animal Models of Aggressiveness and Impulsivity: A Narrative Review // Pharmaceuticals (Basel). — 2023. — Vol. 16, № 4. — P. 634.
274. Nicolaides N. C., Chrousos G., Kino T. Glucocorticoid receptor // Encycl Endocr Dis. — 2020. — P. 104–111.
275. Nieto R. R., Carrasco, A., Corral, S., Castillo, R., Gaspar, P. A., Bustamante, M. L., & Silva, H. BDNF as a biomarker of cognition in schizophrenia/psychosis: an updated review //Frontiers in psychiatry. – 2021. – Vol. 12. – P. 662407.
276. Nolan R. A., Reeb K. L., Rong Y., Matt S. M., Johnson H. S., Runner K., Gaskill P. J. Dopamine activates NF-kappaB and primes the NLRP3 inflammasome in

- primary human macrophages // *Brain Behav Immun Health*. — 2020. — Vol. 2. — P. 100030.
277. Nolan R., Gaskill P. J. The role of catecholamines in HIV neuropathogenesis // *Brain Res*. — 2019. — Vol. 1702. — P. 54–73.
278. Nordman J. C. Anger management: Mechanisms of glutamate receptor-mediated synaptic plasticity underlying animal aggression // *Int. J. Biochem. Cell Biol*. — 2022. — Vol. 142. — 106120.
279. Nordman J., Li Z. The Dorsal Raphe Regulates the Duration of Attack through the Medial Orbitofrontal Cortex and Medial Amygdala // *eNeuro*. — 2020. — № 7. — P. 1–15.
280. O'Donnell C., Demler T. L., Trigoboff E. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and their effect on patient aggression in adult patients in a state psychiatric facility: a retrospective analysis // *Innovations in Clinical Neuroscience*. — 2022. — Vol. 19. — №. 1-3. — P. 33.
281. Oliveira V. E. d. M., Lukas M., Wolf H. N., Durante E., Lorenz A., Mayer A.-L., Bludau A., Bosch O. J., Grinevich V., Egger V. et al. Oxytocin and vasopressin within the ventral and dorsal lateral septum modulate aggression in female rats // *Nat. Commun*. — 2021. — Vol. 12. — P. 2900.
282. Orlovskaya I. A., Toporkova L. B., Lvova M. N., Sorokina I. V., Katokhin A. V., Vishnivetskaya G. B., Goiman E. V., Kashina E. V., Tolstikova T. G., Mordvinov V. A., Avgustinovich D. F. Social defeat stress exacerbates the blood abnormalities in *Opisthorchis felinus*-infected mice // *Exp. Parasitol*. — 2018. — Vol. 193. — P. 33–44.
283. Osborn L., Kunkel S., Nabel G. J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. — 1989. — Vol. 86. — P. 2336–2340.
284. Palasz E. et al. Glia-neurotrophic factor relationships: possible role in pathobiology of neuroinflammation-related brain disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — №. 7. — C. 6321.

285. Palma A., Ansoleaga E., Ahumada M. Workplace Violence among Health Care Workers // *Rev. Med. Chile.* — 2018. — Vol. 146. — P. 213–222.
286. Palumbo M. L., Canzobre M. C., Pascuan C. G., Rios H., Wald M., Genaro A. M. Stress induced cognitive deficit is differentially modulated in BALB/c and C57Bl/6 mice: correlation with Th1/Th2 balance after stress exposure // *Journal of neuroimmunology.* — 2010. — Vol. 218, № 1–2. — P. 12–20.
287. Papa I. S., Saliba D., Ponzoni M. B., Bustamante S., Canete P. F., Gonzalez-Figueroa P., McNamara H. A., Valvo S., Grimbaldston M., Sweet R. A. TFH-derived dopamine accelerates productive synapses in germinal centres // *Nature.* — 2017. — Vol. 547. — P. 318–323.
288. Pape K, Tamouza R, Leboyer M, Zipp F. Immunoneuropsychiatry — novel perspectives on brain disorders // *Nat Rev Neurol.* — 2019. — Vol. 15. — P. 317–328.
289. Pape K., Tamouza, R., Leboyer, M., & Zipp, F. Immunoneuropsychiatry—novel perspectives on brain disorders // *Nature Reviews Neurology.* – 2019. – Vol. 15. – №. 6. – P. 317-328.
290. Parekh S. V., Adams L. O., Barkell G. A., Lysle D. T. Sex-differences in anxiety, neuroinflammatory markers, and enhanced fear learning following chronic heroin withdrawal // *Psychopharmacology (Berl).* — 2023. — Feb; Vol. 240, № 2. — P. 347–359.
291. Parellada E., Gassó P. Glutamate and microglia activation as a driver of dendritic apoptosis: a core pathophysiological mechanism to understand schizophrenia // *Translational psychiatry.* – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 271.
292. Parikh V., Khan M. M., Mahadik S. P. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain // *Journal of psychiatric research.* – 2003. – Vol. 37. – №. 1. – P. 43-51.
293. Park H. J., Shim H. S., An K., Starkweather A., Kim K. S., Shim I. IL-4 Inhibits IL-1 $\beta$ -Induced Depressive-Like Behavior and Central Neurotransmitter Alterations // *Mediators Inflamm.* — 2015. — P. 941413.

294. Patki G., Atrooz F., Alkadhi I., Solanki N., Salim S. High aggression in rats is associated with elevated stress, anxiety-like behavior, and altered catecholamine content in the brain // *Neurosci. Lett.* — 2015. — Vol. 584. — P. 308–313.
295. Peeters D. G. A., de Boer S. F., Terneusen A., Newman-Tancredi A., Varney M. A., Verkes R.-J., Homberg J. R. Enhanced aggressive phenotype of Tph2 knockout rats is associated with diminished 5-HT<sub>1A</sub> receptor sensitivity // *Neuropharmacology*. — 2019. — Vol. 153. — P. 134–141.
296. Perez-Asensio F. J., Perpiñá U., Planas A. M., Pozas E. Interleukin-10 regulates progenitor differentiation and modulates neurogenesis in adult brain // *J Cell Sci.* — 2013. — Vol. 126 (Pt 18). — P. 4208–4219.
297. Pérez-Rodríguez D. R., Blanco-Luquin I., Mendioroz M. The participation of microglia in neurogenesis: a review // *Brain sciences*. — 2021. — Vol. 11. — №. 5. — P. 658.
298. Pesce M., Speranza L., Franceschelli S., Ialenti V., Iezzi I., Patruno A. et al. Positive correlation between serum interleukin-1 $\beta$  and state anger in rugby athletes // *Aggress. Behav.* — 2013. — Vol. 39. — P. 141–148.
299. Pfau M. L., Russo S. J. Peripheral and central mechanisms of stress resilience // *Neurobiol. Stress.* — 2015. — Vol. 1. — P. 66–79.
300. Pham C., Bekkering S., O'Hely M., Burgner D., Thomson S., Vuillermin P., Collier F., Marx W., Mansell T., Symeonides C., Sly P. D., Tang M. L. K., Saffery R., Ponsonby A.-L. Infant inflammation predicts childhood emotional and behavioral problems and partially mediates socioeconomic disadvantage // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2022. — Vol. 104. — P. 83–94.
301. Pierre W. C., Smith, P. L., Londono, I., Chemtob, S., Mallard, C., Lodygensky, G. A. Neonatal microglia: the cornerstone of brain fate // *Brain, behavior, and immunity*. — 2017. — Vol. 59. — P. 333–345.
302. Platanitis E., Decker T. Regulatory networks involving STATs, IRFs, and NF $\kappa$ B in inflammation // *Frontiers in immunology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 2542.

303. Plekanchuk V. S., Prokudina O. I., Ryazanova M. A. Social behavior and spatial orientation in rat strains with genetic predisposition to catatonia (GC) and stereotypes (PM) // *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii*. — 2022. — № 5. — P. 281–289.
304. Pouget J. G., Bryushkova L., Koyama E., Zai C. C., Fonseka T. M., Mueller D., Kennedy J. L., Beitchman J. H. Exploring the association of interleukin polymorphisms with aggression and internalizing behaviors in children and adolescents // *Brain, Behavior*. — 2022. — Vol. 12, № 11. — e2753.
305. Prado C., Osorio-Barrios F., Falcón P., Espinoza A., Saez J. J., Yuseff M. I., Pacheco R. Dopaminergic stimulation leads B-cell infiltration into the central nervous system upon autoimmunity // *Journal of Neuroinflammation*. — 2021. — № 18. — P. 292.
306. Pratt J., Winchester, C., Dawson, N., Morris, B. Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap // *Nature reviews Drug discovery*. — 2012. — Vol. 11. — №. 7. — P. 560-579.
307. Qayyum A., Zai C. C., Hirata Y., Tiwari A. K., Cheema S., Nowrouzi B., Beitchman J. H., Kennedy J. L. The Role of the Catechol-o-Methyltransferase (COMT) Gene Val158Met in Aggressive Behavior, a Review of Genetic Studies // *Current Neuropharmacology*. — 2015. — Vol. 13. — P. 802–814.
308. Qing X., Xu Y. L., Liu H., Liu X. S. The influence of anesthesia and surgery on fear extinction // *Neuroscience Letters*. — 2022. — Vol. 766. — P. 136347.
309. Radjavi A., Smirnov I., Kipnis J. Brain antigen-reactive CD4+ T cells are sufficient to support learning behavior in mice with limited T cell repertoire // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2014. — Vol. 35. — P. 58–63.
310. Redina O. E., Babenko V. N., Smagin D. A., Kovalenko I. L., Galyamina A. G., Efimov V. M., Kudryavtseva N. N. Effects of Positive Fighting Experience and Its Subsequent Deprivation on the Expression Profile of Mouse Hippocampal Genes Associated with Neurogenesis // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24, № 3. — P. 3040.
311. Renner V., Joraschky, P., Kirschbaum, C., Schellong, J., Petrowski, K. Pro-and anti-inflammatory cytokines Interleukin-6 and Interleukin-10 predict therapy outcome

- of female patients with posttraumatic stress disorder //Translational psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – №. 1. – P. 472.
312. Renner V., Schellong, J., Bornstein, S., Petrowski, K. Stress-induced pro-and anti-inflammatory cytokine concentrations in female PTSD and depressive patients //Translational psychiatry. – 2022. – Vol. 12. – №. 1. – P. 158.
313. Resmini E., Santos A., Gómez-Anson B., Vives Y., Pires P., Crespo I., Portella M. J., de Juan-Delago M., Barahona M.-J., Webb S. M. Verbal and visual memory performance and hippocampal Volumes, measured by 3-Tesla magnetic resonance imaging, in patients with Cushing's syndrome // J Clin Endocrinol Metab. — 2012. — Vol. 97, № 2. — P. 663–671.
314. Reyes-Vázquez C., Prieto-Gómez B., Dafny N. Interferon modulates central nerve system function // Brain Research. — 2012. — Vol. 1442. — P. 76–89.
315. Riaz B., Ikram R., Sikandar B. Anticatalytic activity of Zamzam water in chlorpromazine induced animal model of Parkinson disease //Pak. J. Pharm. Sci. – 2018. – Vol. 2. – P. 393-397.
316. Rivalan M., Alonso L., Mosienko V., Bey P., Hyde A., Bader M., Winter Y., Alenina N. Serotonin drives aggression and social behaviors of laboratory male mice in a semi-natural environment // Frontiers in Behavioral Neuroscience. — 2024. — Vol. 18. — P. 1450540.
317. Roeling T. A., Veening J. G., Kruk M. R., Peters J. P., Vermelis M. E., Nieuwenhuys R. Efferent connections of the hypothalamic «aggression area» in the rat // Neuroscience. — 1994. — Vol. 59. — P. 1001–1024.
318. Rostène W., Kitabgi P., Parsadaniantz S. M. Chemokines: a new class of neuromodulator? //Nature Reviews Neuroscience. – 2007. – Vol. 8. – №. 11. – P. 895–903.
319. Salam A. P., Borsini A., Zunszain P. A. Trained innate immunity: a salient factor in the pathogenesis of neuroimmune psychiatric disorders //Molecular Psychiatry. – 2018. – Vol. 23. – №. 2. – P. 170-176.



320. Sapolsky R., Rivier C., Yamamoto G., Plotsky P., Vale W. Interleukin-1 stimulates the secretion of hypothalamic corticotropin-releasing factor // *Science*. — 1987. — Vol. 238, № 4826. — P. 522–524.
321. Sarkar S., Kantara C., Singh P. Clathrin mediates endocytosis of progastrin and activates MAPKs: Role of cell surface annexin A2 // *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. — 2012. — Vol. 302, № 7. — P. 712–722.
322. Sarlus H., Heneka, M. T. Microglia in Alzheimer's disease // *The Journal of clinical investigation*. — 2017. — Vol. 127. — №. 9. — P. 3240-3249.
323. Satyanarayana V. A., Chandra P. S., Vaddiparti K. Mental Health Consequences of Violence against Women and Girls // *Current Opinion in Psychiatry*. — 2015. — Vol. 28. — P. 350–356.
324. Saxbe D., Khoddam H., Del Piero L., Stoycos S. A., Gimbel S. I., Margolin G., Kaplan J. T. Community violence exposure in early adolescence: Longitudinal associations with hippocampal and amygdala Volume and resting state connectivity // *Developmental Science*. — 2018. — Vol. 21. — P. e12686.
325. Schweinfurth M. K. The social life of Norway rats (*Rattus norvegicus*) // *eLife*. — 2020. — Vol. 9. — P. e54020.
326. Shaye H., Stauch B., Gati C., Cherezov V. Molecular mechanisms of metabotropic GABAB receptor function // *Science Advances*. — 2021. — Vol. 7, № 22. — P. eabg3362.
327. Shechter R., London A., Schwartz M. Orchestrated leukocyte recruitment to immune-privileged sites: absolute barriers versus educational gates // *Nature Reviews Immunology*. — 2013. — Vol. 13. — P. 206–218.
328. Shin S. Y., Baek N. J., Han S. H., Min S. S. Chronic administration of ketamine ameliorates the anxiety- and aggressive-like behavior in adolescent mice induced by neonatal maternal separation // *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. — 2019. — Vol. 23. — P. 81–87.
329. Siever L. J. Neurobiology of aggression and violence // *American journal of psychiatry*. — 2008. — Vol. 165, № 4. — P. 429–442.

330. Simon V. M., Parra, A., Minarro, J., Arenas, M. C., Vinader-Caerols, C., Aguilar, M. A. Predicting how equipotent doses of chlorpromazine, haloperidol, sulpiride, raclopride and clozapine reduce locomotor activity in mice //European Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 10. – №. 3. – P. 159-164.
331. Smagin DA, Babenko VN, Redina OE, Kovalenko IL, Galyamina AG, Kudryavtseva NN. Reduced Expression of Slc Genes in the VTA and NAcc of Male Mice with Positive Fighting Experience // Genes (Basel). — 2021. — Vol. 12, № 7. — P. 1099.
332. Smagin DA, Galyamina AG, Kovalenko IL, Babenko VN, Kudryavtseva NN. Aberrant expression of collagen gene family in the brain regions of male mice with behavioral psychopathologies induced by chronic agonistic interactions // BioMed Research International. — 2019 — P. 7276389.
333. Smagin, D.A.; Galyamina, A.G.; Kovalenko, I.L.; Kudryavtseva, N.N. Altered Expression of Genes Associated with Major Neurotransmitter Systems in the Reward-Related Brain Regions of Mice with Positive Fighting Experience // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Vol. 23. — P. 13644.
334. Smith R. S., Maes M. The macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia: additional evidence //Medical hypotheses. – 1995. – Vol. 45. – №. 2. – P. 135-141.
335. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and Proinflammatory Cytokines in Epileptogenesis // Molecular Neurobiology. — 2022. — Vol. 59, № 3. — P. 1724–1743.
336. Song C., Nicholson J. D., Clark S. M., Li X., Keegan A. D., Tonelli L. H. Expansion of brain T cells in homeostatic conditions in lymphopenic Rag2<sup>-/-</sup> mice // Brain Behavior and Immunity. — 2016. — Vol. 57. — P. 161–172.
337. Song G. J., Suk K. Pharmacological modulation of functional phenotypes of microglia in neurodegenerative diseases //Frontiers in aging neuroscience. – 2017. – Vol. 9. – P. 139.
338. Stein D. J., Miczek K. A., Lucion A. B., de Almeida R. M. M. Aggression-reducing effects of F15599, a novel selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, after microinjection into

- the ventral orbital prefrontal cortex, but not in infralimbic cortex in male mice // *Psychopharmacology*. — 2013. — Vol. 230. — P. 375–387.
339. Stewart A. M., Roy S., Wong K. et al. Cytokine and endocrine parameters in mouse chronic social defeat: Implications for translational «cross-domain» modeling of stress-related brain disorders // *Behavioral Brain Research*. — 2015. — Vol. 276. — P. 84–91.
340. Strekalova T., Liu Y., Kiselev D., Khairuddin S., Chiu J. L. Y., Lam J., Chan Y.-S., Pavlov D., Proshin A., Lesch K.-P. Chronic Mild Stress Paradigm as a Rat Model of Depression: Facts, Artifacts, and Future Perspectives // *Psychopharmacology*. — 2022. — Vol. 239. — P. 663–693.
341. Suarez E. C., Lewis J. G., Krishnan R. R., Young K. H. Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women // *Psychoneuroendocrinology*. — 2004. — Vol. 29. — P. 1119–1128.
342. Suarez EC, Lewis JG, Kuhn C. The relation of aggression, hostility, and anger to lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor (TNF)-alpha by blood monocytes from normal men // *Brain, Behavior, and Immunity*. — 2002. — Vol. 16, № 6. — P. 675–684.
343. Sugino H., Futamura, T., Mitsumoto, Y., Maeda, K., Marunaka, Y. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 2009. — Vol. 33. — № 2. — P. 303–307.
344. Surget A., Belzung C. Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective // *Mol Psychiatry*. — 2021. — Vol. 27, № 1. — P. 403–421.
345. Svirin E., Veniaminova E., Costa-Nunes J.P., Gorlova A., Umriukhin A., Kalueff A.V., Proshin A., Anthony D.C., Nedorubov A., Tse A.C.K. et al. Predation Stress Causes Excessive Aggression in Female Mice with Partial Genetic Inactivation of

- Tryptophan Hydroxylase-2: Evidence for Altered Myelination-Related Processes // Cells. — 2022. — Vol. 11. — P. 1036.
346. Szalach, L. P., Lisowska, K. A., Cubala, W. J., Barbuti, M., Perugi, G. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in bipolar disorder // Frontiers in Neuroscience. — 2023. — Vol. 17. — P. 1213766.
347. Tajti G., Wai, D. C., Panyi, G., & Norton, R. S. The Voltage-gated potassium channel KV1. 3 as a therapeutic target for venom-derived peptides // Biochemical pharmacology. — 2020. — Vol. 181. — P. 114146.
348. Takahashi A. Associations of the immune system in aggression traits and the role of microglia as mediators // Neuropharmacology. — 2024. — Vol. 256. — 110021.
349. Takahashi A. The role of social isolation stress in escalated aggression in rodent models // Neurosci Res. — 2022. Vol. 22. — P. 212–217.
350. 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. — Vol. 12. — P. 56.
351. Takahashi, A., Aleyasin, H., Stavarache, M. A., Li, L., Cathomas, F., Parise, L. F., Lin, H. Y., Burnett, C. J., Aubry, A., Flanigan, M. E., Brancato, A., Menard, C., Pfau, M. L., Kana, V., Wang, J., Hodes, G. E., Sasaki, T., Kaplitt, M. G., Ogawa, S., McEwen, B. S., Russo, S. J. Neuromodulatory effect of interleukin 1 $\beta$  in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression // Molecular Psychiatry. — 2022. — Vol. 27, № 5. — P. 2563–2579.
352. Tan O., Martin L.J., Bowen M.T. Divergent pathways mediate 5-HT1A receptor agonist effects on close social interaction, grooming and aggressive behaviour in mice: Exploring the involvement of the oxytocin and vasopressin systems // J. Psychopharmacol. — 2020. — Vol. 34. — P. 795–805.
353. Tanaka T. Regulation of IL-6 in Immunity and Diseases / T. Tanaka, M. Narazaki, K. Masuda, T. Kishimoto // Adv. Exp. Med. Biol. — 2016. — Vol. 941. — P. 79–88.
354. Tang Y., Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases // Molecular neurobiology. — 2016. — Vol. 53. — P. 1181–1194.

355. Tausk F. How chronic stress grows cancer // *Clinical Dermatology*. — 2023. — Vol. 41, № 1. — P. 95–104.
356. Terranova J. I. Hippocampal-amygdala memory circuits govern experience-dependent observational fear / J.I. Terranova, J. Yokose, H. Osanai, W.D. Marks, J. Yamamoto, S.K. Ogawa // *Neuron*. — 2022. — Vol. 110, №8. — P. 1416–1431.
357. Terry Jr A. V. et al. Negative effects of chronic oral chlorpromazine and olanzapine treatment on the performance of tasks designed to assess spatial learning and working memory in rats // *Neuroscience*. — 2008. — Vol. 156. — №. 4. — P. 1005-1016.
358. Tishkina A. Stepanichev M., Kudryashova I. Neonatal proinflammatory challenge in male Wistar rats: Effects on behavior, synaptic plasticity, and adrenocortical stress response // *Behavioral Brain Research*. — 2016. — № 304. — P. 1–10.
359. Tominaga K., Yoshimoto T., Torigoe K., Kurimoto M., Matsui K., Hada T., Okamura H., Nakanishi K. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1 $\beta$  for IFN- $\gamma$  production from human T cells // *International Immunology*. — 2000. — Vol. 12, № 2. — P. 151–160.
360. Torres C. V. Deep brain stimulation for aggressiveness: Long-term follow-up and tractography study of the stimulated brain areas / C.V. Torres, G. Blasco, M. Navas García [и др.] // *J. Neurosurg.* — 2020. — Vol. 134. — P. 366–375.
361. Torres-Platas S. G. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides // *Brain Behav. Immun.* — 2014. — Vol. 42. — P. 50–59.
362. Toshchakova V. A., Bakhtiari, Y., Kulikov, A. V., Gusev, S. I., Trofimova, M. V., Fedorenko, O. Y., ... & Ivanova, S. A. Association of polymorphisms of serotonin transporter (5HTTLPR) and 5-HT<sub>2C</sub> receptor genes with criminal behavior in Russian criminal offenders // *Neuropsychobiology*. — 2018. — Vol. 75. — №. 4. — P. 200-210.
363. Unger E. K. Medial amygdalar aromatase neurons regulate aggression in both sexes / E. K. Unger, K. J. Burke, C. F. Yang, K. J. Bender, P. M. Fuller, N. M. Shah // *Cell Rep.* — 2015. — Vol. 10. — P. 453–462.

364. Værøy H. Possible roles of neuropeptide/transmitter and autoantibody modulation in emotional problems and aggression / H. Værøy, R. Skar-Fröding, E. Hareton, S. O. Fetissov // *Front Psychiatry*. — 2024. — Vol. 15. — P. 1419574.
365. Valkanova V., Ebmeier K. P., Allan C. L. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies // *Journal of Affective Disorders*. — 2013. — Vol. 150, № 3. — P. 736–744.
366. van Heukelum S., Tulva K., Geers F.E., van Dulm S., Ruisch I.H., Mill J. A central role for anterior cingulate cortex in the control of pathological aggression // *Curr. Biol*. — 2021. — Vol. 31. — P. 2321–2333.
367. Veer I. M., Oei N. Y. L., Spinhoven P., Van Buchem M. A., Elzinga B. M., Rombouts S. A. R. B. Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex // *Psychoneuroendocrinology*. — 2012. — Vol. 37, № 7. — P. 1039–1047.
368. Viho E. M. G., Buurstede J. C., Mahfouz A., Koorneef L. L., van Weert L. T. C. M., Houtman R., Hunt H. J., Kroon J., Meijer O. C. Corticosteroid action in the brain: the potential of selective receptor modulation // *Neuroendocrinology*. — 2019. — Vol. 109, № 3. — P. 266–276.
369. Wakade C. G., Mahadik, S. P., Waller, J. L., & Chiu, F. C. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain // *Journal of neuroscience research*. – 2002. – VOL. 69. – №. 1. – P. 72-79.
370. Wang H., He Y., Sun Z. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression // *J Neuroinflammation*. — 2022. — Vol. 19. — P.132.
371. Wang J. Li. New insight in the cross-talk between microglia and schizophrenia: from the perspective of Neurodevelopment / J. Li Wang, Y. Yuan, X. Kang, Y. Kang, X. Song // *Front Psychiatry*. — 2023. — Vol. 14. — P.1126632.
372. Wang Y., Xia J., Helfer B., Li C., Leucht S. Valproate for schizophrenia // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2016. — 11.
373. Watanabe S, Al Omran A, Shao AS, Liang J. Social Isolation Model: A Noninvasive Rodent Model of Stress and Anxiety // *J Vis Exp*. — 2022. — P. 189.

374. Weissmiller A. M. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders / A.M. Weissmiller, C. Wu // *Translational Neurodegeneration*. — 2012. — № 1.
375. Wendimu M. Y., Hooks S. B. Microglia phenotypes in aging and neurodegenerative diseases // *Cells*. — 2022. — Vol. 11. — №. 13. — P. 2091.
376. White S. F. Punishing unfairness: Rewarding or the organization of a reactively aggressive response? / S.F. White, S.J. Brislin, S. Sinclair, J.R. Blair // *Hum. Brain Mapp.* — 2014. — Vol. 35. — P. 2137–2147.
377. Wieber K., Fleige L., Tsiami S., Reinders J., Braun J., Baraliakos X. Dopamine receptor 1 expressing B cells exert a proinflammatory role in female patients with rheumatoid arthritis // *Sci Rep*. — 2022. — Vol. 12. — P. 5985.
378. Wohleb E. S., McKim D.B., Sheridan J.F., Godbout J.P. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior // *Front. Neurosci.* — 2015. — Vol. 8. — P. 447–464.
379. Wong L. C., Wang L., D'Amour J.A., Yumita T., Chen G., Yamaguchi T. Effective Modulation of Male Aggression through Lateral Septum to Medial Hypothalamus Projection // *Curr. Biol.* — 2016. — Vol. 26. — P. 593–604.
380. World Health Organization [WHO]. Global Health Observatory Depository [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.CODWORLD?lang=en> (дата обращения: 04.04.2022).
381. World Health Organization [WHO]. Injuries and violence: the facts. Geneva: World Health Organization, 2014.
382. Worthen, R. J., Garzon S., Zighelboim S., Torres Jaramillo C. S., Beurel E. Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice // *J Neuroinflammation*. — 2020. — Vol. 17, № 1. — P. 246.
383. Wu A., Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis // *J Neuroinflammation*. — 2023. — Vol. 20, № 1. — P. 283.

384. Wu H., Zheng J., Xu S., Fang Y., Wu Y., Zeng J. Mer regulates microglial/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neuroinflammation following traumatic brain injury // *J Neuroinflammation*. — 2021. — Vol. 18, № 1. — P. 2.
385. Xiong XY., Liu L., Yang Q. W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke // *Prog Neurobiol*. — 2016. — Vol. 142. — P. 23–44.
386. Yalch M. M., Christodoulou J., Rotheram-Borus M. J., Tomlinson M. Longitudinal Association Between Intimate Partner Violence and Alcohol Use in a Population Cohort of South African Women // *J. Interpers. Violence*. — 2023. — Vol. 38. — P.1718–1737.
387. Yamaguchi T., Wei D., Song S. C., Lim B., Tritsch N. X., Lin D. Posterior amygdala regulates sexual and aggressive behaviors in male mice // *Nat. Neurosci*. — 2020. — Vol. 23. — P. 1111–1124.
388. Yang Y., Joshi S. H., Jahanshad N., Thompson P. M., Baker L. A. Neural correlates of proactive and reactive aggression in adolescent twins // *Aggress. Behav*. — 2017. — Vol. 43. — P. 230–240.
389. Yin W., Swanson, S. P., Biltz, R. G., Goodman, E. J., Gallagher, N. R., Sheridan, J. F., Godbout, J. P Unique brain endothelial profiles activated by social stress promote cell adhesion, prostaglandin E2 signaling, hypothalamic–pituitary–adrenal axis modulation, and anxiety // *Neuropsychopharmacology*. — 2022. — Vol. 47. — №. 13. — P. 2271-2282.
390. Yoshikai Y., Miake S., Matsumoto T., Nomoto K., Takeya K. Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed footpad reaction to SRBC in mice // *Immunology*. — 1979. — Vol. 38, № 3. — P. 577–583.
391. Yoshioka Y., Sugino Y., Shibagaki F., Yamamuro A., Ishimaru Y., Maeda S. Dopamine attenuates lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines by inhibiting the nuclear translocation of NF- $\kappa$ B p65 through the formation of dopamine quinone in microglia // *Eur J Pharmacol*. — 2020. — № 866. — P. 172826.



392. Yu Q., Teixeira C. M., Mahadevia D., Huang Y., Balsam D., Mann J. J. Dopamine and serotonin signaling during two sensitive developmental periods differentially impact adult aggressive and affective behaviors in mice // *Mol. Psychiatry*. — 2014. — Vol. 19. — P. 688–698.
393. Yu T., Pei W., Xu C., Zhang X., Deng C. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with violence in schizophrenia // *BMC Psychiatry*. — 2024. — 31 July. — № 24(1). — P. 542.
394. Yu W., Xu H., Xue Y., An D., Li H., Chen W., Yu D., Sun Y., Ma J., Tang Y. et al. 5-HT<sub>2</sub>CR antagonist/5-HT<sub>2</sub>CR inverse agonist recovered the increased isolation-induced aggressive behavior of BALB/c mice mediated by ADAR1 (p110) expression and Htr2c RNA editing // *Brain Behav*. — 2018. — Vol. 8. — P. e00929.
395. Yuan B., Shen H., Lin L., Su T., Zhong L., Yang Z. Autophagy promotes microglia activation through Beclin-1-Atg5 pathway in intracerebral hemorrhage // *Mol Neurobiol*. — 2017. — № 54(1). — P. 115–124.
396. Zalcman S. S., Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines // *Brain Behav Immun*. — 2006. — Vol. 20, № 6. — P. 507–514.
397. Zaman H., Sampson, S., Beck, A., Sharma, T., Clay, F., Spyridi, S., Gillies, D. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation // *Schizophrenia bulletin*. — 2018. — Vol. 44. — №. 5. — P. 966-969.
398. Zeng Y., Liu X., Cheng L. Facial emotion perceptual tendency in violent and non-violent offenders // *J. Interpers. Violence*. — 2022. — P. 15058–15074.
399. Zhang J., Rong, P., Zhang, L., He, H., Zhou, T., Fan, Y., ... & You, Z. IL4-driven microglia modulate stress resilience through BDNF-dependent neurogenesis // *Science advances*. — 2021. — Vol. 7. — №. 12. — P. eabb9888.
400. Zhang X., Wang, D., Zhang, B., Zhu, J., Zhou, Z., & Cui, L. et al. Regulation of microglia by glutamate and its signal pathway in neurodegenerative diseases // *Drug discovery today*. — 2020. — Vol. 25. — №. 6. — P. 1074-1085.
401. Zhao W., Liu M., Kirkwood K. L. p38alpha stabilizes interleukin-6 mRNA via multiple AU-rich elements // *J. Biol. Chem*. — 2008. — № 283. — P. 1778–1785.

402. Zhao X., Wang, H., Sun, G., Zhang, J., Edwards, N. J., & Aronowski, J. Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage //Journal of Neuroscience. – 2015. – Vol. 35. – №. 32. – P. 11281-11291.
403. Zheng Y., Zhang, Q., Zhou, X., Yao, L., Zhu, Q., & Fu, Z. Altered levels of cytokine, T-and B-lymphocytes, and PD-1 expression rates in drug-naïve schizophrenia patients with acute phase //Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – №. 1. – P. 21711.
404. Zhou T., Huang, Z., Sun, X., Zhu, X., Zhou, L., Li, M., He, C. Microglia polarization with M1/M2 phenotype changes in rd1 mouse model of retinal degeneration //Frontiers in Neuroanatomy. – 2017. – Vol. 11. – P. 77.
405. Zindel J., Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. — 2020. — Vol. 15, № 1. — P. 493–518.
406. Zolfaghari S. I., Rabbani Khorasgani M., Noorbakhshnia M. The effects of lactobacilli (L. rhamnosus, L. reuteri, L. Plantarum) on LPS-induced memory impairment and changes in CaMKII- $\alpha$  and TNF- $\alpha$  genes expression in the hippocampus of rat // Physiol Behav. — 2021. — № 229. — P. 113224.
407. Zoratto F., Franchi F., Macrì S., Laviola G. Methylphenidate administration promotes sociability and reduces aggression in a mouse model of callousness // Psychopharmacology. — 2019. — № 236. — P. 2593–2611.