

На правах рукописи



Серенко Евгений Владимирович

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

3.2.7. – Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Маркова Евгения Валерьевна**

Официальные оппоненты:

Перцов Сергей Сергеевич, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», г. Москва;

Куликов Александр Викторович, доктор биологических наук, заведующий сектором генетических коллекций нейропатологий, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН), г. Новосибирск.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск

Защита состоится «11» сентября 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.184.01 (Д 001.001.XX) в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» по адресу: 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИФКИ и на сайте <http://niikim.ru/ru/диссовет/объявления-диссовета>.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Облеухова И.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности проблемы

Агрессия, является серьезной медико-социальной проблемой в современном обществе. Социальные стрессорные факторы, в том числе военные конфликты, способствует формированию агрессивной стратегии поведения. По данным ВОЗ ежегодно более 20 миллионов людей гибнут из-за межличностного насилия [WHO, 2014, 2022; Grünebaum et al., 2023]. Повышенная агрессивность также 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, гемопоэтической и нейроэндокринной систем при формировании агрессивной стратегии поведения. Исследования ряда авторов показали, у животных стресс-индуцированная агрессия по своим проявлениям и последствиям для организма очень сходно с таковой 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]. 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, проявляющемся в повышении количества CD4⁺ лимфоцитов и уменьшении CD8⁺ клеток, активацией миелопоэза, усилением миграции костномозговых клеток моноцитарного ряда на периферию и приобретение ими провоспалительного потенциала [McKim, et al., 2018], изменением профиля про- и противовоспалительных цитокинов, продуцируемых иммунокомпетентными клетками со смещением баланса Th1/Th2 цитокинов в сторону Th1 [Вялова и др., 2014; Idova et al., 2015; Takahashi et al., 2018; Макушкина и др., 2020; Gevorgyan et al., 2020; Валева и др., 2022; Cossaro et al., 2023, Yu et al., 2024; Шестакова и др., 2024;]. 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, Установлена роль цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α и INF- γ в механизмах формирования агрессивного поведения [Idova et al., 2015; Alperina et al., 2019; Gevorgyan et al., 2020, Takahashi et al., 2018, 2022, 2024]. Периферические цитокины, попадая в мозг, также вовлекаются в центральные механизмы регуляции агрессивного поведения, изменяя нейрорхимическую установку мозга с преимущественным снижением активности серотонинергической системы и доминированием дофаминергической [Гомазков, 2007; Adams et al., 2014; Alegria et al., 2016], влияя на нейропластичность [Kulikov et al., 2012, 2016; Toshchakova et al., 2018; Chaibi et al., 2021; Nordman, 2022; Moskaliuk et al., 2023; Takahashi et al., 2018, 2022, 2024]. а также индуцируя нейроэндокринные сигналы, модулирующие функционирование центральных

и периферических иммунных органов [Takahashi, et al., 2018; Alperina, et al., 2023]. 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].

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; Cossaro 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. 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. Эффекты аминазина, в частности, обусловлены ингибцией дофаминергической нейротрансмиссии, преимущественно через рецепторы D2, а также снижением активности холинергической, норадренергической и гистаминергической систем. [Kołaczkowski et al. 2014; Khatoon et al. 2016], помимо дофаминовых рецепторов на иммунных клетках имеются и другие молекулярные мишени для антипсихотиков. В частности, ионные каналы K V 1.3, которые в изобилии 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- α , IL-1 β , IL-2 и IL-6 иммунокомпетентными клетками посредством влияния на транслокацию фактора транскрипции NF- κ B в ядро [Tanaka et al., 2016; Karwaciak et al. 2022].

Тем не менее, несмотря на позитивные нейротропные и иммуномодулирующие свойства аминазина, его применение для терапии 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 мо-

дулированными 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), открывая возможность использования аминазина не напрямую, а через модифицированные им *ex vivo* иммунокомпетентные клетки, 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 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.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие 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 (колониюобразующую 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 (ИКК) селезенки 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 ИКК селезенки агрессивных доноров (CBA×C57Bl/6)F1 после внутривенного введения сингенным агрессивным реципиентам вызывают у последних позитивные изменения функциональной активности иммунной системы, обеспечивая снижение повышенных в состоянии агрессивности антителообразования при системном иммунном ответе, пролиферативной активности спленоцитов, спонтанной и

митоген-стимулированной продукции этими клетками провоспалительных цитокинов IL-2, IFN- γ , а также стимулированной продукции IL-6, TNF- α при повышении продукции IL-4.

Впервые выявлен корригирующий эффект аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров (CBA \times C57BL/6)F1 на показатели гемопоэза 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 β , IL-2, IL-6, IFN- γ в гиппокампе, IFN- γ , IL-6 в гипоталамусе, IL-1 β 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 ИКК 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 ИКК селезенки агрессивных доноров (CBA \times C57BL/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 ИКК селезенки преимущественно опосредуется лимфоцитами в их составе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о роли ИКК, изменения их функционального фенотипа в патогенетических механизмах агрессии. Результаты исследования демонстрируют возможность редактирования агрессивного фенотипа аминазин-модифицированными ИКК, посредством: изменения функциональной активности иммунной и гемопоэтической систем, нормализуя повышенную при стресс-индуцированной агрессии интенсивность гуморального иммунного ответа, митоген-стимулированную пролиферацию и баланс Th1 /Th2 цитокинов (путем снижения Th1) в культуре спленоцитов; корригируя в костном мозге гранулоцитарно-макрофагальное направление дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки и количественный состав лейкоцитов, моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови. При этом, выявлено нейропсихотропное влияние аминазин-модифицированных ИКК проявляющейся в снижении нейровоспаления, повышении уровня пластичности мозга, а также редактировании 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 ИКК с модифицированной *ex vivo* антипсихотиком функциональной активностью, что обеспечивает им терапевтический потенциал. Данный подход исключает негативные побочные эффек-

ты, 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. Результаты диссертационного исследования 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 (CBAxС57BL/6)F1 интактные и в состоянии агрессивности, сформированной в результате длительного социального стресса (метод парного дистантного сенсорного контакта). Моделирование агрессии - один из основных экспериментальных подходов для изучения ее патогенетических механизмов, равно как и для разработки новых эффективных средств терапии. Основные методы исследования включали: иммунологические (выделение, культивирование и трансплантация иммунокомпетентных клеток селезенки и их лимфоцитарной фракции, оценка интенсивности клеточного и гуморального иммунного ответа, клеточного состава периферической крови *in vivo*, исследование пролиферативной активности и продукции цитокинов спленоцитами, количества костномозговых гемопоэтических предшественников *in vitro*); метод иммуноферментного анализа; 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 Нисслю; поведенческое фенотипирование.

Положения, выносимые на защиту

1. Аминазин-модифицированные иммунокомпетентные клетки селезенки посредством продуцируемых цитокинов оказывают выраженный иммунокорригирующий эффект при трансплантации сингенным агрессивным самцам (CBAxС57BL/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.

Структура и объем диссертации

Диссертация соответствует требованиям Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11–2011. Текст диссертации изложен на 194 страниц машинописного текста, включает 8 таблиц и 29 рисунков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, изложения полученных результатов, обсуждения, заключения и выводов, содержит 407 цитируемых источников, включающих работы отечественных и зарубежных авторов.

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)).

Степень достоверности результатов

Представленные в работе результаты получены с использованием высокоинформативных современных методов исследования *in vivo* и *in vitro*. Выборка экспериментальных животных и полученный объем фактических данных яв-

ляются достаточными для проведения адекватного статистического анализа, позволяющего с высокой степенью достоверности обосновать полученные данные и получить достаточно исчерпывающую качественную и количественную оценку проводимых исследований.

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 аддитивных 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); V Российская конференция с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2023); 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).

Личный вклад автора

Результаты, представленные в данной работе, получены лично автором или при его непосредственном участии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Экспериментальные животные. Мыши-самцы (CBA×C57BL/6)F1 (484 особей), возраст 3-4 месяца, масса тела 25–30 гр. содержались в клетках группами по 10 особей на стандартном рационе питания и естественном световом режиме. Протоколы исследований были одобрены на заседании локально-этического комитета ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии» (протоколы № 139 от 30.05.2022 г и №148 от 28.02.2025).

Вещество. Использован психоактивный препарат Амназин («Валента Фарм», ОАО «Новосибхимфарм», Россия). Раствор аминаза готовили путём разведения ампульного раствора до концентрации 150 мкг/мл.

Моделирование агрессивного фенотипа. Агрессивный фенотип формировался у особей с активным типом поведения в результате 20-кратного опыта побед в ежедневных агонистических взаимодействиях с пассивным партнером (модель стресс-индуцированной агрессии) [Kudryavtseva, 2014, 2017, 2020]. Затем агрессивных самцов рассаживали по отдельным клеткам, чтобы избежать агонистического взаимодействия и использовали в качестве доноров и реципиентов ИКК.

Получение суспензии спленоцитов. Агрессивных самцов умерщвляли декапитацией; в стерильных условиях извлекали селезёнку и помещали во флаконы с охлажденной до 4 °C средой RPMI-1640 (5 мл на селезёнку). Образовавшуюся в результате измельчения суспензию клеток 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). Находящиеся в осадке спленоциты 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).

Подготовка и трансплантация спленоцитов. Спленоциты и их лимфоцитарную фракцию, выделенные у агрессивных мышей-доноров прекультивировали в течение 25 минут в присутствии аминазина (150 мкг/препарата на 15×10^6 клеток) в присутствии 3% FCS (Hyclone), после чего клетки 3-кратно отмывали от аминазина и внутривенно (в ретроорбитальный синус) вводили сингенным агрессивным реципиентам экспериментальной группы из расчёта 15×10^6 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.

Определение количества антителообразующих клеток в селезенке. Способность мышей к иммунному ответу на эритроциты барана (ЭБ) оценивали на 5-е сутки после внутрибрюшинной иммунизации ЭБ по количеству локальных зон гемолиза в полужидкой среде модифицированным методом A.J. Cunningham [Cunningham, 1965]. Подсчитывали абсолютное число антителообразующих клеток (АОК) на селезенку и относительное их число на 10^6 ядросодержащих клеток селезенки. Подсчет ядросодержащих клеток селезенки производили в камере Горяева.

Определение высоты реакции гиперчувствительности замедленного типа. 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 и рассчитывали индекс реакции ГЗТ по формуле: $IP = (Po - Pk) / Pk$. (%) [Yoshikai, 1979].

Определение уровня пролиферативной активности клеток. Для оценки пролиферативной способности клеток селезенки использовали стандартный метод, основанный на включении радиоактивной метки, НЗ-тимидина, в состав нуклеопротеидных фракций клеток. Результаты выражали в виде среднего числа импульсов в минуту (имп/мин).

Определение количественного содержания цитокинов. Содержание цитокинов оценивали в культуральных супернатантах спленоцитов, а также в лизатах отдельных структур головного мозга мышей. Спленоциты (1×10^6 /мл) культивировали в 24-луночных планшетах для иммунологических исследований (Libro, USA) в полной культуральной среде, содержащей 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 ЛПС *E.coli* 011:B4 (Sigma) для стимуляции продукции клетками IL-1 β , TNF α , IL-6; Кона (Sigma) – для стимуляции продукции IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ . Период культивирования составлял: 24 часа для исследования продукции IL-1 β и TNF α ; 48 часов для исследования продукции IL-2, IL-4, IL-6, IL-10; 72 часа для оценки продукции клетками IFN- γ . По завершении периода

культивирования клетки собирали, осаждали центрифугированием, а культуральный супернатант 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 одержание цитокинов в исследуемых образцах определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы «eBioscience» (Bender MedSystems, Австрия) для определения IFN- γ , IL-2, IL-6 и фирмы «R&D Systems Inc.» (США) для определения IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF- α . Оптическую плотность образцов измеряли на спектрофотометре Anthos 2020 («AnthosLabtec», Австрия) при длине волны 450 нм.

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). Подсчитывали гранулоцитарно-макрофагальные (KOE-ГМ) и гранулоцитарно-эритроидно-макрофагально-мегакариоцитарные (KOE-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.

Определение количественного содержания нейротрофического фактора в головном мозге. Содержание нейротрофического фактора мозга BDNF определяли в лизатах отдельных структур головного мозга, для которых характерна наиболее высокая его экспрессия (гиппокамп, фронтальная кора) методом ELISA с использованием специфической тест – системы «R&D Systems Inc.» (USA) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя и выражалась в пг/мг ткани.

Гистологическое исследование головного мозга. Через 48 часов после трансплантации клеток селезенки у агрессивных реципиентов проводили гистологическое исследование структур головного мозга. Под наркозом CO₂ 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 стекла, 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 CA1, CA3 гиппокампа и фронтальной коры, которая рассчитывалась как процент области интереса (136036 мкм² для фронтальной коры и 145907 мкм² для гиппокампа), занятой клетками, окрашенными по Ниссля.

Определение 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. 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 биотинилированные 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.

Проточная цитофлуориметрия головного мозга и селезенки. Для обнаружения введенных внутривенно спленоцитов в тканях головного мозга и селезенки сингенных агрессивных реципиентов, провели прижизненную окраску прекультированных с аминазином спленоцитов с помощью витального красителя CFSE (Invitrogen, США) согласно методике производителя. Спустя 72 часа после трансплантации клеток проводили эвтаназию агрессивных реципиентов; извлекали головной мозг и селезенку. Клеточную суспензию ткани головного мозга разделяли на трёхступенчатом градиенте перколлы (Sigma) для обогащения образцов лимфоцитами по описанной методике. Цитометрический анализ выполнили с помощью проточного цитофлуориметра «BD FACSVerser» и программного обеспечения «BD FACSuite».

Тестирование поведения животных. Тестирования проводились в интервале с 10-14 часов в режиме один тест в день.

Тест «Перегородка» [Kudryavtseva, 2006] позволяет количественно оценить поведенческую реакцию животных на партнера в соседнем отсеке. Показатели теста отражают уровень агрессивной мотивации у самцов мышей, поскольку коррелируют с выраженностью агрессивного поведения, которое демонстрируют самцы в последующей конфронтации.

Тест «Агонистическое взаимодействие» [Kudryavtseva, Smagin et al., 2014] позволяет оценить уровень прямой (атаки), ритуальной (агрессивный груминг), и непрямой форм агрессии (разбрасывание чужой подстилки, угрозы), а также стереотипного поведения у самцов мышей. Сумма общего времени атак, агрессивного груминга и разбрасывания чужой подстилки была использована как показатель враждебного поведения, в той или иной мере наносящего вред партнеру.

Тест «Открытое поле» позволяет оценить двигательную и исследовательскую активность, а также эмоциональную реактивность животных [Буреш, 1991].

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-критерий 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика трансплантируемых клеток

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]. Аминазин в условиях *in vitro* модифицировал ИКК селезенки агрессивных самцов, что проявлялось в снижении повышенных в состоянии агрессии спонтанной ($p < 0,05$) и митоген-индуцированной ($p < 0,05$) пролиферативной активности спленоцитов; а также в модуляции продукции этими клетками цитокинов: снижении спонтанной и митоген-стимулированной продукции IL-2 ($p < 0,05$), IFN- γ ($p < 0,05$) и стимулированной продукции IL-6 ($p < 0,001$) при повышении стимулированной продукции IL-4 ($p < 0,05$), цитокина, обладающего свойством ограничивать провоспалительную активность Th1.

Влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки на показатели функциональной активности иммунной системы агрессивных реципиентов

Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа. У агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов (как неразделенной суспензии клеток, так и их лимфоцитарной фракции) наблюдалось снижение повышенного в состоянии агрессии гуморального иммунного ответа, оцененного по относительному и абсолютному числу АОК селезенки; наиболее выраженный эффект на указанные показатели регистрировался после введения лимфоцитарной фракции спленоцитов. При этом существенных изменений высоты реакции ГЗТ, отражающей интенсивность клеточного иммунного ответа, у реципиентов не наблюдалось (Таблица 1).

Таблица 1 – Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров ($M \pm SD$).

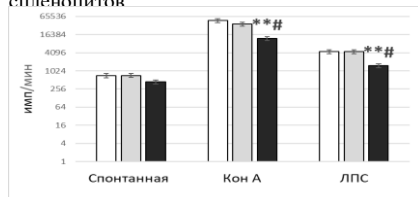
Параметры	Группы реципиентов		Агрессивные самцы
	Контрольная группа	Экспериментальная группа	
<i>Относительное число АОК (АОК/10⁶)</i>			
Неразделенная суспензия спленоцитов	881,18 \pm 270,46	445,58 \pm 103,29*#	658,8 \pm 61,4
Лимфоцитарная фракция спленоцитов	793,56 \pm 222,76	473,31 \pm 127,86*#	
<i>Абсолютное число АОК</i>			
Неразделенная суспензия спленоцитов	94298,75 \pm 1571,35	64784,05 \pm 2648,3*#	92731,3 \pm 1331,2
Лимфоцитарная фракция спленоцитов	91854,98 \pm 9250,84	66611,66 \pm 3744,9*#	
<i>Уровень реакции ГЗТ (%)</i>			
Неразделенная суспензия спленоцитов	69,5 \pm 7,92	73,0 \pm 6,2	76,2 \pm 10,1
Лимфоцитарная фракция спленоцитов	79,56 \pm 9,65	80,83 \pm 5,45	

Примечание: Контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация ИКК селезенки, прекультивированных без аминазина). Экспериментальная группа агрессивных реципиентов (трансплантация ИКК селезенки, прекультивированных с аминазином); $n = 12$ 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).

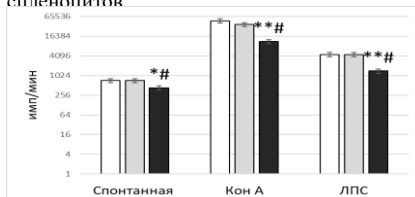
Пролиферативная активность спленоцитов. После трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки у сингенных агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 показано значительное снижение индуцированной митогенами пролиферативной активности спленоцитов, которая была повышена при стресс-индуцированной агрессии; при этом клетки неразделенной суспензии клеток селезенки и их лимфоцитарной

фракции оказывали на указанные показатели аналогичные по направленности и сопоставимые по интенсивности эффекты (Рис 1).

А Трансплантация неразделенной суспензии спленоцитов



Б Трансплантация лимфоидной фракции спленоцитов

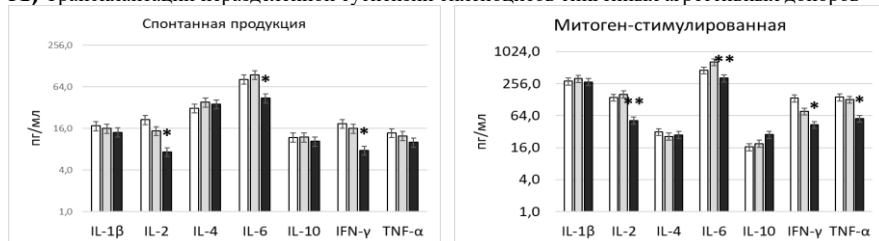


Примечания: □ – Спленоциты агрессивных мышей; ■ – Спленоциты контрольной группы реципиентов; ■ – Спленоциты экспериментальной группы реципиентов; n = 14 в каждой группе; ** - p < 0,01 между соответствующими показателями в контрольной и экспериментальных группах реципиентов; #- p < 0,05 между соответствующими показателями у агрессивных самцов и агрессивных реципиентов (U критерий Манна-Уитни).

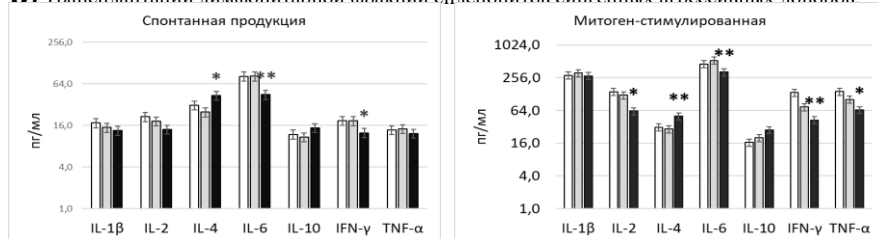
Рисунок 1 – Проллиферативная активность (имп/мин) спленоцитов агрессивных реципиентов (CBA×C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров.

Производство цитокинов спленоцитами. У агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов регистрировалось снижение спонтанной и стимулированной митогенами продукции клетками селезенки провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, INF-γ и стимулированной продукции TNF-α (Рис 2-А).

А) Трансплантации неразделенной суспензии спленоцитов сингенных агрессивных доноров



Б) Трансплантации лимфоидной фракции спленоцитов сингенных агрессивных доноров



Примечание: □ – Спленоциты агрессивных мышей; ■ – Спленоциты контрольной группы реципиентов; ■ – Спленоциты экспериментальной группы реципиентов; n = 14 в каждой группе; сравнение разнородности групп по отдельным цитокинам по критерию Краскела-Уоллиса выявило различия (p < 0,05) для спонтанной продукции цитокинов IL-2, IL-6, INF-γ; для митоген-стимулированной продукции IL-2, IL-6, INF-γ и TNF-α; * - p < 0,05; * - p < 0,01 по сравнению с контрольной группой реципиентов (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 2 – Спонтанная и митоген-стимулированная продукция цитокинов (пг/мл) спленоцитами агрессивных реципиентов (CBA×C57BL/6)F1 после

трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов (А) и их лимфоцитарной фракции (Б) агрессивных доноров.

У агрессивных реципиентов аминазин-модифицированных клеток лимфоцитарной фракции спленоцитов также наблюдалось снижение продукции клетками селезенки провоспалительных цитокинов (спонтанной продукции IL-6, INF- γ ; стимулированной митогенами продукции IL-2, IL-6, TNF- α , INF- γ) при повышении спонтанной и стимулированной продукции IL-4 (Рис 2-Б), что указывает на снижение провоспалительной активности спленоцитов агрессивных реципиентов.

Следовательно, *in vitro* аминазин-модифицированные ИКК селезенки и, преимущественно лимфоциты в их составе, после трансплантации сингенным агрессивным реципиентам (CBA \times C57BL/6)F1 индуцируют нормализацию антителообразования в селезенке, пролиферативной активности спленоцитов и баланса продуцируемых ими Th1/Th2 цитокинов, что свидетельствует об иммунокорректирующем эффекте введенных клеток.

Влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки на показатели гемопоэза и состава периферической крови агрессивных реципиентов

Формирование агрессивной стратегии поведения у самцов (CBA \times C57BL/6)F1 сопровождалось усилением в костном мозге КОЕ-ГМ направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки (Рис.3) и нарастанием в периферической крови популяций моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов (Таблица 2).

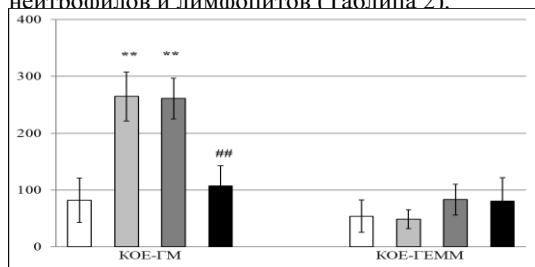


Рисунок 3 - Колониеобразующая активность костномозговых гемопоэтических предшественников у агрессивных реципиентов (CBA \times C57BL/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров.

Примечания: По оси ординат – количество КОЕ/10⁵ клеток костного мозга. □ – интактный контроль (мышь с активным типом поведения); ■ – агрессивные мыши; ■ – контрольная группа агрессивных реципиентов; ■ – экспериментальная 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).

После трансплантации модифицированных аминазином спленоцитов 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, равно как и у агрессивных реципиентов различий не наблюдалось. Объем популяции КОЕ-ГМ у реципиентов контрольной группы оставался на уровне такового у агрессивных самцов. (Рис 4). После трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов в периферической крови агрессивных реципиентов регистрировалось выраженное снижение количества моноцитов, лейкоцитов и нейтрофилов практически до уровня, характерного для интактных животных аналогичного возраста (Таблица 2). При этом корректировался так-

же объем популяции лимфоцитов в периферической крови, что может быть одним из механизмов продемонстрированной выше нормализации интенсивности гуморального иммунного ответа у агрессивных реципиентов.

Таблица 2 – Количество форменных элементов в периферической крови агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов агрессивных доноров (M±SD).

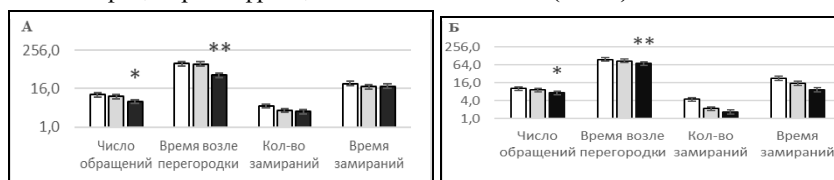
Группы мышей	Лейкоциты (10 ⁶ /мл)	Моноциты (%)	Нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)
Интактный контроль (мыши с активным типом поведения)	6,9 ± 1,4	1,1 ± 0,3	17,1 ± 2,0	62,0 ± 3,0
Агрессивные мыши	12,3 ± 2,8**	3,1 ± 1,2**	26,3 ± 4,3**	79,9 ± 5,1**
Контрольная группа агрессивных реципиентов	10,2 ± 2,1**	2,7 ± 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: n=10-12 в каждой группе; p < 0,05 по критерию Краскала-Уоллиса; * – p ≤ 0,05, ** – p ≤ 0,01 – достоверные различия по сравнению с соответствующим показателем в группе интактных животных; # – p ≤ 0,05, ## – p ≤ 0,01 – достоверные различия между соответствующими показателями в группах агрессивных мышей и агрессивных реципиентов (U критерий Манна-Уитни).

Следовательно, выявлено корректирующее влияние аминазин-модифицированных ИКК селезенки на показатели гемопоэза при стресс-индуцированной агрессии.

Влияние аминазин-модифицированных иммунокомпетентных клеток селезенки на структурно-функциональные показатели нервной системы агрессивных реципиентов

Поведенческий фенотип реципиентов. Анализ поведения агрессивных реципиентов в тесте «Перегородка», позволяющем оценить агрессивную мотивацию, у агрессивных мышей после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов (экспериментальная группа реципиентов) было показано снижение числа подходов к перегородке и проведенном рядом с перегородкой времени; при этом указанные показатели после трансплантации обработанных *in vitro* аминазином неразделенной суспензии спленоцитов и их лимфоцитарной фракции были сопоставимы (Рис. 4).



Примечания: □ – агрессивные мыши; ■ – контрольная группа агрессивных реципиентов; ■ – экспериментальная группа агрессивных реципиентов; n = 13-14 в каждой группе. Результаты представлены в виде M ± SD; * – p < 0,05; ** – p < 0,01 между соответствующими показателями в контрольной и опытной группах клеток (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 4 – Поведение агрессивных реципиентов (CBA×C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных сингенных спленоцитов (А) и их лимфоцитарной фракции (Б), в тесте «Перегородка»

В тесте «Агонистическое взаимодействие» у агрессивных реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов выявлено снижение уровня агрессивности, проявившееся в уменьшении общего времени и числа атак (p < 0,005 для неразделенной суспензии спленоцитов, p < 0,01 для лимфоцитарной фракции спленоцитов); снижении времени враждебного

поведения и числа угроз ($p < 0,01$ для лимфоцитарной фракции спленоцитов); латентное время атак и враждебного поведения стало существенно продолжительнее в обеих группах реципиентов ($p < 0,005$). У экспериментальной группы агрессивных реципиентов после трансплантации неразделённой суспензии спленоцитов обработанных *in vitro* аминазином, было зарегистрировано увеличение времени обнюхиваний ($p < 0,005$) и снижение количества вращений ($p < 0,05$). У агрессивных реципиентов аминазин-модифицированных лимфоцитов селезенки регистрировалось снижение латентного времени ($p < 0,01$) и числа разбрасывания чужой подстилки ($p < 0,05$).

Анализ поведения агрессивных реципиентов в тесте «Открытое поле» выявил повышение показателей горизонтальной двигательной активности в центральных квадратах поля, равно как и показателей вертикальной двигательной активности (повышение количества свободных стоек), что указывает на стимуляцию исследовательского поведения. Указанные изменения в поведении агрессивных реципиентов были наиболее выражены после трансплантации лимфоцитарной фракции спленоцитов (Таблица 3); в этой группе реципиентов наблюдалось также снижение эмоциональной реактивности, регистрируемое по количеству фекальных болюсов ($p < 0,05$), что косвенно свидетельствует об анксиолитическом эффекте аминазин-модифицированных селезеночных лимфоцитов.

Таблица 3 – Параметры поведения агрессивных реципиентов (CBAxH57Bl6)F1 в тесте «Открытое поле» после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов сингенных агрессивных доноров ($M \pm SD$).

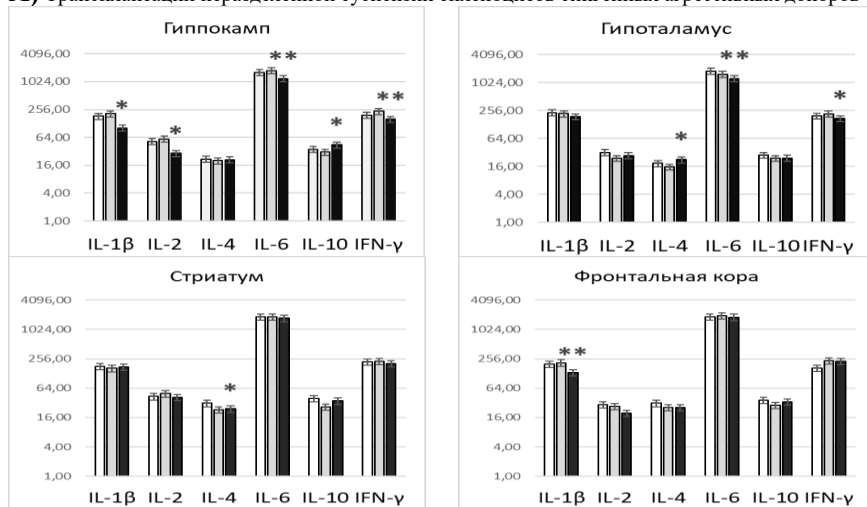
Показатель	Контрольные группы		Экспериментальные группы	
	1	2	1	2
Горизонтальная двигательная активность				
Периферическая	165,37±14,04	181,16±18,52	145,2±15,7	157,0±14,72
Центральная	6,3±0,67	7,44±2,3	12,87±2,01*	15,0±1,39**
Суммарная	171,67±14,71	188,6 ±25,96	158,07±17,71	172,0±16,11
Вертикальная двигательная активность				
Свободные стойки	2,1±1,8	1,94±0,11	5,4±1,55*	4,16±2,18*
Пристеночные стойки	3,87±2,03	3,6±2,5	4,7±1,1	7,22±2,1
Суммарная	5,97±3,83	5,54±2,61	10,1±2,65	11,38±4,28*

Примечания: Контрольные группы: 1 - трансплантация неразделённых спленоцитов, прекультивированных без аминазина; 2 - трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных без аминазина. Экспериментальные группы: 1 - трансплантация неразделённых спленоцитов, прекультивированных с аминазином; 2 - трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином; $n=36-45$ в каждой группе; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ относительно показателя в соответствующей контрольной группе реципиентов (t-критерий Стьюдента).

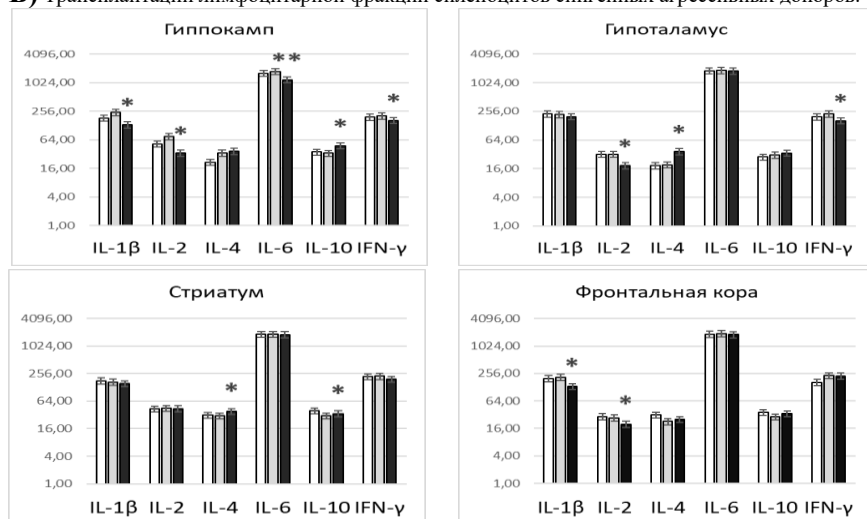
Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о редактировании агрессивного поведения реципиентов после трансплантации аминазин-модифицированных ИКК селезенки, что проявилось в снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательской активности.

Уровень цитокинов в отдельных структурах головного мозга. При исследовании количественного содержания цитокинов отдельных структурах головного мозга после трансплантации как неразделённой суспензии спленоцитов, так и их лимфоцитарной фракции, наиболее выраженные изменения выявлены в гиппокампе и гипоталамусе. В гиппокампе в обеих экспериментальных группах реципиентов зарегистрировано снижение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ и повышение противовоспалительного цитокина IL-10; в стриатуме наблюдалось повышение IL-4. (Рис. 5)

А) Трансплантации неразделенной суспензии спленцитов сингенных агрессивных доноров



Б) Трансплантации лимфоцитарной фракции спленцитов сингенных агрессивных доноров.



Примечания: □ группа агрессивных самцов; ■ контрольная группа агрессивных реципиентов; ■ экспериментальная группа агрессивных реципиентов; 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 Майна-Уитни).

Рисунок 5 – Содержание цитокинов (пг/мл) в патогенетически значимых структурах головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных спленцитов (А) и их лимфоцитарной фракции (Б) сингенных агрессивных доноров.

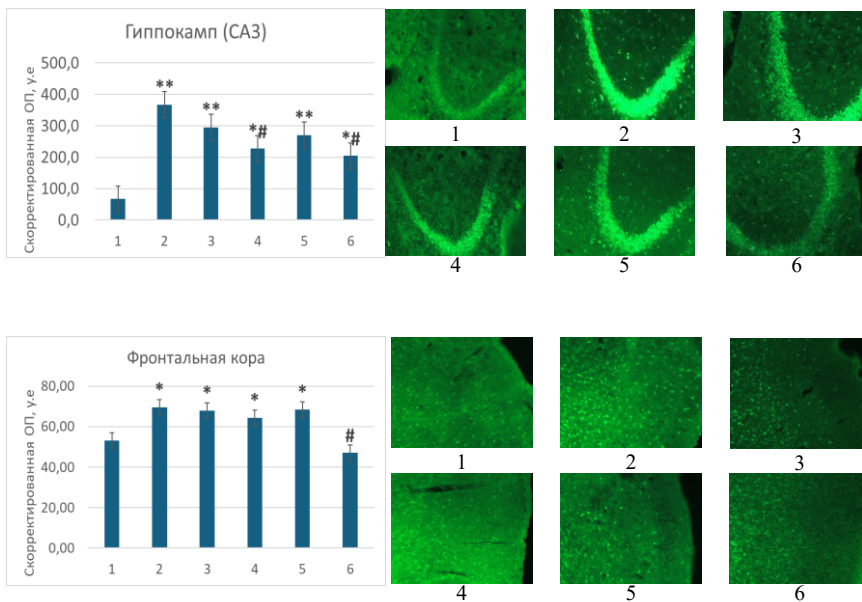
После трансплантации неразделенной суспензии ИКК селезенки в гипоталамусе показано снижение IL-6 и IFN- γ при повышении IL-4; во фронтальной коре - снижение IL-1 β ; в стриатуме - повышение IL-4 (Рис 5А).

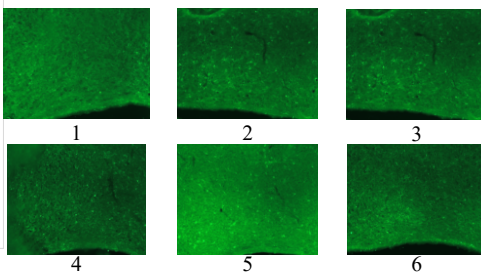
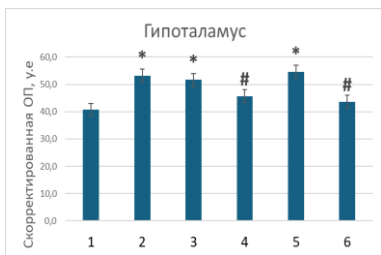
После трансплантации фракции аминазин-модифицированных селезеночных лимфоцитов в гипоталамусе выявлено снижение IL-2, IFN- γ и повышение IL-4; во фронтальной коре – снижение IL-1 β и IL-2; в стриатуме - повышение IL-4 и IL-10 (Рис 5Б).

Следовательно, полученные результаты свидетельствуют о том, что редактирование агрессивного поведения реципиентов происходит на фоне снижения в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга ряда провоспалительных цитокинов, а также в повышении уровней IL-4 и противовоспалительного цитокина IL-10 указывающих на поляризацию активированной микроглии в сторону M2- фенотипа.

Экспрессия маркера активированной микроглии Iba-1 в отдельных структурах головного мозга. При стресс-индуцированной агрессии установлено повышение экспрессии Iba-1 в СА3 зоне гиппокампа, в гипоталамусе и во фронтальной коре и ее значительное снижение в указанных структурах мозга после введения аминазин-модифицированных ИКК селезенки, преимущественно их лимфоцитарной фракции (Рис. 6), что в совокупности с показанным выше снижением уровней в указанных структурах мозга ряда провоспалительных цитокинов и повышением противовоспалительных указывает на снижение нейровоспаления.

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 (данные не приводятся).



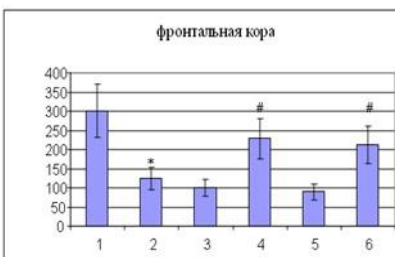
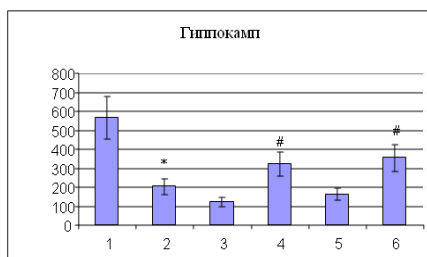


Примечание: 1 – intactные самцы;

2 – агрессивные самцы; 3 – 1-ая контрольная группа агрессивных реципиентов (трансплантация неразделенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина); 4 – 1-ая экспериментальная 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 экспериментальная группа агрессивных реципиентов (трансплантация лимфоцитарной фракции спленоцитов, прекультивированных с аминазином); $n=3-4$ животных в группе $p>0,05$ (критерий Краскела-Уоллиса). На микрофотографиях представлены срезы гиппокампа, иммуногистохимически окрашенные против маркера активации микроглии Iba1. Увеличение – 200-400х.

Рисунок 6 – Влияние трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров на экспрессию Iba-1 в отдельных структурах головного мозга сингенных агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1.

Уровень нейротрофического фактора BDNF в отдельных структурах головного мозга. Нейротрофические факторы, и BDNF в частности, играют значительную роль в развитии, дифференцировке, синаптогенезе и выживании нейронов головного мозга, а также в процессах их адаптации к внешним воздействиям. После трансплантации прекультивированных с аминазином сингенных спленоцитов (как неразделенной суспензии клеток, так и их лимфоцитарной фракции) у агрессивных реципиентов выявлено повышение уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре (Рис. 7), что свидетельствует о повышении уровня пластичности мозга.



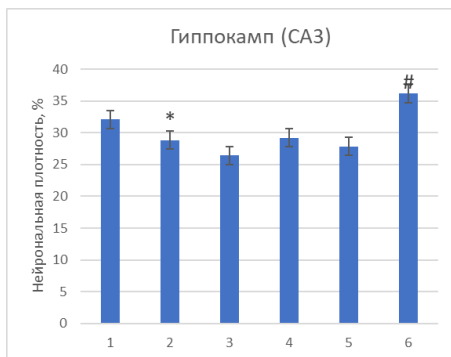
Примечания: обозначение групп соответствует примечанию к Рис.6; $p<0,05$ в обеих структурах (критерий Краскела-Уоллиса); * - $p<0,05$ между intactными и агрессивными самцами; # - $p<0,05$ между соответствующими показателями в контрольных и опытных образцах (У критерий Манна-Уитни).

Рисунок 7–Уровень BDNF (пг/мг ткани) в гиппокампе и фронтальной коре головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных спленоцитов сингенных агрессивных доноров.

Плотность пирамидных нейронов в отдельных структурах головного мозга. Результаты анализа нейрональной плотности в зонах CA1, CA3 гиппокампа и во фронтальной коре после трансплантации аминазин-модифицированных клеток неразделенной суспензии спленоцитов и их лим-

фоцитарной фракции свидетельствуют о том, что у агрессивных реципиентов регистрируется повышение сниженной при агрессии плотности пирамидных нейронов в зоне СА3 гиппокампа до уровня таковой у интактных животных только после введения модифицированных аминазином лимфоцитов селезенки (Рис. 8). Данный эффект может быть следствием стимуляции нейрогенеза или уменьшением клеточной гибели.

Относительная плотность нейронов (%) в головном мозге мышей

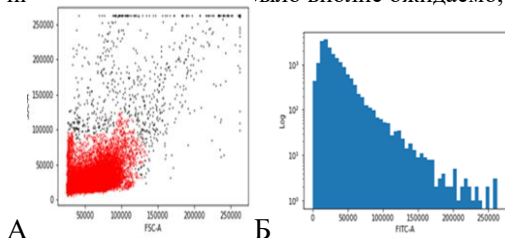


Примечание: обозначение групп соответствует примечанию к Рис.6. Данные представлены в виде процентного соотношения площади, занятой Ниссель-позитивными клетками в случайно выбранном участке зоны интереса, к площади всего участка (Me; IQR); n = 4-5; * - p<0,05 по сравнению с интактными самцами; # - p<0,05 по сравнению с агрессивными самцами (U критерий Манна-Уитни).

Рисунок 8 - Плотность пирамидных нейронов (%) в СА3 зоне гиппокампа сингенных агрессивных реципиентов (СВА x C57Bl/6)F1 после трансплантации аминазин-модифицированных лимфоцитов селезенки агрессивных доноров

Существенных изменений нейрональной плотности после трансплантации неразделенной суспензии спленоцитов не выявлено. Полученные результаты, отражая эффективность нейрогенеза, подтверждают существенную роль аминазин-модифицированных лимфоцитов селезенки в механизмах нейропластичности.

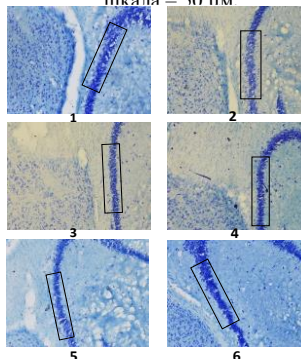
Визуализация системно введенных аминазин-модифицированных спленоцитов агрессивных доноров в паренхиме селезенки и головного мозга сингенных агрессивных реципиентов. Прекультивированные с аминазином и меченные витальным красителем CFSE ИКК селезенки агрессивных доноров были зарегистрированы в паренхиме селезенки сингенных агрессивных реципиентов (Рис. 9)), что было вполне ожидаемо, учитывая эффект хоуминга.



А

Б

Микрофотографии срезов, окрашенные по Нисслю. Увеличение - 100х, шкала - 50 мкм



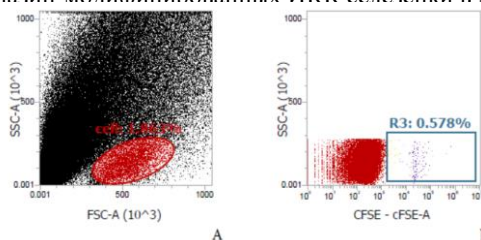
Примечания:

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

Указанные клетки были визуализированы также и в паренхиме головного мозга реципиентов; при этом обращает на себя внимание тот факт, что они характеризовались гетерогенностью по параметру светорассеяния и интенсивности свечения CFSE (Рис. 10, Цитограмма Б), что, по-видимому, отражает их различия в функциональном/пролиферативном статусе, и может свидетельствовать о сохранной функциональной активности системно введенных аминазин-молифипированных ИКК селезенки в мозге реципиентов.



Примечания:

А – диаграмма фронтально-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 10 – Цитограмма лимфоцитарной фракции клеток головного мозга агрессивных реципиентов (CBA x C57BL/6)F1 после внутривенного введения меченных CFSE сингенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином.

Полученные данные не исключают возможности того, что продемонстрированные выше иммуно- и нейромодулирующие эффекты указанных клеток могут быть, в числе относительно независимых механизмов, и результатом их прямого контакта с клетками селезенки и головного мозга реципиента.

Заключение

Стресс-индуцированная агрессия характеризуется нарушением функционирования и взаиморегуляции иммунной, гемопоэтической и нервной систем [Idova et al, 2018; Alperina et al., 2019 - 2023; Wu, Zhang 2023; Takahashi et al., 2018 - 2024; Lv et al., 2024; Hartmann et al., 2024]. Ведущими звеньями патогенетического механизма агрессии являются гиперактивность иммунной реакции антителообразования, повышение провоспалительной активности периферических ИКК с нарушением продукции и взаиморегуляции цитокинов, равно как и развитие обусловленного активацией микроглии М1-фенотипа нейровоспаления с изменением нейрохимической установки мозга и снижением уровня его пластичности. В результате проведенных исследований установлено, что клетки селезенки, выделенные у агрессивных мышей и обработанные *in vitro* аминазином, изменяют свои функциональные свойства и после внутривенного введения сингенным агрессивным реципиентам оказывают иммуно- и гемопоэз корригирующее, равно как и выраженное позитивное психонейромодулирующее влияние, выражающееся в редактировании агрессивного фенотипа сингенных реципиентов, путем воздействия на патогенетические механизмы стресс-индуцированной агрессии, что проявляется:

- в редактировании агрессивного поведения (снижении агрессивной мотивации, уровня агрессивности, эмоциональной реактивности и стимуляции исследовательской активности);
- в коррекции функциональной активности иммунной системы (снижение повышенных в состоянии агрессивности антителообразования в селезенке при системном иммунном ответе и митоген-стимулированной пролиферативной активности спленоцитов на фоне подавления их провоспалительной ак-

тивности, что приводит к нормализации баланса Th1/Th2 цитокинов в культуре ИКК селезенки);

- в коррекции функциональной активности системы гемопоэза (нормализации в костном мозге КОЕ-ГМ направления дифференцировки гемопоэтической стволовой клетки и клеточного состава моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови);

- в снижении нейровоспаления (снижении экспрессии маркера активированной микроглии Iba-1 и изменении содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга (гиппокампе, гипоталамусе, фронтальной коре, стриатуме) в сторону снижения ряда провоспалительных цитокинов и повышения противовоспалительного цитокина IL-10, а также IL-4, индуцирующего поляризацию активированной микроглии в противовоспалительный M2 -фенотип;

- в повышении уровня пластичности мозга (повышение нейрональной плотности в СА3 зоне гиппокампе и уровня BDNF в гиппокампе и фронтальной коре).

Известно, что при стресс-индуцированной агрессии провоспалительные цитокины, продуцируемые как периферическими ИКК, так и клетками ЦНС, изменяют нейрохимическую установку мозга, снижают BDNF и посредством связывания с TrkB рецепторами негативно влияют на нейропластичность. Противоположные по направленности изменения уровней 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 агрессивного поведения. Принимая во внимание факт того, что иммуно-и психонейромодулирующие эффекты трансплантации лимфоцитарной фракции спленоцитов были либо сопоставимы, либо превышали таковые после введения неразделенной суспензии клеток селезенки, можно обоснованно полагать, что именно лимфоциты в составе спленоцитов играют ведущую роль в механизмах редактирования агрессивного фенотипа, как посредством продуцируемых ими цитокинов, так и, возможно, путем непосредственного контакта с клетками иммунной системы и ЦНС. Полученные результаты могут служить экспериментальным обоснованием перспективности применения клеточных технологий с использованием аминазин-модифицированных ИКК в терапии стресс-индуцированной агрессии.

Выводы

1. Спленоциты агрессивных самцов (CBAxCS57BL/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-γ, стимулированной продукции IL-6 и TNF-α 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 (CBAxCS57BL/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-α, IFN-γ при повышении продукции IL-4, что свидетельствует об иммунокорректирующем влиянии введенных клеток.

3. Формирование агрессивной стратегии поведения у самцов (СВА×С57В1/6)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 (СВА×С57В1/6)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-модифицированной неразделенной суспензии спленоцитов или их лимфоцитарной фракции у сингенных агрессивных реципиентов (СВА×С57В1/6)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 (СВА×С57В1/6)F1 выявлено изменение содержания в структурах головного мозга ряда цитокинов: в гиппокампе: - снижение провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ; и повышение противовоспалительного цитокина IL-10; во фронтальной коре - снижение IL-1β, IL-2; в гипоталамусе - снижение IL-2, IL-6, IFN-γ и повышение IL-4; в стриатуме – повышение IL-4, IL-10; 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 (СВА×С57В1/6)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 аминазином иммунокомпетентные клетки селезенки агрессивных самцов (СВА×С57В1/6)F1 после введения сингенным агрессивным реципиентам оказывают выраженный позитивный психонейроиммуномодулирующий эффект путем воздействия на основные патогенетические механизмы агрессии.

Список основных научных работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК при Минобрнауки России:

1. **Серенко Е. В.,** Князева М. А. Психофизиологические показатели у мышей-реципиентов после трансплантации модулированных иммунных клеток // **Российский иммунологический журнал**, 2019. -Т. 13 (22). -№ 3. – С. 1263 – 1267. DOI: 10.31857/S102872210007267-8
2. Князева М.А., **Серенко Е.В.,** Карпович Г.С. Коррекция поведения экспериментальных животных модулированными in vitro иммунными клетками // **Медицинский академический журнал**, 2019. - Т. 19(5). - С. 149 – 151.
3. 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.- Т. 23(4). - С.693-698. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-ABC-2263>
4. **Серенко Е.В.,** Гольдина И.А., Маркова Е.В. Иммуномодулирующие свойства спленоцитов, обработанных хлорпромазином, при экспериментальной агрессии // **Российский иммунологический журнал**. – 2024. – Т. 27. – №. 3. – С. 457-462. – DOI 10.46235/1028-7221-16704-IPO.

5. **Серенко Е. В.**, Маркова Е. В. Влияние трансплантации модулированных ex vivo ами-назином иммунокомпетентных клеток на паттерны поведения и центральный уровень цитокинов у сингенных агрессивных реципиентов //Патогенез. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 125-126. – DOI 10.25557/2310-0435.2022.03.125-126.
6. Маркова Е. В., **Серенко Е. В.** Коррекция паттернов агрессивного поведения модули-рованными ex vivo иммунокомпетентными клетками: экспериментальное исследование //Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2022. – № 3(116). – С. 5-13. – DOI 10.26617/1810-3111-2022-3(116)-5-13.
7. Маркова Е. В., **Серенко Е. В.** Цитокин-опосредованные механизмы коррекции агрессивного поведения модулированными in vitro иммунокомпетентными клетками //Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2023. – № 1(118). – С. 32-40. – DOI 10.26617/1810-3111-2023-1(118)-32-40.
8. Маркова Е. В., **Серенко, Е. В.**, Топоркова, Л. Б., Княжева, М. А., Савкин, И. В., Гой-ман, Е. В., Орловская, И. А. Влияние модулированных ex vivo аминазином иммуноком-петентных клеток на гемопоэз при агрессии // Сибирский вестник психиатрии и нарко-логии. – С. 12. DOI 10.26617/1810-3111-2023-3(120)-12-20.

Иные публикации:

1. **Серенко Е. В.**, Маркова Е. В. Редактирование агрессивного поведения модулирован-ными вне организма иммунокомпетентными клетками //Медицина Кыргызстана. – 2022. – № 1. – С. 75-79.
2. **Серенко Е. В.**, Княжева М. А. Изменение уровня цитокинов в лизатах клеток голов-ного мозга у экспериментальных животных после трансплантации клеток селезенки, обработанных аминазином /Проблемы и перспективы развития экспериментальной науки: сборник статей Международной научно-практической конференции: в 5 ч., Тю-мень, 26 декабря 2018 года. Том Часть 5. – Тюмень: Общество с ограниченной ответ-ственностью "ОМЕГА САЙНС", 2018. – С. 153-156.
3. **Serenko E. V.**, Markova E. V. Correction of the aggressive behavior by immune cells mod-ulated ex vivo by psychoactive drug /Bioinformatics of Genome Regulation and Struc-ture/Systems Biology (BGRS/SB-2022): Abstracts the Thirteenth International Multiconfer-ence, Novosibirsk, 2022. – P. 701. – DOI 10.18699/SBB-2022-405.
4. **Серенко Е.В.**, Княжева М.А. Коррекция агрессивноподобного поведения модулиро-ванными in vitro иммунокомпетентными клетками. Актуальные вопросы фундамен-тальной и клинической медицины: сборник материалов конгресса молодых ученых, 19–20 ноября 2020 г. [Электронный ресурс] / под ред. В.А. Степанова, Е.Л. Чойнзонова, С.В. Попова, Н.А. Бохана, В.В. Жданова; Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2020. – С. 431 – 434.
5. Markova E., **Serenko E.**, Knyazheva M. Aggressive phenotype editing by modulated im-mune cells //European Psychiatry. – 2022. – Vol. 65, No. S1. – P. 95-96. – DOI 10.1192/j.eurpsy.2022.278.
6. Markova E., **Serenko, E.**, Knyazheva, M., Akopyan, A., Tikhonova, M., & Amstislavskaya, T. Central effects of peripherally administrated immune cells modulated by a psychoactive substance in aggression //European Psychiatry. – 2024. – Т. 67. – №. S1. – P. S683-S683. Doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.1421
7. Маркова Е.В., **Серенко Е.В.**, Княжева М.А. Центральные эффекты модифицирован-ных нейролептиков иммунокомпетентных клеток в модели стресс-индуцированной агрессии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2025.-Т.24(6S). - С.51 – 52.

Список сокращений

АОК – антителообразующие клетки
 ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа
 ИКК – иммунокомпетентные клетки
 ИФА (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) – иммуноферментный анализ
 КОЕ-ГМ – колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарная (макрофагальная)
 ЦНС – центральная нервная система
 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга
 Iba-1 – ionized calcium-binding adapter molecule 1
 IFN-γ (interferon gamma) – интерферон гамма
 IL (interleukin) – интерлейкин
 Th (T helper cells) – Т-хелперы
 TNF-α (tumor necrosis factor-α) – фактор некроза опухоли-α