

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.097:615.015.4:616.89-008.444.9-028.77

Для цитирования: Маркова Е.В., Серенко Е.В. Коррекция паттернов агрессивного поведения модулированными *ex vivo* иммунокомпетентными клетками: экспериментальное исследование. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022. № 3 (116). С. 5-13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-5-13)

Коррекция паттернов агрессивного поведения модулированными *ex vivo* иммунокомпетентными клетками: экспериментальное исследование

Маркова Е.В., Серенко Е.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
Россия, 630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Агрессия и агрессивное поведение является серьезной медико-биологической проблемой, в том числе связанной с высокой распространенностью среди больных психиатрического профиля и отсутствием избирательных корректирующих средств. Изучение патогенетических механизмов агрессии и поиск подходов к терапии в рамках нейроиммунного взаимодействия в настоящее время является чрезвычайно перспективным направлением. Существенная роль иммунокомпетентных клеток и их биологически активных продуктов в патогенезе агрессии, одностороннее влияние большинства психоактивных веществ на клетки ЦНС и иммунной системы позволяют рассматривать иммунокомпетентные клетки в качестве модельных объектов для воздействия на межсистемную функциональную взаимосвязь с целью коррекции агрессивного поведения. **Цель:** исследование влияния иммунокомпетентных клеток, модулированных *ex vivo* психоактивным веществом, на паттерны поведения агрессивных животных. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 4-месячных мышах-самцах (CBAxH57BL/6)F1. **Результаты и обсуждение.** Показано, что обработка *in vitro* аминазином спленоцитов агрессивных мышей изменяет функциональную активность клеток, что выражается в снижении пролиферативной активности и продукции цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ . Трансплантацией модулированных *ex vivo* аминазином иммунокомпетентных клеток агрессивных доноров достигается редактирование паттернов агрессивного поведения сингенных агрессивных реципиентов, о чем свидетельствует снижение агрессивной мотивации, уровней агрессивности, тревожности и локомоторной активности. Представленные результаты показывают перспективность применения клеточных технологий для коррекции агрессивного поведения.

Ключевые слова: паттерны агрессивного поведения, психоактивное вещество, модулированные иммунокомпетентные клетки, пролиферативная активность, цитокины.

ВВЕДЕНИЕ

Современное развитие нейронаук вплотную подошло к представлению о зависимости биопсихосоциального поведения индивидуума и его психофизиологических характеристик от непосредственного взаимодействия иммунологической и психологической реактивности организма, оцениваемых с позиций психофизиологической целостности высокоорганизованных систем. На сегодняшний день уже не остается сомнений в том, что основные гомеостатические системы организма – нервная и иммунная – тесно взаимодействуют в процессе своего функционирования на всех этапах онтогенеза. Установлены основные каналы и механизмы указанной интеграции, определена роль конкретных мессенджеров, обеспечивающих

психонейроиммунное взаимодействие [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования свидетельствуют о существовании тесной связи иммунологической реактивности человека и животных с особенностями их поведения. Кроме того, продолжается активное исследование роли нарушений нейроиммунного взаимодействия в развитии поведенческих расстройств, которое оказывает негативное влияние на ход заболевания, утяжеляя клиническую картину и снижая эффективность терапии [1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10]. Аффективное состояние агрессии является серьезной медико-биологической проблемой, обусловленной высоким процентом больных и отсутствием избирательных корректирующих средств.

Наиболее часто повышение агрессивности встречается у больных депрессивными расстройствами, шизофренией, реактивными психозами и расстройствами адаптации, которые, как известно, характеризуются иммунологической дисфункцией, включая изменение функционального фенотипа иммунокомпетентных клеток (ИКК) [1, 4, 7, 8, 9, 10]. Актуальность проблемы определяется возрастающими отрицательными параметрами среды обитания: во всем мире возрастает значимость негативных последствий влияния стрессогенных факторов (стихийные бедствия, техногенные катастрофы и военные столкновения, в которые вовлекается все большее количество пострадавших). Воздействие психогений может приводить к срыву социально-биологических механизмов адаптации организма и, как следствие, к формированию нарушений в психоэмоциональной сфере, проявляющихся, в частности, в виде различных поведенческих расстройств, включая агрессию. В связи с чем коррекция поведенческих расстройств, а именно агрессивного поведения, является важной медицинской и социальной проблемой. Психоактивные препараты, применяемые с этой целью, достаточно эффективны, их действие в том числе проявляется в достижении седативного эффекта. Однако они обладают рядом негативных побочных эффектов, такие как возникновение привыкания, зависимости, эндокринные нарушения, а также возможность индуцирования поздних психозов (психозов дофаминовой сверхчувствительности), возникающих при длительном приеме указанных препаратов, что утяжеляет течение основного расстройства и ограничивает возможности их длительного использования. Помимо того, повышается количество пациентов, резистентных к стандартной терапии.

Одним из способов решения этой проблемы является разработка новых методов лечения, основанных на иммунологических подходах. Однонаправленное влияние большинства психоактивных препаратов на клетки ЦНС и иммунной системы позволяет рассматривать ИКК в качестве модельных объектов для воздействия на межсистемную функциональную взаимосвязь для коррекции поведенческих расстройств.

В лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ впервые была установлена возможность и определены основные механизмы направленного формирования/изменения паттернов поведения экспериментальных животных трансплантацией ИКК с определенными функциональными характеристиками [5, 11, 12, 13, 14, 15], а также представлены возможность и механизмы коррекции депрессивно-подобного поведения путем трансплантации модулированных кофеином ИКК [5, 16].

Способность лимфоцитов после адоптивного переноса модулировать поведение и когнитивные функции, в том числе и путем непосредственного контакта с клетками ЦНС, впоследствии обсуждалась и другими исследователями [17, 18], что определяет перспективность данного подхода.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование влияния ИКК, модулированных *ex vivo* психоактивным веществом, на паттерны поведения у агрессивных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на мышах-самцах (СВАхС57BL/6)F1 4-месячного возраста весом 22-25 граммов, полученных из питомника НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ РАН (г. Томск). Животных содержали в условиях лабораторного vivaria в клетках по 10 особей в каждой, на стандартной диете, при нормальном световом режиме. Содержание экспериментальных животных соответствовало правилам, принятым Европейской конвенцией по защите животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), и правилам лабораторной практики (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003 г.).

Учитывая наличие в популяции половозрелых самцов (СВАхС57BL/6)F1 особей с активным и пассивным типами поведения, со свойственными им определенными структурными и функциональными характеристиками нервной и иммунной систем и различными психофизиологическими реакциями на стрессовые воздействия [5, 19, 20], для формирования однородных экспериментальных групп всем мышам был предварительно проведен тест Открытое поле. В эксперимент были включены только животные с активным типом поведения, которое формировалось в результате многократного опыта побед в ежедневных межсамцовых конфронтациях с подчиненным партнером (модель хронического социального конфликта) [21]. Анализ поведения агрессивных самцов в условиях модели сенсорного контакта показал, что в целом состояние, формируемое у самцов под влиянием повторного опыта агрессии, удовлетворяет формальным критериям, которые приводятся в литературе для обозначения обученной агрессии у людей. Выявляется сходство механизмов нейрохимии и фармакологии агрессии у людей и животных, сходство стимулов и условий, вызывающих формирование обученной агрессии, сходство эмоциональных состояний, что обуславливает релевантность используемой модели [22]. Агрессивные самцы (СВАхС57BL/6)F1 использовались в последующих экспериментах в качестве доноров и реципиентов ИКК.

ИКК агрессивных мышей были выделены в стерильных условиях из суспензии клеток селезенки, обработаны *in vitro* аминазином (15×10^6 клеток/150 мкг препарата) в течение 25 минут с последующим трехкратным отмыванием от аминазина. Концентрация препарата, используемого для обработки ИКК, была определена путем пересчета терапевтической дозы с учетом массы тела и уровня метаболизма животных, а также результатов предварительного тестирования. Жизнеспособность прекультивированных с аминазином клеток оценивалась по включению трипанового синего и составляла 92–95%. Функциональную активность прекультивированных с аминазином спленоцитов оценивали по спонтанному и индуцированному митогенами конканавалином А (КонА, Pharmacia) и ЛПС *E. coli* 0111:B4 (Sigma) в субоптимальных концентрациях пролиферативному ответу общепринятым методом по включению в нуклеотидные фракции клеток радиоактивной метки (НЗ-тимидин), как было описано ранее [14, 20], а также по продукции клетками цитокинов путем определения их количественного содержания в образцах культуральных супернатантов методом ИФА (ELISA) с использованием специфических тест-систем для определения ИФН- γ , ИЛ-6 (eBioscience (Bender-MedSystems, Austria) и для определения ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α (R&D Systems Inc, USA) в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

Прекультивированные с аминазином ИКК агрессивных доноров вводили сингенным агрессивным реципиентам в ретроорбитальный синус (15×10^6 клеток в 0,3 мл физиологического раствора на животное). В контрольной группе агрессивных мышей-реципиентов подготовка и трансплантация ИКК были проведены в аналогичных

условиях, за исключением того, что прекультивирование спленоцитов проводилось без аминазина.

Поведенческое фенотипирование мышей-реципиентов опытной и контрольной групп включало исследование агрессивного поведения (тест Агонистическое взаимодействие), уровня агрессивной мотивации (тест Перегородка), ориентировочно-исследовательского поведения (тест Открытое поле), уровня тревожности (тест Приподнятый крестообразный лабиринт). Исследование с использованием поведенческого тестирования проводилось в интервале с 10 до 15 часов. Поведение мышей-реципиентов опытной и контрольной групп исследовали в последовательном режиме (допускалось выполнение одного теста в день). В периоды между тестированием мышей содержали в индивидуальных клетках для исключения агонистических взаимодействий. Поведение животных регистрировали с помощью боковой и верхней цифровых камер видеонаблюдения, а обработку и анализ видеозаписей проводили с помощью программного обеспечения EthoVision XT (Noldus, Netherlands). Арены тестовых установок очищали 20% раствором этанола и тщательно высушивали перед каждым сеансом тестирования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением парного U-критерия Манна-Уитни (компьютерная программа STATISTICA 10.0 for Windows, StatSoft, USA). Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показано, что после обработки *in vitro* аминазином спленоциты агрессивных мышей характеризуются сниженной митоген-индуцированной пролиферативной активностью (рис. 1).

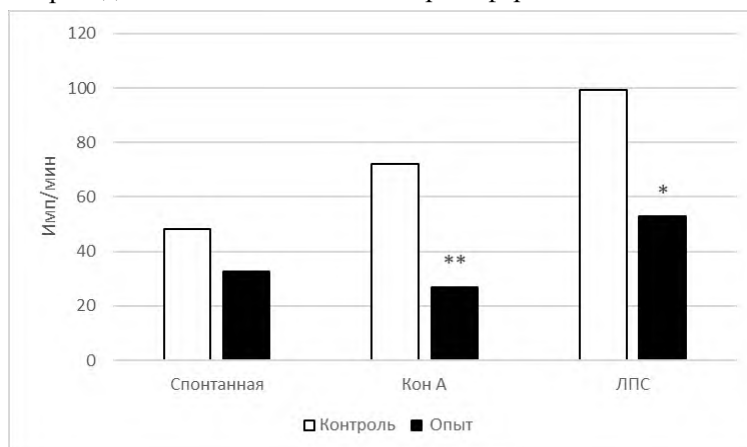
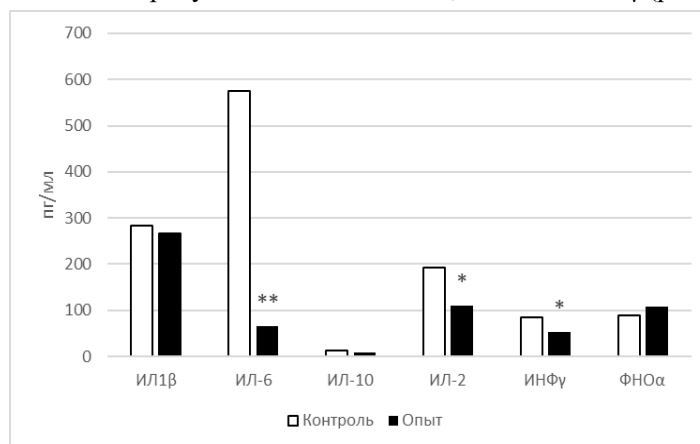


Рисунок 1. Проллиферативная активность (имп/мин) обработанных *in vitro* аминазином спленоцитов агрессивных мышей (CBAx C57BL/6)F1

Примечание. Контроль – спленоциты, прекультивированные без аминазина; опыт – спленоциты, прекультивированные с аминазином. 1 – спонтанная пролиферативная активность; 2 – КонА-индуцированная пролиферативная активность; 3 – ЛПС – стимулированная пролиферативная активность; различия между контрольной и опытной группами клеток: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Цитокины, являясь не только иммунорегуляторами, но и нейромодуляторами, а также обладая выраженными психо- и нейротропными свойствами, вовлекаются в механизмы формирования агрессивного поведения, индуцированного социальным стрессом [23, 24, 25]. Продemonстрировано, что агрессивные мыши характеризуются более высоким, чем у особей без социальных confrontаций, уровнем спонтанной продукции клет-

ками селезенки цитокинов ИНФ- γ , ИЛ-2 и ИЛ-10, стимулированной митогенами продукции ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 при сниженной продукции ФНО- α [23]. По результатам данного исследования установлено, что прекультивированные с аминазином спленоциты агрессивных мышей (CBAx57BL/6)F1 отличаются сниженной митоген-стимулированной продукцией цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИНФ- γ (рис. 2).



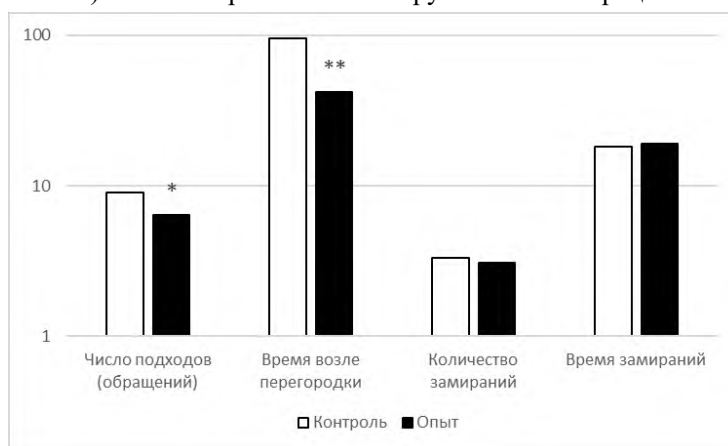
Р и с у н о к 2. Продукция цитокинов (пг/мл) спленоцитами агрессивных мышей (CBAx57BL/6)F1 после обработки клеток *in vitro* аминазином

Примечание. Контроль – спленоциты, прекультивированные без аминазина; опыт – спленоциты, прекультивированные с аминазином. Различия между контрольной и опытной группами клеток: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Следовательно, прекультивирование с аминазином спленоцитов агрессивных мышей вызывает модуляцию функциональной активности указанных клеток, что проявляется в снижении стимулированной митогенами пролиферативной активности и продукции ряда цитокинов.

При оценке паттернов поведения агрессивных реципиентов (CBAx57BL/6)F1 после трансплан-

тации сингенных спленоцитов, *ex vivo* модулированных аминазином, при проведении теста Перегородка выявлено уменьшение уровня агрессивной мотивации, о чем свидетельствует снижение количества подходов к перегородке ($p < 0,05$) и времени, проведенного рядом с перегородкой в клетке ($p < 0,01$), по сравнению с контрольной группой мышей-реципиентов (рис. 3).



Р и с у н о к 3. Агрессивная мотивация сингенных реципиентов (CBAx57BL/6)F1 после трансплантации спленоцитов, обработанных *in vitro* аминазином

Примечание. Контроль – агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина; опыт – агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином ($n=13-14$ в каждой группе). Различия между контрольной и опытной группами реципиентов: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Анализ результатов, полученных при выполнении теста Агонистические взаимодействия, выявил у большинства агрессивных мышей-реципиентов после трансплантации модулированных аминазином ИКК снижение уровня агрессии по сравнению с таковым в контрольной группе. Это подтверждается уменьшением

общего времени ($p<0,05$) и числа атак ($p<0,05$) с увеличением латентного периода до первой атаки ($p<0,01$), снижением числа угроз ($p<0,01$) при более длительном латентном времени враждебного поведения ($p<0,01$), повышением времени обнюхиваний ($p<0,05$) и уменьшением количество вращений ($p<0,05$) (рис. 4).

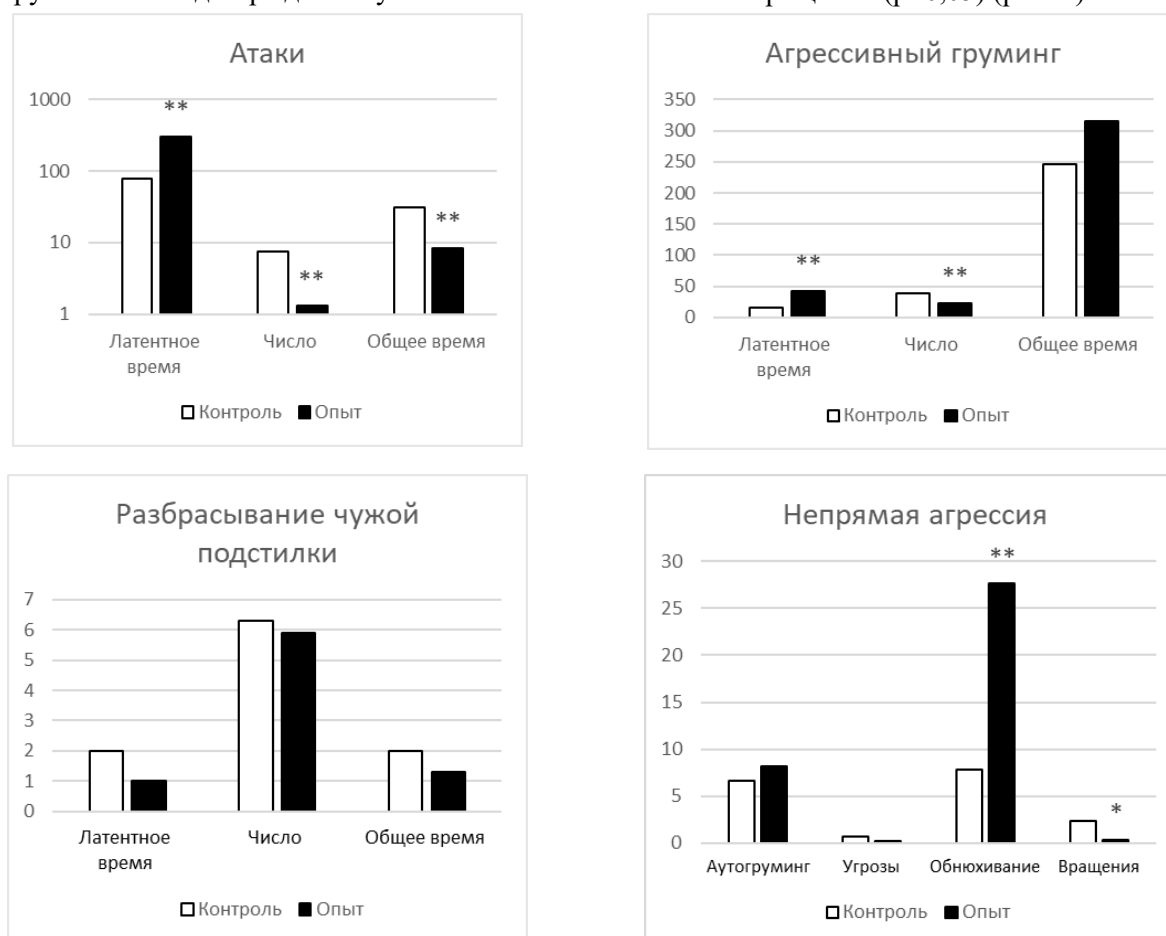


Рисунок 4. Уровень агрессивности сингенных реципиентов (СВАхС57Bl/6)F1 после трансплантации спленоцитов, обработанных *in vitro* аминазином

Примечание. Контроль – агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, прекультивированных без аминазина; опыт – агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, прекультивированных с аминазином ($n=13-14$ в каждой группе). Различия между контрольной и опытной группами реципиентов: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ (критерий Манна-Уитни).

Вместе с тем у агрессивных мышей-реципиентов обнаружено снижение еще двух показателей: тревожности – при проведении теста Приподнятый крестообразный лабиринт и эмоциональной реактивности – при выполнении теста Открытое поле, зарегистрированное по количеству фекальных болюсов ($4,38\pm1,37$ и $2,72\pm1,56$ в контрольной и опытной группах соответственно, $p<0,05$), что косвенно свидетельствует об анксиолитическом эффекте введенных ИКК.

Одновременно с этим зарегистрировано изменение параметров ориентировочно-исследовательского поведения агрессивных мышей-реципиентов, что подтверждается снижением

двух параметров активности: моторного компонента поведения (показатели горизонтальной двигательной активности); исследовательского компонента поведения (показатели вертикальной двигательной активности в тесте Открытое поле) на фоне снижения нейровоспаления. Эти результаты совпадают с ранее представленными доказательствами об изменении содержания ряда цитокинов в патогенетически значимых для агрессии структурах головного мозга, таких как гипоталамус, гиппокамп, стриатум и фронтальная кора, в сторону снижения провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ и повышения противовоспалительного ИЛ-4 [26].

Участие цитокинов в механизмах регуляции агрессии показано на модели формирования агрессивного поведения в виде корреляционной взаимосвязи с изменениями продукции цитокинов периферическими ИКК и цитокинового профиля в вышеуказанных структурах мозга, где при формировании агрессивного фенотипа установлено повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 [24]. Противоположные изменения уровней цитокинов в головном мозге, наблюдаемые при формировании агрессивного поведения и его коррекции модулированными аминазином спленocyтocyтами, свидетельствуют о цитокин-опосредованном механизме редактирования поведенческого фенотипа агрессивных реципиентов после трансплантации модулированных *ex vivo* ИКК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что обработка *in vitro* аминазином спленocyтocyтов агрессивных мышей изменяет функциональную активность клеток, что выражается в снижении стимулированной пролиферативной активности и продукции цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6 и ИНФ- γ . Трансплантацией модулированных *ex vivo* аминазином спленocyтocyтов агрессивных мышей-доноров достигается редактирование паттернов агрессивных форм поведения сингенных реципиентов, о чем свидетельствует снижение агрессивной мотивации, уровней агрессивности, тревожности и локомоторной активности. Представленные результаты показывают перспективность применения клеточных технологий для коррекции агрессивного поведения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией совместной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование было проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА (протокол заседания этического комитета НИИФКИ от 13.04.2022 г.).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы статьи выражают благодарность д-ру биол. наук Т.Г. Амстиславской (НИИФМ) за помощь при проведении поведенческого фенотипирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ader R. Psychoneuroimmunology. University of Chicago Press; 2007. V. 1. 1269 p.
2. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev.* 2018 Jan 1;98(1):477-504. doi: 10.1152/physrev.00039.2016. PMID: 29351513; PMCID: PMC5866360.
3. Девоино Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. Психонейроиммуномодуляция: поведение и иммунитет. Роль «нейромедиаторной установки мозга». Новосибирск: Наука, 2009. 168 с. Devoino LV, Idova GV, Alperina EL. Psychoneuroimmunomodulation: behavior and immunity. The role of the "neurotransmitter installation of the brain". Novosibirsk: Nauka, 2009:168 (in Russian).
4. Крыжановский Г.Н., Асмаев И.Г., Магаев С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга, 2010. 288 с. Kryzhanovsky GN, Asmaev IG, Magaev SV, Morozov SG. Neuroimmunoendocrine interactions in health and disease. Moscow: Medical Book, 2010:288 (in Russian).
5. Маркова Е.В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск: Изд-во «Научно-инновационный центр», 2021. 184 с. Markova EV. Immunocompetent cells and regulation of behavioral responses in normal and pathological conditions. Krasnoyarsk: Publishing House "Scientific and Innovation Center", 2021:184. doi: 10.12731/978-5-907208-67-4 (in Russian).
6. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Корнетов Н.А., Киселев Я.Ю., Прокументов А.Л. Возможные механизмы иммунного влияния сертралина в динамике терапии депрессивных расстройств. Российский психиатрический журнал. 1999. № 5. С. 35-39. Vetlugina TP, Ivanova SA, Kornetov NA, Kiselev YaYu, Prozumentov AL. Possible mechanisms of the immune effect of sertraline in the dynamics of therapy for depressive disorders. *Russian Psychiatric Journal.* 1999;5:35-39 (in Russian).
7. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Семке В.Я., Рядовая Л.А., Ракитина Н.М., Перчаткина О.Э., Епанчинцева Е.М. Методологические подходы к оценке биологических факторов психической дезадаптации (на примере невротических расстройств): методические рекомендации. Томск, 2006. 33 с. Ivanova SA, Gutkevich EV, Semke VYa, Ryadovaya LA, Rakitina NM, Perchatkina OE, Epanchintseva EM. Methodological approaches to the assessment of biological factors of mental maladjustment (on the example of neurotic disorders): methodological recommendations. Tomsk, 2006: 33 (in Russian).
8. Ветлугина Т.П., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Невидимова Т.И. Основы клинической психонейроиммунологии: учебно-методическое пособие. Ижевск: Типография-издательство «Книгоград», 2014. 80 с. Vetlugina TP, Nikitina VB, Lobacheva OA, Nevidimova TI. *Basics of clinical psychoneuroimmunology: a textbook and methodological guide.* Izhevsk: Publishing House "Knigograd", 2014. 80 p.

- bacheva OA, Nevidimova TI. Fundamentals of clinical psycho-neuroimmunology: teaching aid. Izhevsk: Printing House-Publishing House "KnigoGrad", 2014:80 (in Russian).
9. Альперина Е.Л., Бочаров Е.В., Бочарова О.А., Василенко А.М., Ветлугина Т.П., Вотинцева М.В., Захарова Л.А., Зотова В.В., Зубарева О.Е., Ивашкова Е.В., Идова Г.В., Клименко В.М., Ключник Т.П., Крыжановский Г.Н., Кучеряну В.Г., Ланцова В.Б., Магаева С.В., Морозов С.Г., Невидимова Т.И., Петров А.М., Семке В.Я., Сепп Е.К., Столяров И.Д., Чейдо М.А. Актуальные проблемы нейроиммунопатологии. М. : Изд-во Гениус Медиа, 2012. 423 с. Alperina EL, Bocharov EV, Bocharova OA, Vasilenko AM, Vetlugina TP, Votintseva MV, Zakharova LA, Zotova VV, Zubareva OE, Ivashkova EV, Idova GV, Klimenko VM, Klyushnik TP, Kryzhanovsky GN, Kucheryanu VG, Lantsova VB, Magaeva SV, Morozov SG, Nevidimova TI, Petrov AM, Semke VYA, Sepp EK, Stolyarov ID Chaido MA. Actual problems of neuroimmunopathology. Moscow: Genius Media Publishing House, 2012:423 (in Russian).
 10. Takahashi A, Flanigan ME, McEwen BS, Russo SJ. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front Behav Neurosci.* 2018 Mar 22;12:56. doi: 10.3389/fnbeh. 2018. 00056. PMID: 29623033; PMCID: PMC5874490.
 11. Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Имунокомпетентные клетки и регуляция поведения у животных. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. № 2 (124). С. 6-9. Markova EV, Abramov VV, Kozlov VA. Immunocompetent cells and regulation of behavior in animals. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2007;2(124):6-9 (in Russian).
 12. Markova EV, Abramov VV, Ryabicheva TG, Kozlov VA. Effect of transplantation of splenic lymphoid cells on functional activity of the immune and nervous system in experimental animals. *Bull Exp Biol Med.* 2009 Apr;147(4):453-7. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-009-0517-z. PMID: 19704947.
 13. Markova EV, Abramov VV, Korotkova NA, Kozlov VA. Effect of transplantation of immunocompetent cell on orientation and exploratory behavior and cytokine gene expression in the brain of experimental animals. *Bull Exp Biol Med.* 2006 Sep;142(3):338-40. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-006-0360-4. PMID: 17426843.
 14. Маркова Е.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Регуляция ориентировочно-исследовательского поведения у животных путем трансплантации иммунокомпетентных клеток. Успехи современной биологии. 2009. Т. 129, № 4. С. 348-354. Markova EV, Abramov VV, Kozlov VA. Regulation of orienting-exploratory behavior in animals by transplantation of immunocompetent cells. *Advances in modern biology.* 2009;129(4):348-354 (in Russian).
 15. 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. Markova EV, Knyazheva MA, Kozlov VA. Cellular mechanisms of neuroimmune interactions in the regulation of orienting-exploratory behavior. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2013;1(76):49-52 (in Russian).
 16. Маркова Е.В., Княжева М.А. Имунокомпетентные клетки в качестве потенциального терапевтического агента в лечении депрессии. Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 4. С. 699-704. Markova EV, Knyazheva MA. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression. *Medical Immunology.* 2021;23(4):699-704. doi: 10.15789/1563-0625-ICA-2277.
 17. 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 Behav Immun.* 2014 Jan;35:58-63. doi: 10.1016/j.bbi.2013.08.013. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24012647; PMCID: PMC3858511.
 18. Clark SM, Vaughn CN, Soroka JA, Li X, Tonelli LH. Neonatal adoptive transfer of lymphocytes rescues social behaviour during adolescence in immune-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2018 Apr; 47(8):968-978. doi: 10.1111/ejn.13860. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29430738; PMCID: PMC5902418.
 19. Немец В.В., Виноградова Е.П. Стресс и стратегии поведения. Национальный психологический журнал. 2017. № 2 (26). С. 59-72. Nemets VV, Vinogradova EP. Stress and behavioral strategies. *National Psychological Journal.* 2017;2(26):59-72. doi: 10.11621/npj.2017.0207 (in Russian).
 20. Markova EV, Knyazheva MA, Rumina TV, Kozlov VA. Immune cells functioning features in individuals with aggressive- and depressive-like behaviors. In the *World of Scientific Discoveries, Series B.* 2014;2(2):45-55.
 21. Kudryavtseva NN. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggressive Behavior.* 1991;17(5):285-291. doi:10.1002/1098-2337(1991)17:53.0.CO;2-P.
 22. Кудрявцева Н.Н. Нейробиология агрессии: Мыши и люди. Новосибирск : Изд-во Наука-Центр, 2013. 272 с. Kudryavtseva NN. Neurobiology of aggression: Mice and humans. Novosibirsk: Nauka-Tsentr Publishing House, 2013:272 (in Russian).
 23. Zalcman SS, Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: role of cytokines. *Brain Behav Immun.* 2006 Nov;20(6):507-14. doi: 10.1016/j.bbi. 2006.05.002. Epub 2006 Aug 30. PMID: 16938427.
 24. Idova GV, Markova EV, Gevorgyan MM, Alperina EL, Zhukova EN. Changes in Production of Cytokines by C57Bl/6J Mouse Spleen during Aggression Provoked by Social Stress. *Bull Exp Biol Med.* 2016 Mar;160(5):679-82. doi: 10.1007/s10517-016-3248-y. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27021091.

25. Идова Г.В., Альперина Е.Л., Геворгян М.М., Жукова Е.Н. Психонейроиммунотерапия. агрессия и иммунитет. Патогенез. 2014. Т. 12, № 3. С. 27-32. Idova GV, Alperina EL, Gevorgyan MM, Zhukova EN. Psychoneuroimmunomodulation. aggression and immunity. Pathogenesis. 2014;12(3):27-32 (in Russian).
26. Маркова Е.В., Серенко Е.В., Княжева М.А. Коррекция агрессивного поведения трансплантацией модулированных *in vitro* иммунокомпетентных

клеток. Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 4. С. 693-698. Markova EV, Serenko EV, Knyazheva MA. Aggressive behavior correction by the transplantation of *in vitro* modulated immune cells. Medical Immunology (Russia). 2021;23(4):693-698. doi: 10.15789/1563-0625-ABC-2263.

Поступила в редакцию 24.06.2022

Утверждена к печати 29.08.2022

Маркова Евгения Валерьевна, д.м.н., заведующая лабораторией нейроиммунологии, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии»; главный научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет». Author ID Scopus 35576645100. Author ID РИНЦ 109914. SPIN-код РИНЦ 8439-7310.

Серенко Евгений Владимирович, аспирант лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии».

✉ Маркова Евгения Валерьевна, evgeniya_markova@mail.ru

UDC 616.097:615.015.4:616.89-008.444.9-028.77

For citation: Markova E.V., Serenko E.V. Correction of aggressive behavior patterns by ex vivo modulated immunocompetent cells: an experimental study. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2022; 3 (116): 5-13. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3\(116\)-5-13](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2022-3(116)-5-13)

Correction of aggressive behavior patterns by ex vivo modulated immunocompetent cells: an experimental study

Markova E.V., Serenko E.V.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology" Yadrintsevskaya Street 14, 630099, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Aggression and aggressive behavior is a serious medical and biological problem, including those associated with a high prevalence among psychiatric patients and the lack of selective corrective means. The study of the pathogenetic mechanisms of aggression and the search for approaches to therapy within the framework of neuro-immune interaction is currently an extremely promising direction. The significant role of immunocompetent cells and their biologically active products in the pathogenesis of aggression, the unidirectional effect of most psychoactive substances on the cells of the central nervous system and the immune system allow us to consider immunocompetent cells as model objects for influencing the intersystem functional relationship in order to correct aggressive behavior. **Objective:** to study the effect of immunocompetent cells modulated ex vivo by a psychoactive substance on the behavior patterns of aggressive animals. **Materials and Methods.** The study was performed on 4-month-old male mice (CBAx57BL/6)F1. **Results and Discussion.** It has been shown that in vitro treatment of splenocytes of aggressive mice with aminazine changes the functional activity of cells, which is expressed in a decrease in proliferative activity and production of cytokines IL-2, IL-6, and IFN- γ . Transplantation of immunocompetent cells of aggressive donors modulated ex vivo with aminazine achieves editing of aggressive behavior patterns in syngeneic aggressive recipients, as evidenced by a decrease in aggressive motivation, the level of aggressiveness, anxiety, and locomotor activity. The presented results show the promise of using cellular technologies to correct aggressive behavior.

Keywords: aggressive behavior patterns, psychoactive substance, modulated immunocompetent cells, proliferative activity, cytokines.

Received 24.06.2022

Accepted 29.08.2022

Markova Evgeniya V., MD, Head of the Laboratory of Neuroimmunology, Chief Researcher of Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology"; Chief Researcher, Laboratory of Molecular Pathology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State University", Novosibirsk, Russian Federation. Author ID Scopus 35576645100. Author ID RSCI 109914. SPIN-code RSCI 8439-7310.

Serenko Evgeniy V., post-graduate student of the Laboratory of Neuroimmunology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology", Novosibirsk, Russian Federation.

✉ Markova Evgeniya V., evgeniya_markova@mail.ru