

## ВЛИЯНИЕ МОДУЛИРОВАННЫХ КОФЕИНОМ ИММУННЫХ КЛЕТОК НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2019 г. Е. В. Маркова<sup>1,2\*</sup>, М. А. Княжева<sup>1</sup>, Т. Г. Амстиславская<sup>3</sup>

\*E-mail: evgeniya\_markova@mail.ru

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия

Поступила: 15.02.2019. Принята: 26.02.2019

Нарушение нейроиммунного взаимодействия является существенным звеном в патогенезе поведенческих расстройств. Однонаправленное влияние большинства психоактивных веществ на ЦНС и иммунную систему позволяет рассматривать иммунные клетки в качестве модельных объектов для воздействия на межсистемную функциональную взаимосвязь. Целью настоящей работы было исследование влияния трансплантации иммунных клеток с модулированной *in vitro* кофеином функциональной активностью на поведенческие паттерны депрессивно-подобных животных. Результаты исследования демонстрируют эффект модулированных кофеином иммунных клеток, корригирующий депрессивно-подобное поведение, выражающийся в снижении ангедонии, стимуляции поведения в «открытом поле» и существенном увеличении временных периодов мобильности в тесте принудительного плавания, регистрируемых на фоне изменения содержания ряда цитокинов в головном мозге.

**Ключевые слова:** иммунные клетки, психоактивное вещество, трансплантация, депрессивно-подобное поведение

DOI: 10.31857/S102872210006909-4

Адрес: 630099. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория нейроиммунологии. Маркова Евгения Валерьевна. Тел./факс: +7(383) 222-06-72, 8 903 934 67 86 (моб.).

E-mail: evgeniya\_markova@mail.ru

Авторы:

**Маркова Е. В.**, д.м.н., заведующая лабораторией нейроиммунологии, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия; профессор ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Россия;

**Княжева М. А.**, аспирант третьего года обучения лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «НИИ фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск, Россия;

**Амстиславская Т. Г.**, д.б.н., заведующая лабораторией транслационной биопсихиатрии, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушение нейроиммунного взаимодействия является существенным звеном в патогенезе поведенческих расстройств, оказывая негативное

влияние на их течение, утяжеляя клиническую картину, снижая эффективность терапии; в силу чего актуальным является поиск новых подходов к их лечению. Однонаправленное влияние большинства психоактивных веществ (ПАВ) на ЦНС и иммунную систему позволяет рассматривать иммунные клетки в качестве модельных объектов для воздействия на межсистемную функциональную взаимосвязь. Имеется достаточный массив данных о существенной роли иммунокомпетентных клеток и их биологически активных продуктов в патогенезе депрессии [1, 2], что обуславливает возможность и перспективность иммунотерапии депрессивно-подобного поведения аутологичными иммунными клетками с модулированной ПАВ функциональной активностью. Ранее нами была установлена способность клеток иммунной системы к направленной регуляции параметров ориентировочно-исследовательского поведения [3, 4]; показана возможность и механизмы стимуляции

пассивного поведения животных трансплантацией спленоцитов, с модулированной *in vitro* кофеином функциональной активностью [5].

**Целью** настоящей работы было исследование влияния трансплантации иммунных клеток с модулированной *in vitro* ПАВ функциональной активностью на поведенческие паттерны депрессивно-подобных животных.

## МЕТОДЫ

В качестве доноров и реципиентов использовались мыши (СВА×С57BL/6) F1 (n=120), в возрасте 3-х месяцев, с пассивным типом поведения в «открытом поле», у которых было сформировано депрессивно-подобное поведение методом длительного социального стресса. Иммунные клетки для трансплантации получали в стерильных условиях из суспензии спленоцитов, обрабатывали *in vitro* кофеином, внутривенно вводили сингенным реципиентам, как было описано ранее [5]. В контрольной группе животных подготовка и трансплантация иммунных клеток проводилась в аналогичных условиях эксперимента, за исключением того, что последние культивировались без присутствия кофеина. У реципиентов через 48 часов после трансплантации оценивались параметры поведения в тесте «открытое поле», в тесте принудительного плавания по Порсолту с использованием компьютеризованного оборудования фирмы Noldus International Technology. Для оценки выраженности ангедонии у реципиентов течение 10 дней регистрировалось индивидуальное потребление (слизывание) 1% раствора сахарозы и воды в условиях свободного выбора методом автоматизированного круглосуточного мониторинга с помощью мультифункциональной системы, поведенческого фенотипирования лабораторных животных Intelli Cage (NewBehavior). Содержание цитокинов в структурах головного мозга определялось методом ИФА.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Модуляция под действием ПАВ функциональной активности спленоцитов выражалась в изменении их пролиферативной активности и продукции цитокинов. Трансплантация, модулированных кофеином, иммунных клеток вызывала у сингенных реципиентов с депрессивно-подобным поведением стимуляцию двигательной и исследовательской активности в «открытом поле». В тесте принудительного

плавания, используемого для оценки состояния депрессивности у животных, наблюдалось существенное увеличение временных периодов мобильности и снижение периодов пассивного плавания (дрейф + полная неподвижность) с исчезновением периодов полной неподвижности в воде. У мышей-реципиентов регистрировалось также снижение ангедонии, считающейся главным признаком депрессии в экспериментальных моделях, выявляемое по предпочтению потребления раствора сахарозы (в процентном отношении от общего количества потребляемой жидкости) по сравнению с контрольной группой животных ( $87,8 \pm 2,0$  и  $67,5 \pm 4,8$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Различия по указанному показателю между контрольной и опытной группами реципиентов регистрировались через сутки после клеточной трансплантации и в течение 7-ми дней последующего тестирования. Указанные выше особенности поведения депрессивно-подобных реципиентов регистрировались на фоне изменения содержания ряда регуляторных цитокинов в патогенетически значимых структурах головного мозга, преимущественно в сторону снижения провоспалительных цитокинов: в гиппокампе выявлено снижение ИЛ-6, ИНФγ и повышение ИЛ-10; в гипоталамусе – снижение ИЛ-1β, ИЛ-6, ИНФγ; в префронтальной коре – снижение ИНФγ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные результаты демонстрируют эффект трансплантации иммунных клеток с модулированной *in vitro* психоактивным веществом функциональной активностью, корригирующий депрессивно-подобное поведение у экспериментальных животных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Miller A. H., Maletic V., Raison C. L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. // J. Biological Psychiatry. 2009, 9 (65), 732–741.
2. Idova G. V., Markova E. V., Gevorgyan M. M., Al'perina E. L., Zhanaeva S. Ya. Production by Splenic Cells in C57BL/6J Mice with Depression-Like Behavior Depends on the Duration of Social Stress. Bull. Exp. Biol. Med. 2018, 164 (5), 645–649.
3. Маркова Е. В. Иммунная система и высшая нервная деятельность. Механизмы нейроиммунных взаимодействий в реализации и регуляции поведенческих реакций. Saarbrücken, 2012. [Markova E. V. The immune system and higher nervous activity. Mechanisms of neuroimmune interactions in the

- implementation and regulation of behavioral reactions. Saarbrücken, 2012].
4. *Маркова Е. В., Князева М. А., Козлов В. А.* Клеточные механизмы нейроиммунных взаимодействий в регуляции ориентировочно-исследовательского поведения. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013., 1 (76), 49–52. [*Markova E. V., Knyazheva M. A., Kozlov V. A.* Cellular mechanisms of neuroimmune interactions in the regulation of orienting-exploratory behavior. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2013., 1 (76), 49–52].
  5. *Маркова Е. В., Князева М. А., Шушпанова Т. В., Козлов В. А.* Стимуляция пассивного поведения трансплантацией иммунокомпетентных клеток, экстракорпорально обработанных психоактивным препаратом Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2015, 4 (89), 5–9. [*Markova E. V., Knyazheva M. A., Shushpanova T. V., Kozlov V. A.* Stimulation of passive behavior by transplantation of immunocompetent cells extracorporeally treated with a psychoactive drug. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Addiction*. 2015, 4 (89), 5–9].

## CAFFEINE-MODULATED IMMUNE CELLS EFFECT ON BEHAVIOR PATTERNS IN DEPRESSIVE-LIKE ANIMALS

© 2019 E. V. Markova<sup>1,2\*</sup>, M. A. Knyazheva<sup>1</sup>, T. G. Amstislavskaya<sup>3</sup>

\*E-mail: [evgeniya\\_markova@mail.ru](mailto:evgeniya_markova@mail.ru)

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Pedagogical University», Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

Received: 15.02.2019. Accepted: 26.02.2019

Disruption of neuroimmune interaction is an essential link in the pathogenesis of behavioral disorders. The unidirectional influence of most psychoactive substances on nervous and immune systems makes it possible to consider immune cells as model objects for influencing the intersystem functional relationship. The purpose of this work was to study the effect of the caffeine – modulated immune cells transplantation on the behavioral patterns in depressive-like animals. The results show a corrective depressive-like behavior effect, resulting in a decrease in anhedonia, stimulation of behavior in the open field and a significant increase in the time periods of mobility in the forced swimming test registered against the background of changes in the brain cytokines content.

*Key words:* immune cells, psychoactive substance, transplantation, depressive-like behavior

### Authors:

**Markova E. V.**, ✉ Doctor of Medical Sciences, Head of the Neuroimmunology laboratory, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia; Professor of the «Novosibirsk State Pedagogical University», Novosibirsk, Russia. **E-mail:** [evgeniya\\_markova@mail.ru](mailto:evgeniya_markova@mail.ru);

**Knyazheva M. A.**, Graduate student of the Neuroimmunology laboratory of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia;

**Amstislavskaya T. G.**, Doctor of Biological Sciences, Head of the Translational Biopsychiatry Laboratory, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Scientific Research Institute of the Physiology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia.