

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОДУЛИРОВАННЫХ *EX VIVO*
КОФЕИНОМ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В
МЕХАНИЗМАХ РЕДАКТИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО
ПОВЕДЕНИЯ**

Маркова Е. В. ¹,
Княжева М. А. ¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии».

CENTRAL EFFECTS OF *EX VIVO* CAFFEINE-MODULATED IMMUNE CELLS IN THE MECHANISMS OF EDITING DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR

Markova E. V. ^a,
Knyazheva M. A. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology”.

Резюме

Депрессия является серьезной медико-социальной проблемой в силу большой распространенности, вовлеченности лиц трудоспособного возраста и отсутствия высокоэффективной терапии. Социальные стрессорные факторы способствуют распространенности депрессии. Пандемия COVID-19 и связанные с ней правила социального дистанцирования, военные столкновения, ухудшение экономической ситуации, могут приводить к болезненной «ломке» социально-биологических механизмов адаптации и способствовать увеличению распространенности депрессивных расстройств, которые по прогнозам ВОЗ к 2030 году могут занять второе место в структуре причин нетрудоспособности, что обуславливает интерес к исследованию данной проблемы и поиску новых эффективных подходов к терапии. Патогенез депрессивных состояний до конца не изучен, тем не менее, многочисленные факты указывают на важную роль нарушения процессов нейроиммунного взаимодействия. Снижение когнитивных функций при депрессивных расстройствах, вызвано нейровоспалительными и нейродегенеративными изменениями. Последние преимущественно регистрируются в гиппокампе, многочисленные изменения пластичности которого наблюдались как у пациентов с клинической депрессией, так и при моделировании депрессии на грызунах. Имеется также достаточное количество данных о существенной роли иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими цитокинов при депрессии, в том числе в формировании характерного поведенческого фенотипа. Ранее нами было показано, что иммунокомпетентные клетки селезенки депрессивно-подобных мышей после обработки *ex vivo* кофеином, психоактивным препаратом с широким спектром иммуномодулирующих свойств, изменяют свою функциональную активность и после внутривенного введения сингенным депрессивно-подобным реципиентам оказывают редактирующий депрессивно-подобное поведение эффект. Целью настоящей работы было исследовать центральные эффекты модулированных кофеином иммунокомпетентных клеток селезенки в механизмах редактирования депрессивно-подобного поведения. Установлено, что у депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации сингенных спленоцитов, *ex vivo* модулированных кофеином, отмечается увеличение плотности пирамидных нейронов в CA1 и CA3 зонах гиппокампа, сопровождающееся повышением уровня BDNF в гиппокампе и префронтальной коре на фоне снижения содержания ряда провоспалительных (IL-1 β , IL-6, INF- γ и TNF- α) и повышения уровней противовоспалительных (IL-10 и IL-4) цитокинов в патогенетически значимых для состояния депрессивности структурах головного мозга (гиппокампе, гипоталамусе, префронтальной коре и стриатуме). Обсуждаются механизмы выявленных структурных и функциональных изменений в мозге реципиентов после трансплантации, модулированных кофеином спленоцитов, включая их возможное непосредственное влияние, подтверждением чему служит

визуализация трансплантированных клеток в паренхиме головного мозга депрессивно-подобных реципиентов.

Ключевые слова: депрессивно-подобное состояние, модулированные иммунокомпетентные клетки, структуры головного мозга, пирамидные нейроны, нейротрофический фактор головного мозга, цитокины.

Abstract

Depression is a serious medical and social problem due to its high prevalence, involvement of people of working age and lack of highly effective therapy. Social stressors contribute to the prevalence of depression. The COVID-19 pandemic and the associated rules of social distancing, military clashes, and a deteriorating economic situation can lead to a painful “breakdown” of socio-biological adaptation mechanisms and contribute to an increase in the prevalence of depressive disorders, which, according to WHO forecasts, may take second place in the world by 2030, which leads to interest in studying this problem and finding new effective approaches to therapy. Decreased cognitive function in depressive disorders is caused by neuroinflammatory and neurodegenerative changes. The latter are predominantly recorded in the hippocampus, numerous changes in the plasticity of which have been observed both in patients with clinical depression and in rodent models of depression. There is also a sufficient amount of data on the significant role of immune cells and their cytokines in depression, including in the development of behavioral phenotype. We have previously shown that spleen cells of depressive-like mice after *ex vivo* treatment with caffeine, a psychoactive drug with a wide range of immunomodulatory properties, change their functional activity and, after intravenous administration to syngeneic depressive-like recipients, have editing depressive-like behavior effect. The purpose of this work was to investigate the central effects of caffeine-modulated spleen cells in the mechanisms of editing depressive-like behavior. It was found that in depressive-like recipients after transplantation of syngeneic caffeine-modulated splenocytes, there is an increase in the density of neurons in the CA1 and CA3 zones of the hippocampus, accompanied by BDNF level increase in the hippocampus and prefrontal cortex against the background of a decrease of a number of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, INF- γ and TNF- α) and increased of anti-inflammatory (IL-10 and IL-4) cytokines in brain structures pathogenetically significant for the state of depression. The mechanisms of the identified structural and functional changes in the recipient’s brain after the caffeine-modulated splenocytes transplantation are discussed, including their possible direct influence, confirmed by visualization of transplanted cells in the brain parenchyma of depressed-like recipients.

Keywords: depressive-like state, modulated immune cells, brain structures, pyramidal neurons, brain-derived neurotrophic factor, cytokines.

1 Введение

Большая депрессия – это распространенное, а иногда и смертельное расстройство, обозначенное Всемирной организацией здравоохранения как ведущая причина инвалидности во всем мире (World Health Organization, 2021. Depression. Accessed on April, 4, 2022). Депрессия серьезно влияет на здоровье и качество жизни человека, что не ограничивается чрезмерными негативными эмоциями, ангедонией и когнитивными нарушениями. Современные антидепрессанты, несомненно, являются эффективным лечением примерно в 70% случаев, что является значительным, однако, часть пациентов остаются частично или полностью невосприимчивыми к лечению. И это, скорее всего, не просто объясняется резистентностью к лечению, существует вероятность того, что современные антидепрессанты неэффективно воздействуют на все патофизиологические процессы, ответственные за основные симптомы депрессии, что обуславливает интерес к исследованию данной проблемы и поиску новых эффективных подходов к терапии.

Регуляторные двусторонние взаимодействия между иммунной системой и мозгом привлекают значительное внимание к роли иммунной системы при нервно-психических заболеваниях особенно при депрессии. Установлено, что хронический стресс, вызывающий изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и иммунной системе, тесно связан с развитием депрессивных расстройств, действуя как триггер тревоги и депрессии [4, 5, 6, 14]. Иммунная система играет важную роль в патологических изменениях, возникающих при депрессии. Изменения как клеточных, так и гуморальных иммунных реакций были показаны у пациентов с большой депрессией, начиная со снижения активности естественных киллеров, количества и пролиферативной активности лимфоцитов с последующими признаками повышенной воспалительной активности (повышение уровня, циркулирующие маркеры воспаления). По современным представлениям большая депрессия позиционируется, в частности, как хронический низкоградиентный воспалительный процесс. При моделировании состояния депрессивности на грызунах также показан провоспалительный эффект хронического социального стресса, проявляющийся в повышении продукции ряда провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками; повышении резистентности миелоидных клеток к глюкокортикоидам; усилении миелоидной дифференцировки и мобилизации моноцитов из костного мозга в циркуляцию и их миграцию как на периферию, так и в головной мозг с последующей активацией микроглии и развитием нейровоспаления [3, 6, 9, 14], что раскрывает иммуно-опосредованные механизмы влияния периферических иммунных клеток на поведенческие реакции [4, 5]. Снижение когнитивных функций при депрессивных расстройствах, вызвано как нейровоспалительными, так и нейродегенеративными изменениями в головном мозге. Провоспалительные цитокины и медиаторы воспаления, такие как оксид азота, активируют глутаматергическую систему мозга, окислительный стресс и индукцию

45 апоптоза в нейронах, астроцитах и олигодендроцитах. Нейродегенеративные
46 изменения наблюдаются в префронтальной коре и, преимущественно, в
47 гиппокампе, структуре мозга, играющей решающую роль в генез симптомов
48 депрессии, [6, 8, 9], и проявляются в изменении его пластичности [5, 6, 8, 9,
49 14, 15], что, в свою очередь, влияет на целостность нейрональной сети
50 гиппокампа, ослабляя его ограничивающее влияние на гипоталамо-
51 гипофизарно-надпочечниковую систему и, следовательно,
52 пролонгированному ответу на психологические стрессоры [5, 14, 15]. Имеется
53 достаточное количество данных о существенной роли иммунных клеток и
54 продуцируемых ими цитокинов при стрессе и депрессии, в том числе в
55 развитии депрессивного поведенческого фенотипа [4, 5, 7, 9, 14]. Ранее нами
56 было показано, что иммунокомпетентные клетки селезенки депрессивно-
57 подобных мышей после обработки *ex vivo* кофеином, психоактивным
58 препаратом с иммуномодулирующими свойствами, изменяют свою
59 функциональную активность и после внутривенного введения сингенным
60 депрессивно-подобным реципиентам оказывают иммуномодулирующий
61 эффект, сопровождающийся редактированием характерных для состояния
62 депрессивности поведенческих паттернов (снижение ангедонии, стимуляция
63 ориентировочно-исследовательского поведения, стимуляция двигательной
64 активности в тесте «Принудительное плавание») [1, 2, 10, 11].

65 Целью настоящей работы было исследовать центральные механизмы
66 редактирования депрессивно-подобного поведения модулированными
67 кофеином иммунокомпетентными клетками селезенки.

68 2 Материалы и методы

69 В исследованиях использовались мыши-самцы (СВА×С57BL/6) F1 в
70 возрасте 3-3,5 месяцев, массой 25-30 г, полученные из питомника НИЛЭМ (г.
71 Томск). Животных содержали в лабораторном виварии в стандартных
72 условиях на стандартном рационе, со свободным доступом к воде и
73 естественным световым режимом. Исследования с животными проводились в
74 соответствии с законодательными актами Российской Федерации,
75 Европейского парламента и совета Европейского Союза, декларирующими
76 правила обращения с животными, используемыми в научных целях, и были
77 одобрены на заседании локально-этического комитета НИИФКИ (протокол
78 заседания № 139 от 30.05.2022 г.).

79 Депрессивно-подобное состояние формировалось у пассивных самцов
80 ($n = 78$) в результате длительного (20 дней) социального стресса (классическая
81 модель депрессии). Затем депрессивно-подобных самцов изолировали в
82 отдельные клетки, чтобы избежать агонистического взаимодействия, и им
83 трансплантировали прекультивированные с кофеином клетки селезенки
84 (15×10^6 клеток в объеме 0,3 мл физраствора на мышь), взятые от сингенных
85 депрессивно-подобных доноров, как это было подробно описано ранее [1, 10,
86 11]. В контрольной группе депрессивно-подобных реципиентов подготовку и
87 трансплантацию клеток реализовали в аналогичных условиях эксперимента,
88 за исключением того, что спленциты прекультивировались без кофеина.

89 Всех реципиентов через 48 часов после введения клеток усыпляли в
90 камере с CO₂; транскардиально перфузировали фосфатно-солевым буфером
91 (PBS), а затем 4% параформальдегидом в PBS. Быстро извлекали головной
92 мозг, его обезвоживали 40% раствором сахарозы в 1 х PBS с 4 %
93 параформальдегидом, замораживали в среде O.C.T и хранили при температуре
94 -70° С. Криосрезы гиппокампа толщиной 30 мкм были получены при помощи
95 криотома HistoSafeMicroCut – SADV (Китай). Окрашивание по Ниссля
96 проводили по стандартной процедуре (Paxinos and Franklin, 2019).
97 Изображение было получено и проанализировано с помощью микроскопа
98 Nikon Eclipse Ci (Nikon, Япония), соединенного с камерой Nikon DS-Fi2
99 (Nikon, Япония) и программным обеспечением Image Pro Plus 6.0 (Media
100 Cybernetics, CA, США). Нейрональную площадь гиппокампа определяли
101 полуколичественным методом.

102 В лизатах отдельных структур мозга реципиентов измеряли уровни
103 BDNF и патогенетически значимых для депрессии цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-
104 6, INF- γ , TNF α , IL-10) методом ИФА с использованием соответствующих тест-
105 систем (R&D Systems, Великобритания) согласно инструкциям
106 производителя.

107 Перед внутривенным введением прекультивированных с кофеином
108 спленоцитов была произведена их окраска витальным красителем CFSE
109 (Invitrogen, USA) для последующей визуализации клеток в паренхиме
110 головного мозга депрессивно-подобных реципиентов, которая была проведена
111 через 48 часов после клеточной трансплантации. Цитометрический анализ
112 проводили с помощью проточного цитофлюориметра «BD FACSVerser» и
113 программного обеспечения «BD FACSuite».

114 Статистическая обработка результатов проводилась с использованием
115 парного теста Манна-Уитни (программное обеспечение Statistica для Windows
116 10.0). Результаты представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка
117 среднего значения. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

118 **3 Результаты исследования и их обсуждение**

119 Как упоминалось выше, нейродегенеративные изменения в гиппокампе,
120 рассматриваются как один из патогенетических механизмов когнитивных
121 нарушений при депрессии. Клинические исследования и результаты
122 нейровизуализации показали, что объем гиппокампа пациентов при
123 депрессии снижается; подобные результаты наблюдались и на
124 экспериментальных моделях: хронический стресс уменьшает объем
125 гиппокампа за счет апоптоза пирамидных нейронов преимущественно в CA1
126 и CA3 регионах и ингибирует нейрогенез у крыс [5, 12, 15].

127 В результате проведенных исследований нами установлено, что
128 плотность пирамидных нейронов в указанных регионах была существенно
129 выше у депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации
130 модулированных *ex vivo* кофеином сингенных клеток селезенки (Рисунок 1).

131 Рисунок 1. Нейрональная площадь (%) CA1, CA3 регионов гиппокампа
132 депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации сингенных
133 спленоцитов, модулированных *ex vivo* кофеином.

134 Полный цикл нейрогенеза занимает не менее 35-45 дней для
135 функциональной интеграции новообразованных нейронов в сети гиппокампа.
136 Поскольку увеличение плотности нейронов в CA1 и CA3 регионах гиппокампа
137 наблюдалось нами значительно раньше, то, скорее всего, оно обусловлено
138 влиянием введенных иммунокомпетентных клеток на нейроны, находящиеся
139 на поздних стадиях нейрогенеза и/или выживание нейронов.

140 Хорошо известно, что нейротрофические факторы, в частности наиболее
141 широко представленный в головном мозге BDNF (brain-derived neurotrophic
142 factor), играют значительную роль в развитии, дифференцировке,
143 синаптогенезе и выживании нейронов, равно как и в процессах их адаптации
144 к внешним воздействиям [12, 14, 15]. Нарушения метаболизма, транспорта
145 или передачи сигналов BDNF занимают существенное место в патогенезе
146 депрессивных расстройств [12, 14]. Имеются данные о том, что
147 нейродегенеративные процессы при депрессивных расстройствах частично
148 обратимы на фоне успешной терапии препаратами, обладающими
149 нейротрофическими свойствами; при этом восстановление ткани и функций
150 мозга связывают с образования новых нейронов из стволовых клеток [5, 8, 15].
151 В связи с этим, у депрессивно-подобных реципиентов было исследовано
152 количественное содержание BDNF в отдельных структурах головного мозга,
153 наиболее подверженных, как указывалось выше, дегенеративным изменениям
154 при депрессии. Анализ полученных результатов показал, что повышение
155 плотности пирамидных нейронов в CA1 и CA3 регионах гиппокампа у
156 сингенных депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации
157 модулированных *ex vivo* кофеином спленоцитов сопровождалось также и
158 повышением уровня BDNF, как в этой структуре мозга, так и в
159 префронтальной коре (таблица 1). Полученные результаты,
160 демонстрирующие стимуляцию нейрогенеза и повышение уровня BDNF в
161 патогенетически значимых для состояния депрессивности структурах мозга
162 свидетельствуют о стимуляции процессов нейропластичности у депрессивно-
163 подобных реципиентов после трансплантации модулированных *ex vivo*
164 кофеином сингенных клеток селезенки.

165 Важное место в патогенезе депрессии, в том числе в развитии
166 депрессивно-подобного поведения, также принадлежит, как уже указывалось
167 выше, провоспалительным цитокинам [5, 6, 7, 9, 14]. Более того, изменения
168 объема гиппокампа при депрессии связаны с нейровоспалительными
169 изменениями. Провоспалительные цитокины изменяют нейрохимический
170 баланс в мозге; они снижают уровень BDNF и могут отрицательно влиять на
171 нейрогенез и нейропластичность за счет взаимодействия с BDNF-
172 связывающими рецепторами (рецепторами TrkB); а также, посредством
173 влияния на систему глутамата, снижают нейротрансмиссию и повышают
174 эксайтотоксичность [4, 5, 6, 9, 14, 15], вовлекаясь тем самым в

175 патофизиологические механизмы депрессии. Нами было показано, что у
176 депрессивно-подобных реципиентов изменялось количественное содержание
177 ряда цитокинов, являющихся маркерами состояния депрессивности, в
178 отдельных структурах головного мозга, связанных с депрессией, при этом
179 наибольшие изменения регистрировались в гиппокампе, где выявлено
180 снижение провоспалительных цитокинов ИНФ- γ , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β , при
181 повышении противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10; в гипоталамусе
182 наблюдалось снижение ИНФ- γ , ИЛ-6, ИЛ-1 β ; в префронтальной коре
183 регистрировалось снижение ИНФ- γ ; а в стриатуме - повышение ИЛ-10 [1, 2,
184 11]. что свидетельствует о снижении нейровоспаления.

185 Известно также, что не только цитокины, но и продуцирующие их
186 клетки способны проникать в головной мозг и изменять его функции, включая
187 поведенческие реакции, путем непосредственного контакта с клетками мозга
188 [13]. При состоянии депрессивности повышенная проницаемость
189 гематоэнцефалического барьера, вследствие нейровоспаления, позволяет
190 рассматривать также и этот механизм редактирования поведенческого
191 фенотипа реципиентов. Визуализация в паренхиме головного мозга
192 депрессивно-подобных реципиентов функционально активных лимфоцитов в
193 составе введенных клеток селезенки, прекультивированных с кофеином и
194 меченных витальным красителем CFSE (Рисунок 2), позволяет рассматривать
195 также и этот механизм редактирования поведенческого фенотипа реципиентов
196 трансплантированными иммунокомпетентными клетками, чему способствует
197 повышенная вследствие нейровоспаления при состоянии депрессивности
198 проницаемость гематоэнцефалического барьера.

199 Рисунок 2. Лимфоцитарная фракция клеток мозга депрессивно-
200 подобных реципиентов после трансплантации модулированных *ex vivo*
201 кофеином и меченных CFSE сингенных спленоцитов.

202 Продемонстрированные в настоящем исследовании морфологические и
203 функциональные изменения в патогенетически значимых структурах мозга
204 депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации модулированных
205 *ex vivo* кофеином спленоцитов, могут представлять собой один механизмов
206 коррекции депрессивно-подобного поведения, показанного ранее у этих
207 животных [1, 2, 11].

208 4 Заключение

209 Таким образом, в настоящем исследовании показано, что модулированные *ex*
210 *vivo* кофеином иммунокомпетентные клетки селезенки после внутривенного
211 введения вызывают у сингенных депрессивно-подобных реципиентов
212 стимуляцию процессов нейропластичности на фоне снижения
213 нейровоспаления. Поскольку нейрорегенерация гиппокампа, уровни BDNF и
214 провоспалительных цитокинов рассматриваются как мишени для лечения
215 депрессивных расстройств, выявленные в настоящем исследовании
216 центральные эффекты модулированных *ex vivo* кофеином
217 иммунокомпетентных клеток у депрессивно-подобных реципиентов могут
218 также являться механизмами редактирования их поведенческого фенотипа.

219

220 Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение
221 фундаментальных научных исследований НИИФКИ.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Содержание BDNF (пг/мг ткани) в структурах головного мозга депрессивно-подобных реципиентов (CBA x C57Bl/6) F1 после трансплантации сингенных спленоцитов, модулированных *ex vivo* кофеином.

Table 1. BDNF content (pg/mg tissue) in the brain structures of depressive-like recipients (CBA x C57Bl/6) F1 after transplantation of syngeneic splenocytes modulated *ex vivo* by caffeine.

Структура мозга Brain structure	Контроль Control	Опыт Experience
Гиппокамп Hippocampus	347,5 ± 97,8	587,9 ± 96,7*
Префронтальная кора Prefrontal cortex	121,2± 72,3	267, 5± 65,8*

Примечание:

Контроль - образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации прекультивированных без кофеина спленоцитов.

Опыт - образцы лизатов соответствующей структуры головного мозга депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации прекультивированных с кофеином спленоцитов; n=10 в каждой группе; * - p <0,05 между соответствующими показателями в контрольном и опытном образцах.

Note:

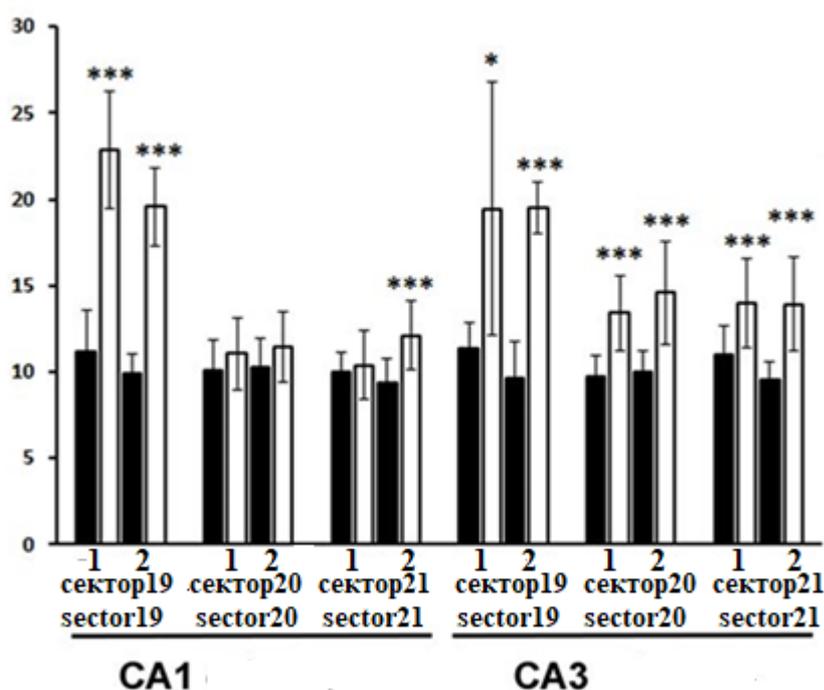
Control - lysates samples of the corresponding brain structure of depressed-like recipients after transplantation of splenocytes precultured without caffeine.

Experience - lysates samples of the corresponding brain structure of depressed-like recipients after transplantation of splenocytes precultured with caffeine; n=10 in each group; * - p <0.05 between the corresponding indicators in the control and experimental samples.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Нейрональная площадь (%) СА1 и СА3 регионов гиппокампа депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации сингенных спленоцитов, модулированных *ex vivo* кофеином.

Figure 1. Neuronal area (%) of hippocampus CA1 and CA3 regions in depressed-like recipients after transplantation of syngeneic splenocytes modulated *ex vivo* by caffeine.



Примечание:

Цифровое обозначение секторов полей СА1, СА3 гиппокампа соответствует уровням срезов относительно брегмы, согласно гистологическому атласу мозга мыши (по Paxinos G., Franklin K.B.J. Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates, 2013).

По оси ординат - нейрональная плотность (%).

Темные столбики - контрольная группа депрессивно-подобных реципиентов, которым была произведена трансплантация спленоцитов, прекультивированных без кофеина.

Светлые столбики - опытная группа депрессивно-подобных реципиентов, которым была произведена трансплантация спленоцитов, прекультивированных с кофеином.

1 - Левое полушарие мозга. 2 - Правое полушарие мозга; n=10-18 в каждой группе; * - p <0,05, *** - p <0,001 между показателями в контрольном и опытном образцах.

Note:

The digital designation of sectors of fields CA1, CA3 of the hippocampus corresponds to the levels of sections relative to bregma, according to the histological

atlas of the mouse brain (according to Paxinos G., Franklin K.B.J. Paxinos and Franklin's the mouse brain in stereotaxic coordinates, 2013).

The y-axis is neuronal density (%).

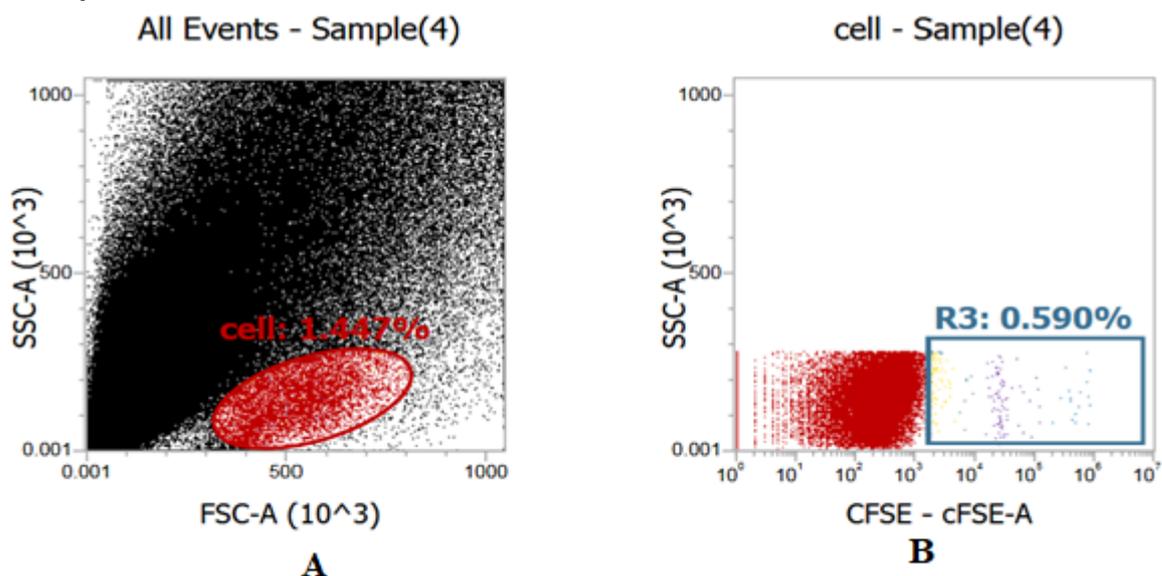
Dark bars represent a control group of depressive-like recipients who underwent transplantation of splenocytes precultured without caffeine.

Light bars - an experimental group of depressive-like recipients who underwent transplantation of splenocytes precultured with caffeine.

1 – Left hemisphere of the brain. 2 – Right hemisphere of the brain; n=10-18 in each group; * - $p < 0.05$, *** - $p < 0.001$ between the indicators in the control and experimental samples.

Рисунок 2. Лимфоцитарная фракция клеток мозга депрессивно-подобных реципиентов после трансплантации модулированных *ex vivo* кофеином и меченных CFSE сингенных спленоцитов.

Figure 2. Lymphocyte fraction of brain cells from depressed-like recipients after transplantation of *ex vivo* caffeine-modulated and CFSE-labeled syngeneic splenocytes.



Примечание:

А- диаграмма фронтального-бокового рассеяния, [cell] – область лимфоцитарного облака. Б - диаграмма бокового рассеяния против CFSE, гейтирована по области [cell] цитограммы А, предназначена для выявления относительного содержания меченных CFSE лимфоцитов от общего числа лимфоцитов. Фракция лимфоцитов была обогащена на трехступенчатом градиенте перколла.

Note:

A – frontal-side scattering diagram, [cell] – area of the lymphocyte cloud. B - side scatter plot against CFSE, gated by the [cell] area of cytogram A, intended to identify the relative content of CFSE-labeled lymphocytes from the total number of lymphocytes. The lymphocyte fraction was enriched on a three-step Percoll gradient.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Маркова Евгения Валерьевна – д.м.н., главный научный сотрудник и руководитель лаборатории нейроиммунологии НИИФКИ;

адрес: 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14;

телефон: 8(903)934-67-86;

факс: 8(383)222-70-28;

e-mail: evgeniya_markova@mail.ru

Markova Evgeniya Valerievna – MD, PhD, D.Sc., Chief Researcher and Head of Neuroimmunology Laboratory NIIFKI;

address: 630099, Russia, Novosibirsk, Yadrintsevskaya Str., 14;

telephone: 8(903)934-67-86;

fax: 8(383)222-70-28;

e-mail: evgeniya_markova@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Княжева Мария Александровна – к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии»;

Knyazheva Maria Alexandrovna – PhD, Junior researcher of Neuroimmunology Laboratory NIIFKI.

Блок 3. Метаданные статьи

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОДУЛИРОВАННЫХ *EX VIVO* КОФЕИНОМ
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК В МЕХАНИЗМАХ
РЕДАКТИРОВАНИЯ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ
CENTRAL EFFECTS OF *EX VIVO* CAFFEINE-MODULATED IMMUNE
CELLS IN THE MECHANISMS OF EDITING DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIOR

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ И ПОВЕДЕНИЕ

IMMUNOCOMPETENT CELLS AND BEHAVIOR

Ключевые слова: депрессивно-подобное состояние, модулированные иммунокомпетентные клетки, структуры головного мозга, пирамидные нейроны, нейротрофический фактор головного мозга, цитокины.

Keywords: depressive-like state, modulated immune cells, brain structures, pyramidal neurons, brain-derived neurotrophic factor, cytokines.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста –

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

22.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Маркова Е.В. Иммунокомпетентные клетки и регуляция поведенческих реакций в норме и патологии. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2021.- 184 с.	Markova E.V. Immune cells and regulation of behavioral reactions in health and disease. Krasnoyarsk: Scientific and Innovation Center, 2021, 184 p. (in Russ).	doi: 10.12731/978-5-907208-67-4
2	Маркова Е.В., Княжева М.А. Психонейроиммуномодулирующий эффект иммунокомпетентных клеток при депрессивно-подобном состоянии // Патогенез. - 2022.- № 3.- С. 107-108.	Markova E.V., Knyazheva M.A. Psychoneuroimmunomodulatory effect of immunocompetent cells in a depressive-like state. Pathogenesis, 2022, no. 3, pp. 107-108 (in Russ).	doi: 10.25557/2310-0435.2022.03.107-108
3	Орловская И.А., Топоркова Л.Б., Савкин И.В., Княжева М.А., Серенко Е.В., Гойман Л. В., Шевченко Ю., Маркова Е.В. Влияние растворимых факторов макрофагов M2 фенотипа на гемопоэз при депрессивно-подобном состоянии // Медицинская	Orlovskaya I.A., Toporkova L.B., Knyazheva M.A, Savkin I.V., Serenko E.V., Goiman E.V., Shevchenko Yu.A., Markova E.V. Influence of soluble factors from the M2 phenotype macrophages on hematopoiesis in depressionlike state. Medical Immunology (Russia)/Meditinskaya	doi: 10.15789/1563-0625-IOS-2516

	иммунология.- 2022.- Т. 24.-№ 5.- С. 1057-1064.	Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 1057-1064.	
4	Ambrée O, Ruland C, Scheu S, Arolt V, Alferink J. Alterations of the Innate Immune System in Susceptibility and Resilience After Social Defeat Stress. Front Behav Neurosci., 2018, Vol. 12, pp. 141.	-	doi:10.3389/fnbeh.2018.00141
5	Bhattacharya A., Drevets W.C., Role of Neuro-Immunological Factors in the Pathophysiology of Mood Disorders: Implications for Novel Therapeutics for Treatment Resistant Depression, Curr Top Behav Neurosci., 2017, Vol. 31, pp. 339-356.	-	doi: 10.1007/7854_2016_43
6	Dean J., Keshavan M., The neurobiology of depression: An integrated view, Asian J Psychiatr., 2017, Vol. 27, pp.101-111.	-	doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025
7	Idova G.V., Markova E.V., Gevorgyan M.M., Al'perina E.L., Zhanaeva S.Y., Cytokine Production by Splenic Cells in C57BL/6J Mice with Depression-Like Behavior Depends on the Duration of Social Stress, Bull Exp Biol Med., 2018, Vol.164, pp. 645-649.	-	doi: 10.1007/s10517-018-4050-9

8	Jun H., Mohammed S. Hussaini Q, Rigby M.J. Jang M.H., Functional role of adult hippocampal neurogenesis as a therapeutic strategy for mental disorders, Neural Plast., 2012, Vol. 2012, pp. 854285.	-	doi: 10.1155/2012/854285
9	Kim Y.K., Na K.S, Myint A.M., Leonard B.E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, Vol. 64, pp. 277-284.	-	doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008
10	Markova E.V., Knyazheva M A. Immunomodulatory properties of caffeine and caffeine-treated immune cells in depression-like state. Medical Immunology (Russia), 2023, Vol. 25, no. 3, pp. 533-538.	-	doi: 10.15789/1563-0625-IPO-2666
11	Markova E.V., Knyazheva M. A. Immune cells as a potential therapeutic agent in the treatment of depression. Medical Immunology (Russia)., 2021, Vol. 23, no. 4, pp. 699-704.	-	doi: 10.15789/1563-0625-ICA-2277

12	Qiao H, An S.C., Xu C, Ma X.M, Role of proBDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression, Brain Res., 2017, Vol. 1663, pp. 29-37.	-	doi: 10.1016/j.brainres.2017.02.020.
13	Rattazzi L., Piras G., Ono M., Deacon R., Pariante C.M., D'Acquisto F., CD4(+) but not CD8(+) T cells revert the impaired emotional behavior of immunocompromised RAG-1- deficient mice, Transl Psychiatry, 2013, Vol. 3, pp. e280.	-	doi: 10.1038/tp.2013.54
14	Remes O., Mendes J.F., Templeton P., Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature, Brain Sci., 2021, Vol. 11, no. 12, pp. 163	-	doi: 10.3390/brainsci11121633.
15	Xu W., Yao X., Zhao F., Zhao H., Cheng Z., Yang W., Cui R., Xu S., Li B. Changes in Hippocampal Plasticity in Depression and Therapeutic Approaches Influencing These Changes, Neural Plast., 2020, Vol. 2020, pp. 8861903.	-	doi: 10.1155/2020/8861903.

