

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СПЛЕНОЦИТОВ, ОБРАБОТАННЫХ ХЛОРПРОМАЗИНОМ, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АГРЕССИИ

Серенко Е.В., Гольдина И.А., Маркова Е.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Агрессивное поведение считается одним из центральных симптомов многих нервно-психических расстройств и является серьезной медико-биологической проблемой, связанной как с высокой частотой и тяжестью проявлений, так и с отсутствием средств избирательной коррекции. Целью настоящего исследования была оценка функционального фенотипа иммунных клеток, обработанных хлорпромазином, у агрессивных животных *in vitro*, а также влияния трансплантации этих клеток на функциональную активность клеток иммунной системы сингенных агрессивных реципиентов. Агрессивное поведение формировали у активных мышей в результате повторного опыта побед в агонистических взаимодействиях с животными с субмиссивным партнером. Далее агрессивных животных изолировали в индивидуальные клетки и использовали в качестве доноров и реципиентов иммунных клеток. Иммунные клетки получали в стерильных условиях из суспензии клеток селезенки, прекультивированных с хлорпромазином. Оценку уровня спонтанной и митоген-индуцированной пролиферации клеток проводили стандартным методом по включению радиоактивной метки. Количественное содержание цитокинов в образцах надосадочной жидкости культур клеток, обработанных хлорпромазином, определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем. Далее агрессивным сингенным реципиентам внутривенно вводили спленоциты, прекультивированные с хлорпромазином. Контрольной группе животных вводили спленоциты, прекультивированные в аналогичных условиях, без добавления хлорпромазина. У реципиентов оценивали пролиферативную активность клеток селезенки, а также интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа стандартными методами, по количеству антителообразующих клеток селезенки и выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение Т-зависимого антигена. Установлено, что обработка хлорпромазином *in vitro* подавляла митоген-стимулированную пролиферацию спленоцитов агрессивных мышей, не изменяя при этом спонтанной пролиферации, а также сопровождалась снижением продукции ряда цитокинов – IL-6, IL-2 и IFN γ . При исследовании интенсивности гуморального и клеточного иммунного ответа у агрессивных реципиентов после трансплантации донорских сингенных спленоцитов, обработанных хлорпромазином, было зарегистрировано снижение интенсивности гуморального иммунного ответа. Трансплантация

Адрес для переписки:

Серенко Евгений Владимирович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и фундаментальной иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (960) 789-39-22.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: serenko.evgeniy@mail.ru

Address for correspondence:

Evgeniy V. Serenko
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (960) 789-39-22.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: serenko.evgeniy@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Серенко, И.А. Гольдина, Е.В. Маркова
«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

© Серенко Е.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Serenko, I.A. Goldina, E.V. Markova
“Immunomodulatory properties of splenocytes treated with
chlorpromazine in experimental aggression”, *Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2024,
Vol. 27, no. 3, pp. 457-462.
doi: 10.46235/1028-7221-16704-IPO

© Serenko E.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16704-IPO

обработанных хлорпромазином донорских спленоцитов сопровождалась также снижением спонтанной и митоген-стимулированной пролиферации спленоцитов агрессивных реципиентов. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ингибирующем влиянии хлорпромазина на функциональную активность иммунных клеток агрессивных мышей, а также о положительном иммуномодулирующем действии трансплантации обработанных хлорпромазином иммунных клеток при агрессивном поведении у экспериментальных животных.

Ключевые слова: спленоциты, трансплантация, хлорпромазин, пролиферативная активность, гуморальный иммунный ответ, клеточный иммунный ответ, цитокины, экспериментальная агрессия

IMMUNOMODULATORY PROPERTIES OF SPLENOCYTES TREATED WITH CHLORPROMAZINE IN EXPERIMENTAL AGGRESSION

Serenko E.V., Goldina I.A., Markova E.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Aggressive behavior is considered to be as one of the central symptoms of many neuropsychiatric disorders. It is a serious medical and biological problem associated both with high frequency and severity of manifestations and lack of selective correction means. The purpose of this study was to evaluate the functional phenotype of immune cells treated with chlorpromazine in aggressive animals *in vitro*, as well as the effect of transplantation of these cells on syngeneic aggressive recipient's immune cells functional activity. Aggressive behavior was formed in active mice as a result of repeated experience of victories in agonistic interactions with animals with a submissive partner. Further, aggressive animals were isolated into individual cells and used as donors and recipients of immune cells. Immune cells were obtained under sterile conditions from suspension of spleen cells precultured with chlorpromazine. The level of spontaneous and mitogen-induced cell proliferation was assessed using a standard method of radioactive label incorporation. The quantitative content of cytokines in samples of treated with chlorpromazine cell cultures supernatant was determined by enzyme immunoassay using appropriate test systems. Further aggressive syngeneic recipients were intravenously injected with splenocytes precultured with chlorpromazine. The control group of animals was injected with splenocytes precultured under similar conditions, without the chlorpromazine addition. The recipients were assessed for the spleen cells proliferative activity and the intensity of humoral and cellular immune response using standard methods, by the number of antibody-forming spleen cells and severity of a delayed-type hypersensitivity reaction in response to T-dependent antigen introduction. It was found that treatment with chlorpromazine *in vitro* suppressed mitogen-stimulated proliferation of splenocytes in aggressive mice, without changing of spontaneous proliferation. It was also accompanied by some cytokines production decrease: IL-6, IL-2 and IFN γ . When studying the humoral and cellular immune response intensity in aggressive recipients after transplantation of donor's syngeneic splenocytes treated with chlorpromazine, a decrease in the intensity of humoral immune response was recorded. Transplantation of donor's splenocytes treated with chlorpromazine was also accompanied by a decrease in spontaneous and mitogen-stimulated proliferation of splenocytes from aggressive recipients. Thus, the obtained data indicate the inhibitory effect of chlorpromazine on immune cell's functional activity in aggressive mice, as well as the positive immunomodulatory effect of chlorpromazine-treated immune cells transplantation at aggressive behavior in experimental animals.

Keywords: splenocytes, transplantation, chlorpromazine, proliferative activity, humoral immune response, cell immune response, cytokines, experimental aggression

Работа выполнена при поддержке федерального бюджета РФ, выделенного на фундаментальные научные исследования в НИИ фундаментальной и клинической иммунологии (тема № 122011800324-4 (2021-2023)).

Введение

Агрессивное поведение — это инстинктивно обусловленный паттерн поведения, тесно связан-

ный с многочисленными физиологическими процессами, такими как защита территории, пищи и потомства, которые помогают животным выживать и размножаться. Агрессивное поведение, с другой стороны, считается одним из центральных симптомов многих нервно-психических расстройств — пограничных расстройств личности, аутизма, шизофрении, аффективных расстройств, включая посттравматический синдром и депрессию. Последствия агрессии ложатся тяжелым бре-

менем на пациентов, их семьи и врачей. Агрессия является серьезной медико-биологической проблемой, связанной как с высокой частотой и тяжестью проявлений, так и с отсутствием средств избирательной коррекции [3, 4, 15].

Множество данных клинико-лабораторных исследований подтверждают связь между хроническими стрессорами, нервно-психическими расстройствами и нарушением функционирования иммунной системы, наряду с изменением синтеза нейротрансмиттеров, факторов роста, гормонов. Так, агрессивное поведение, в условиях социального стресса или у генетически агрессивных мышей NC900 связано с активацией иммунного ответа на Т-зависимые антигены, повышением пролиферации Т-клеток, перераспределением субпопуляций Т-лимфоцитов в костном мозге, периферической крови и селезенке. Также было выявлено, что иммунная дисфункция при агрессивном поведении связана с изменением баланса цитокинов, синтезируемых иммунными клетками и клетками головного мозга. Так, у индивидуумов с высоким уровнем агрессивности выявляли повышенные уровни провоспалительных цитокинов. У агрессивных животных регистрировали более высокую скорость заживления ран, чем у низкоагрессивных. При этом также наблюдался повышенный уровень ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN γ , TNF α) [5, 6, 13, 14].

Разработанный в последние десятилетия экспериментальный подход, заключающийся в получении мышами-самцами многократного опыта побед в ежедневных внутривидовых противостояниях, позволил сформировать у них агрессивный тип поведения. Исследования таких животных показали наличие у них целого ряда общих нейробиологических механизмов с людьми, характеризующимися высоким уровнем агрессивности. Вероятно, видоспецифичными и отличающимися у человека и животных являются лишь факторы, провоцирующие и запускающие агрессивное поведение [8, 13, 14, 15]. Ведущими звеньями патогенетического механизма агрессии являются нарушение регуляции продукции цитокинов, нейромедиаторов, нейропептидов, действие которых опосредовано клеточными элементами иммунной системы. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов формирования агрессивного поведения и поиск подходов к его коррекции в рамках нейроиммунного взаимодействия в настоящее время чрезвычайно актуальны. Ранее нами была продемонстрирована возможность редактирования агрессивного поведения у животных трансплантацией обработанных хлорпромазином иммунных клеток, что сопровождалось изменением содержания цитокинов в некоторых структурах мозга этих животных [1, 2, 9, 10].

Целью настоящего исследования была оценка функционального фенотипа иммунных клеток, обработанных хлорпромазином, у агрессивных животных *in vitro*, а также влияние трансплантации этих клеток на функциональную активность клеток иммунной системы сингенных агрессивных реципиентов.

Материалы и методы

Мышей-самцов (СВА \times С57BL/6) F1 в возрасте 4 мес., с массой 25-30 г, полученных из ветеринарного хозяйства ФГБНУ им. Гольдберга НИИ фармакологии и регенеративной медицины Томского национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск, Россия), содержали в клетках группами по десять животных на стандартном рационе питания, со свободным доступом к воде и пище, естественным световым режимом. Все протоколы исследований соответствовали регламентирующим документам по работе с экспериментальными животными (Страсбург, 1986 г.). Агрессивное поведение формировали у активных мышей (n = 48) в результате повторного опыта побед в агонистических взаимодействиях с субмиссивным партнером в течение 20 дней, как описано N.N. Kudryavtseva и соавт. [7]. Далее агрессивных животных для предотвращения агонистического взаимодействия изолировали в индивидуальные клетки и использовали в качестве доноров и реципиентов иммунных клеток. Иммунные клетки получали в стерильных условиях из суспензии клеток селезенки агрессивных животных, прекультивированных с раствором хлорпромазина 25 мг/мл (ОАО «Новосибхимфарм», Россия), представляющим собой нейролептик группы фенотиазинов алифатического ряда, в дозе 150 мкг на 15 \times 10⁶ клеток с 3% FCS (Hyclone) в течение 25 минут, как описано нами ранее [1, 2]. Оценку уровня спонтанной и митоген-индуцированной пролиферации клеток проводили стандартным методом, по включению радиоактивной метки (H³-тимидин). Количественное содержание цитокинов в образцах надосадочной жидкости культур клеток, обработанных хлорпромазином, определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем для определения IFN γ , IL-6, IL-2 – eBioscience, Bender MedSystems (Австрия), для определения IL-1 β , IL-10, TNF α – R&D Systems Inc., (Великобритания) в соответствии с рекомендациями производителей. Далее агрессивным сингенным реципиентам внутривенно вводили спленоциты, прекультивированные с хлорпромазином. Контрольной группе животных вводили спленоциты, прекультивированные в аналогичных условиях, без добавления хлорпромазина. Интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа у сингенных агрессивных реципиентов оценивали стандартными

методами, путем подсчета относительного и абсолютного количества антителообразующих клеток селезенки (АОК) и выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в ответ на введение Т-зависимого антигена (эритроциты барана). Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием парного критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) для двух независимых выборок (программное обеспечение Statistica для Windows 10.0). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и представляли как среднее значение $S \pm M$.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментов было установлено, что хлорпромазин *in vitro* подавлял митоген-стимулированную пролиферативную активность спленоцитов агрессивных мышей, не изменяя при этом уровня спонтанной пролиферации (рис. 1). Также было выявлено, что после обработки хлорпромазином *in vitro* спленоциты агрессивных мышей характеризовались снижением продукции ряда цитокинов – IL-6, IL-2 и IFN γ (рис. 2). Следовательно, прекультивирование спленоцитов агрессивных мышей с хлорпромазином вызывает изменение функциональной активности этих клеток.

Учитывая описанную выше важную роль нарушений функционального состояния клеток иммунной системы в формировании агрессивного поведения, далее мы изучали интенсивность гуморального и клеточного иммунного ответа

и пролиферативную активность спленоцитов у агрессивных реципиентов после трансплантации сингенных спленоцитов, обработанных хлорпромазином. В результате проведенных исследований было зарегистрировано снижение интенсивности гуморального иммунного ответа, что оценивалось по уменьшению как относительного, так и абсолютного количества АОК в селезенке; при этом достоверных изменений в выраженности реакции ГЗТ у агрессивных реципиентов не отмечалось (табл. 1). Также было установлено снижение спонтанной ($718,9 \pm 29,9$ имп/мин и $441,5 \pm 34,5$ имп/мин соответственно, в контрольной и опытной группах; $p < 0,05$), ConA-стимулированной ($17381,7 \pm 998,6$ имп/мин и $12247,3 \pm 854,5$ имп/мин в контрольной и опытной группах соответственно; $p < 0,05$) и ЛПС-стимулированной ($2986,29 \pm 132,94$ имп/мин и $1651,09 \pm 113,26$ имп/мин в контрольной и опытной группах, соответственно; $p < 0,05$) пролиферации спленоцитов агрессивных реципиентов. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что наряду со снижением функциональной активности иммунных клеток агрессивных животных, вызванной хлорпромазином, данные клетки при трансплантации реципиентам индуцируют снижение функциональной активности их клеток иммунной системы, что выражается в снижении интенсивности гуморального иммунного ответа и пролиферативной активности. Полученные в данной работе результаты согласуются с нашими данными, полученными ранее, свидетельствующими о том, что

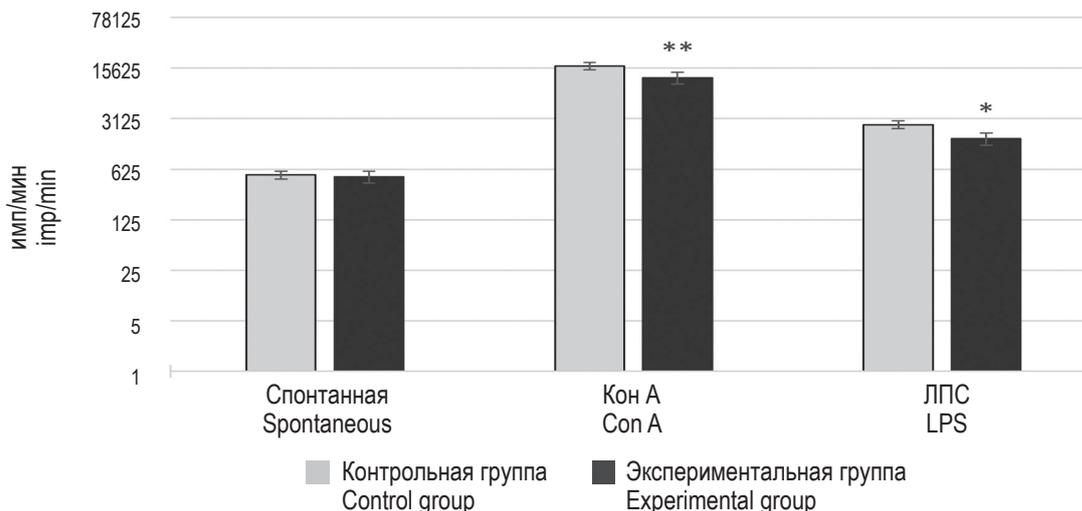


Рисунок 1. Пролиферативная активность (имп/мин) спленоцитов агрессивных мышей (CBAx57BL/6) F1 после обработки хлорпромазином *in vitro*

Примечание. ■ – клетки, прекультивированные без хлорпромазина (контрольная группа). ■ – клетки, обработанные *in vitro* хлорпромазином ($150 \text{ мкг}/15 \times 10^6$ клеток – экспериментальная группа); $n = 12$ в каждой группе; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ между контрольной и опытной группами клеток (U-критерий Манна–Уитни).

Figure 1. Proliferative activity (cpm) of splenocytes of aggressive (CBAx57BL/6) F1 mice after the chlorpromazine treatment *in vitro*
Note. ■, cells precultured without chlorpromazine (control group). ■, cells treated *in vitro* with chlorpromazine ($150 \text{ }\mu\text{g}/15 \times 10^6$ cells – experimental group); $n = 12$ in each group; * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ between the control and the experimental groups of cells (Mann–Whitney U test).

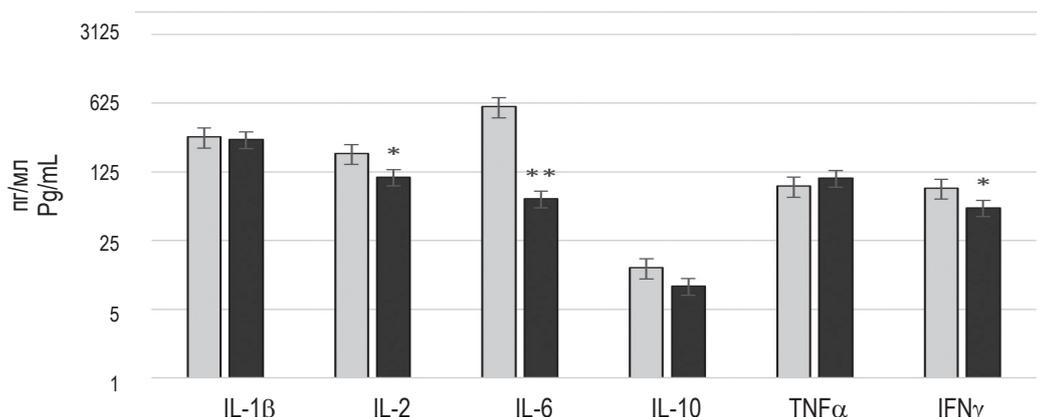


Рисунок 2. Продукция цитокинов (пг/мл) спленоцитами агрессивных мышей (CBA×C57Bl/6) F1 после обработки хлорпромазином *in vitro*

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Cytokine production (pg/mL) by splenocytes of aggressive mice (CBA×C57Bl/6) F1 after the chlorpromazine treatment *in vitro*
Note. As for Figure 1.

ТАБЛИЦА 1. ГУМОРАЛЬНЫЙ И КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У АГРЕССИВНЫХ СИГЕННЫХ РЕЦИПИЕНТОВ (CBA×C57Bl/6) F1 ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СПЛЕНОЦИТОВ, ОБРАБОТАННЫХ *IN VITRO* ХЛОРПРОМАЗИНОМ

TABLE 1. HUMORAL AND CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN AGGRESSIVE SYNGENEIC (CBA×C57BL/6) F1 RECIPIENTS AFTER TRANSPLANTATION OF SPLENOCYTE, TREATED WITH CHLORPROMAZINE *IN VITRO*

Параметр Parameter	Контрольная группа реципиентов Control group of recipients	Экспериментальная группа реципиентов Experimental group of recipients
Относительное количество АОК (АОК/10 ⁶) Relative number of AFC (AFC/10 ⁶)	881,18±270,46	545,58±183,29*
Абсолютное количество АОК Absolute number of AFC	104298,75±1571,35	71784,05±2648,30*
Уровень реакции ГЗТ (%) DTH response rate (%)	45,50±4,92	53,00±2,62

Примечание. Контрольная группа реципиентов – агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, предварительно культивированных без хлорпромазина. Экспериментальная группа реципиентов – агрессивные реципиенты после трансплантации сингенных спленоцитов, предварительно культивированных с хлорпромазином; n = 15-18 в каждой группе; * – p < 0,05 относительно соответствующего показателя в контрольной группе.

Note. The control group of recipients – aggressive recipients after transplantation of syngeneic splenocytes previously cultured without chlorpromazine. Experimental group of recipients – aggressive recipients after transplantation of syngeneic splenocytes pre-cultured with chlorpromazine; n = 15-18 in each group; *, p < 0.05 relative to the corresponding indicator in the control group.

трансплантация спленоцитов с модулированной хлорпромазином *in vitro* функциональной активностью сингенным агрессивным реципиентам вызывала снижение митоген-стимулированной продукции их спленоцитами цитокинов – IL-4, IL-6, IL-10, IL-2 и IFNγ. Мы полагаем, что изменение функциональной активности последних может быть связано с хомингом трансплантированных клеток селезенки донора и их межклеточным контактом с клетками селезенки реципиента. Эту гипотезу подтверждают наши данные по визуализации прекультивированных с хлорпромазином и меченных флуоресцентным красителем карбоксифлуоресцеином спленоцитов агрессивных доноров в селезенке синген-

ных агрессивных реципиентов [2]. Кроме того, изменение функциональной активности клеток иммунной системы может быть следствием опосредованного влияния ЦНС, ее гормонов и нейромедиаторов на иммунитет при агрессии.

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о ингибирующем влиянии хлорпромазина на функциональную активность иммунных клеток агрессивных мышей, а также о положительном иммуномодулирующем действии трансплантации обработанных хлорпромазином иммунных клеток при агрессивном поведении у экспериментальных животных.

Список литературы / References

1. 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. [Markova E.V., Serenko E.V. Correction of aggressive behavior patterns by *ex vivo* modulated immunocompetent cells: an experimental study. *Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii = Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2022, no. 3 (116), pp. 5-13. (In Russ.)]
2. 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. [Markova E.V., Serenko E.V. Cytokine-mediated mechanisms for the correction of aggressive behavior by *in vitro* modulated immunocompetent cells. *Sibirskiy vestnik psikhiiatrii i narkologii = Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*, 2023, no. 1 (118), pp. 32-40. (In Russ.)]
3. Belfry K.D., Kolla N.J. Cold-Blooded and on purpose: a review of the biology of proactive aggression. *Brain Sci.*, 2021, Vol. 11, no. 11, 1412. doi: 10.3390/brainsci11111412.
4. Bertsch K., Florange J., Herpertz S.C. Understanding brain mechanisms of reactive aggression. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2020, Vol. 22, 81. doi: 10.1007/s11920-020-01208-6.
5. Coccaro E.F., Lee R., Breen E.C., Irwin M.R. Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory markers and human aggression. *Neuropsychopharmacology*, 2023, Vol. 48, no. 7, pp.1060-1066.
6. Idova G.V., Gevorgyan M.M., Alperina E.L., Zhukova E.N., Markova E.V. Changes in production of cytokines by C57BL/6J mouse spleen during aggression provoked by social stress. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, Vol. 160, no. 5, pp. 679-682.
7. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L., Vishnivetskaya G.B., Repeated positive fighting experience in male inbred mice. *Nat. Protoc.*, 2014, Vol. 9, no. 11, pp. 2705-2717.
8. Kudryavtseva N.N. Positive fighting experience, addiction-like state, and relapse: Retrospective analysis of experimental studies. *Aggress. Viol. Behav.*, 2020, Vol. 52, 101403. doi: 10.1016/j.avb.2020.101403.
9. Markova E., Serenko E., Knyazheva M. Aggressive phenotype editing by modulated immune cells. *Eur. Psychiatry*, 2022, Vol. 65, no. S1, pp. S95-S96.
10. Markova E.V., Serenko E.V., Knyazheva M.A. Aggressive behavior correction by the transplantation of *in vitro* modulated immune cells. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 4, pp. 693-698. doi: 10.15789/1563-0625-ABC-2263.
11. New A.S., Hazlett E.A., Buchsbaum M.S., Goodman M., Mitelman S.A., Newmark R., Trisdorfer R., Haznedar M.M., Koenigsberg H.W., Flory J., Siever L.J. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2007, Vol. 32, no. 7, pp. 1629-1640.
12. Raine A., Yang Y. Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, 2006, Vol. 1, pp. 203-213.
13. Takahashi A., Flanigan M.E., McEwen B.S., Russo S.J. Aggression, Social Stress, and the Immune System in Humans and Animal Models. *Front. Behav. Neurosci.*, 2018, Vol. 12, 56. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00056.
14. Takahashi A., Aleyasin H., Stavarache M.A., Li L., Cathomas F., Parise L.F., Lin H.-Y., Burnett C.J., Aubry A., Flanigan M.E., Brancato A., Menard C., Pfau M.L., Kana V., Wang J., Hodes G.E., Sasaki T., Kaplitt M.G., Ogawa S., McEwen B.S., Russo S.J. Neuromodulatory effect of interleukin 1 β in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression. *Mol. Psychiatry*, 2022, Vol. 27, pp. 2563-2579.
15. Tordjman S. Aggressive behavior: A language to be understood. *Encephale*, 2022, Vol. 48, no. 1, pp. S4-S13.

Авторы:

Серенко Е.В. — младший научный сотрудник лаборатории нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Гольдина И.А. — научный сотрудник лаборатории нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Маркова Е.В. — д.м.н., главный научный сотрудник и руководитель лаборатории нейробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и фундаментальной иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Serenko E.V., Junior Research Associate, Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Goldina I.A., Research Associate, Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Markova E.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate and Head of Neuroimmunology Laboratory, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 29.03.2024

Отправлена на доработку 06.04.2024

Принята к печати 18.04.2024

Received 29.03.2024

Revision received 06.04.2024

Accepted 18.04.2024